

## Activitatea Asociației Naționale a Fabricanților de Produse de uz Veterinar pe anul 2009

### The activity of The National Association of Veterinary Use Products of Romania for year 2009

Prof. dr. Valer Teușdea<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Director Executiv ANFPUV

#### Abstract

Below is presented the annual activity report of the executive director of The National Association of Veterinary Use Products of Romania for year 2009. All fulfilments and unfulfilments and also the Action plan for year 2010 are objectively presented.

#### Rezumat

Activitatea Asociației noastre pe anul 2009 poate fi considerată o imagine a timpurilor pe care le trăim! Numeroasele greutăți, problemele și disfuncționalități, pe care le-am trăit în anul 2009 nu sunt altceva decât efectul crizei prin care trece țara și societatea românească în ansamblul ei. Departe de a fi descurajați, poate puțin îngrijorați, prezentăm în cele ce urmează într-un mod obiectiv, realizările și nerealizările ANFPUV pentru anul 2009 și planul de acțiune pentru 2010

#### RAPORT DE ACTIVITATE perioada 01.01-31.12.2009

Activitatea Asociației Naționale a Fabricanților de Produse de uz Veterinar pentru perioada 01.01.-31.12.2009 s-a desfășurat în baza prevederilor planului de acțiune pe anul 2009 aprobat în Adunarea Generală a Asociațiilor din data de 24.03.2009 și a cerințelor noi rezultate din statutul de stat membru al UE. Se vor prezenta succint realizările, nerealizările, preocupările și dificultățile întâmpinate în activitatea cotidiană. În anul 2009 principalele preocupări ale conducerii Asociației s-au canalizat în primul rand asupra problemei majore care condiționează continuarea procesului de fabricație de către membrii Asociației pentru toate sortimentele de produse de uz veterinar din nomenclatorul acestora, iar în al doilea rand asupra problemei care condiționează planificarea rațională a fabricației de produse imunologice și neimunologice.

#### 1. Continuarea procesului de fabricație și de diversificare a gamei de produse

Continuarea procesului de fabricație și de diversificare a gamei de produse este determinată de elaborarea dosarelor pentru reînregistrarea produselor din nomenclator și înregistrarea de noi produse în vederea obținerii autorizației de comercializare pentru acestea. laborarea dosarelor în vederea reînregistrării/înregistrării la nivelul exigențelor experților din ICPBMUV în conformitate cu prevederile actelor normative

ale UE, dar și a recomandărilor diferitelor organisme de specialitate ale acestora este imposibilă în prezent, pentru toate produsele.

În urma unei analize lucide a situației de fapt, a potențialului uman, material și financiar al industriei de produse medicinale veterinare autohtone s-au făcut mai multe intervenții scrise către ICPBMUV și ANSVSA pentru :

- A.** Acordarea unei perioade de tranziție de 2-3 ani pentru :
- impuritățile / produșii de degradare în substanța activă și produsul finit pe perioada de valabilitate;
  - conservanții:
    - a. stabilitate – identificarea și conținutul pe toată durata valabilității la 3 serii de fabricație la înregistrare/reînregistrare;
  - antioxidanți:
    - a. produs finit – identificare și conținut la terminarea fabricației;
    - b. stabilitate – identificarea și conținutul pe durata valabilității la 3 serii de fabricație la înregistrare / reînregistrare;
  - dezvoltarea farmaceutică – justificarea alegerii conservanților și antioxidanților.
- B.** Evaluarea dosarelor conform prevederilor din Ordinul ANSVSA nr.187/2007, Ordinul 57/2009 și Notice to applicants.
- C.** Prezentarea de către reprezentanții ANSVSA și ICPBMUV după fiecare participare la instruirile organizate de UE a noutăților / obligațiilor care le revin fabricanților autohtoni.
- D.** Reevaluarea încadrării cu personal evaluator a ICPBMUV pentru a putea face față în următorii 2-3 ani fluxului mare

- de dosare ce urmează a fi prezentate pentru înregistrare/reînregistrare.
- E.** Perfectionarea continuă a evaluatorilor în funcție de cerințele impuse de UE.
  - F.** Creșterea obiectivității activităților de evaluare prin efectuarea acestora în funcție de importanța și impactul epidemiologic și economic a produsului de cel puțin 2 evaluatori (din care unul din grupul de experți).
  - G.** Adoptarea de către ANSVSA și autoritățile din subordine a unor politici și programe pe termen scurt și mediu flexibile, adaptate situației și posibilităților financiare și umane ale fabricanților autohtoni.
  - H.** Adoptarea unor proceduri naționale simplificate de înregistrare și reînregistrare a produselor medicinale veterinare.
  - I.** Oficializarea urgentă a listei de experți și a regulamentului privind modul lor de lucru a acestora, a cărei tergiversare din anul 2007 nu mai are nici o justificare plauzibilă.
  - J.** Modificarea Ordinului ANSVSA nr.1/2005 privind aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare a Comitetului pentru Produse Medicinale Veterinare.

Pentru asigurarea unui cadru tehnico-organizatoric mai favorabil pentru activitatea de evaluare a dosarelor și de creștere a operativității în emiterea autorizațiilor de comercializare s-a propus și discutat cu conducerea ICPBMUV și ANSVSA următoarele:

- desființarea Comitetului Medicamentului Veterinar ca organ consultativ și înlocuirea lui cu o comisie permanentă a ICPBMUV pentru evaluarea dosarelor de înregistrare / reînregistrare care să se întrunească lunar. În cazul în care comisia ICPBMUV apreciază că dosarul de înregistrare / reînregistrare este necorespunzător, la solicitarea fabricantului poate fi înaintat la 1-2 experți din cei recunoscuți de ANSVSA pentru a-și exprima opinia. În cazul dosarelor acceptate se înregistrează / reînregistrează produsul, urmând a se elibera autorizația de comercializare conform reglementărilor;
- înființarea Platformei Naționale de Consens privind aplicarea principiilor 3R și a metodelor alternative în experimentarea pe animale.

## 2. Planificarea rațională a fabricației de produse imunologice și neimunologice

Planificarea rațională a fabricației de produse imunologice și neimunologice este determinată de definitivarea Programului de supraveghere, prevenire și control a bolilor la animale, a celor transmisibile de la animale la om, protecția animalelor și protecția mediului până cel mai târziu la 30 iunie a anului precedent. Din nefericire nici în anul 2009 Programul pentru anul 2010 finanțat de deținătorii de animale sau de la bugetul statului nu a fost oficializat, decât în data de 20 ianuarie 2010 prin Ordinul ANSVSA nr.2 modificat și completat prin Ordinul ANSVSA nr.3 din 28.01.2010 deși programele cofinanțate de UE au fost definitivare din aprilie 2009.

## 3. Alte acțiuni întreprinse

- S-a solicitat, din nou, ICPBMUV să întocmească lista produselor medicinale veterinare care se eliberează fără rețetă. Sarcina a fost transmisă fără suport legal, unor membri ai Comitetului Medicamentului Veterinar, care bine înțeles nu a dus-o la îndeplinire.

- Nepublicarea listei în cauză, lasă loc de interpretări după bunul plac și la luarea unor măsuri discreționare de către medicii veterinari oficiali.

- În ceea ce privește aderea **Asociației la IFAH**, veștile nu sunt îmbucurătoare deoarece firma D & B nu a reușit să obțină minimum două recomandări de la membri vechi, pentru ca cererea noastră să fie supusă discuției în Adunarea Generală a Asociației, în vederea luării unei decizii.

Putem afirma, fără riscul de a greși, ca cei de la IFAH nu ne doresc ca membri, probabil din rațiuni economice.

- Veștile, deși păreau la un moment dat că sunt mai bune, în ceea ce privește aderarea la **Asociația Europeană a Fabricanților de Reactivi Veterinari (EVDM)** nu s-au confirmat. În susținerea celor afirmate se menționează că pe 10.07.2009 am primit o scrisoare de la Președintele Asociației – **DI. Jean Loui Hunault** prin care ne face cunoscut că cererea noastră a fost discutată în Adunarea Generală din 8 iunie 2009, ocazie cu care s-a hotărât ca aprobarea să fie amânata până la primirea răspunsurilor noastre la un chestionar.

Chestionarul a fost completat și înaintat EVDM pe 17 iulie 2009. Printre altele ne-am angajat în a sprijini EMVD în lupta împotriva concurenței nelocale a laboratoarelor publice. Până la 25 februarie, fata finalizării raportului

nu s-a primit nici o confirmare. Pentru a forța răspunsul, în data de 18.01.2010 s-a făcut o nouă intervenție prin care s-a solicitat să ni se precizeze dacă mai au nevoie de date suplimentare pentru a lua decizia de aprobare.

- Solicitățile noastre de a include pe ordinea de zi a subcomisiei ANSVSA de dialog social a problemelor legate de acordarea perioadei de tranziției menționate, a elaborării Programului de supraveghere pe 2010, a înființării Platformei naționale de Consens și a statutului de observator pe lângă Comitetul Medicamentului Veterinar au rămas fără nici un răspuns.

- *Revista Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug* a apărut conform planificării, respectiv în sem. I și II, câte un număr Ordinar în 1000 exemplare. În schimb, din numerele suplimentare a fost publicat numai un număr - Normele GMP în 200 exemplare. Deși și al doilea supliment referitor la cele trei Ghiduri privind siguranța pentru mediu traduse și adaptate au fost finalizate până la 30.10.2009, nu a putut fi publicat din lipsă de fonduri.

Se menționează impresia favorabilă a *Revistei Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug* asupra inspectorilor UE, care au rămas plăcut surprinși de această realizare.

- Până la finele anului 2009 au fost traduse două din cele trei volume ale **Notice to applicants**, ultima variantă, care vor fi transmise electronic și dacă vor fi fonduri vor fi publicate în suplimentul nr. 1 pe 2010 al revistei *Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug*.

- În cursul anului 2009 specialiștii din conducerea executivă a Asociației au participat la grupurile de lucru pentru modificarea ordinelor ANSVSA nr. 20, referitor la autorizarea sanitară veterinară a laboratoarelor, inclusiv de control, nr. 187 privind codul produselor medicinale veterinare, nr. 81/2008, referitor la seturile folosite în activitatea de laborator și nr. 1 /2005 referitor la Comitetul pentru Produsele Medicinale Veterinare.

### CONCLUZII

Activitatea Asociației în anul 2009 s-a derulat în condiții foarte grele și fără rezultate deosebite datorită lipsei unui partener stabil și competent de discuție în domeniu, la nivelul ANSVSA și desființării Direcției de control și coordonare a activității farmaceutice veterinare.

Astfel, de la instalarea în funcție a D-lui Președinte – **Secretar de Stat Marian Zlotea** la Direcția nou înființată, respectiv Direcția de Coordonare a Institutelor Naționale, a Laboratoarelor de Stat Sanitare Veterinare Județene și de Farmacovigilență s-au perindat nu mai puțin de trei directori. În acest context eliberarea certificatelor GMP și autorizațiilor de fabricație au întârziat nejustificat de mult, afectând interesele economice ale unor membri ai Asociației noastre.

Se menționează că la ICPBMUV în anul 2009 s-au perindat nu mai puțin de trei directori tehnici, din care unul în conflict de interese.

În ceea ce privește relațiile cu ICPBMUV menționăm că acestea au devenit mai flexibile și cu mai multă înclinație pentru rezolvarea rațională fără exagerări a prevederilor reglementărilor și recomandărilor europene, ca urmare a poziției D-lui Director **Dr. Valentin Voicu**.

Suținerea propunerilor noastre menționate deja de către ANSVSA și ICPBMUV va asigura menținerea activității și dezvoltarea în continuare a industriei autohtone de produse medicinale veterinare.

Evoluția pandemică de gripă A1H1 este un exemplu de situație de risc pentru stăpânirea căreia este necesară producția autohtonă și reducerea dependenței totale de importuri. În acest context este obligația autorităților competente ale statului să sprijine industria autohtonă de produse medicinale veterinare, inclusiv la UE dacă este cazul, pe baza unor programe concrete de conformare la cerințele UE ale fiecărui producător în parte.

În încheiere, în calitate de decan de vârstă a participanților la Adunarea Generală a Acționarilor și a poziției echidistante probată în timp, atât față de membrii Asociației, cât și față de autoritățile competente, rog stăruitor reprezentanții organizațiilor din Asociație la dezbateri sincere pentru depășirea momentului dificil generat de criza economică, care stau la baza unor nemulțumiri care tind să ne dezbine.

Dificultățile suplimentare generate de criza economică și cerințele suplimentare pentru integrare în UE trebuie să ne unească și nu să ne dezbine. Nemulțumirile pe care le avem unii față de alții trebuie tranșate în cadrul Asociației și nu în afara ei.

Dacă este nevoie vă invit să stabilim un cod de etică și deontologie și să-l respectăm,

fără excepție. Dacă nu vom proceda de această manieră vom pierde cu toții.

Lipsa de prevederi privind o perioadă de tranziție în Tratatul de aderare la UE pentru industria farmaceutică veterinară este, fără să se supere cineva, eroarea Guvernului României, dar și a noastră pentru că nu ne-am organizat la timp ca să ne apărăm interesele. Acest exemplu nu vă este suficient pentru a ne menține integritatea și a ne apăra interesele comune. Se menționează, de asemenea, faptul că situația financiară a Asociației este foarte gravă datorită faptului că la 31.12.2009 mai mulți membri cu pondere în producția autohtonă, respectiv SC Crida Pharm, SC Vanelli, nu au plătit nici un ban din cota aferentă a cotizației pe anii 2008 și 2009.

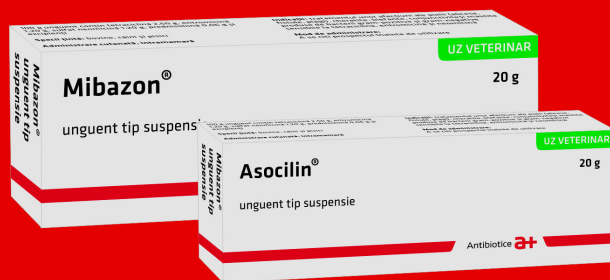
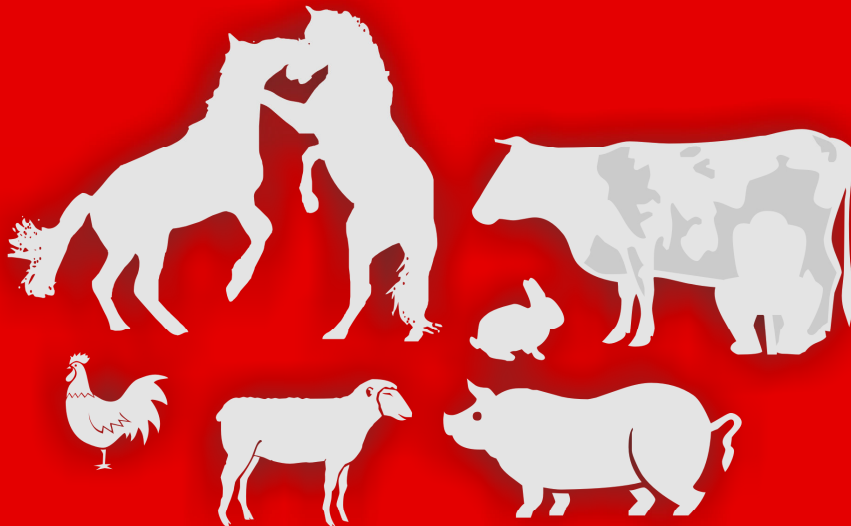
Se menționează că sunt cu cotizația la zi SC Delos, cu o restanță de 1-2 luni, SC Romvac, SN Institutul Pasteur SA, Institutul pentru Apicultură. Cele mai mari sume au fost virate în 2009 în ordine descrescândă de către SC Romvac, SN Institutul Pasteur SA, SC Pasteur Filipești, Institutul de Apicultură, Antibiotice Iași și SC Delos. Problema suportului financiar a Asociației trebuie dezbătută cu responsabilitate pentru stabilirea viitorului acesteia.

În speranța că am fost corect înțeles, vă rog ca în discuțiile și propunerile preconizate și să dați dovadă de înțelepciune și moderație.

#### **PLAN DE ACTIUNE pentru perioada 18.03. – 31.12.2010**

1. Continuarea diligențelor prin forțe proprii pentru aderarea Asociației la IFAH ca urmare a eșecului Firmei D & B.
2. Continuarea diligențelor pentru aderarea Asociației la Asociația Europeană a Fabricanților de Reactivi Veterinari, în funcție de hotărârea acesteia în urma trimiterii angajamentului luat pentru aderare la principiile suplimentare ale acesteia.
3. Continuarea diligențelor pentru înființarea Platformei Naționale de Consens privind aplicarea principiilor 3R în experimentarea pe animale.
4. Completarea dosarului de aderare la ECOPA după înființarea Platformei naționale de Consens privind aplicarea principiilor 3R în experimentarea pe animale.
5. Intensificarea relațiilor începute în anul 2008 cu Ministerul Economiei pentru a ne apăra interesele și a ne sprijini în obținerea unei perioade de tranziție pentru aplicarea Aquis-ului comunitar.
6. Participarea la comisiile de dialog social de la MAPDR – subcomisia ANSVSA și MEC și la Consiliul Consultativ al ANSVSA.
7. Notificarea tuturor acțiunilor ANSVSA, contrare prevederilor actelor normative care afectează interesele membrilor asociației.
8. Continuarea diligențelor pentru crearea cadrului optim legal, tehnic și organizatoric necesar activităților de înregistrare/reînregistrare a produselor medicinale de uz veterinar.
9. Continuarea acțiunilor de promovare a imaginii Asociației, inclusiv prin Revista Medicamentul Veterinar, participări la acțiunile organizate de IFAH și EMEA + IFAH.
10. Continuarea presiunii asupra conducerii ANSVSA și Direcției de Coordonare a Institutelor Naționale de referință, a laboratoarelor sanitare veterinare județene și farmacovigilență pentru facilitarea condițiilor de înregistrare/reînregistrare a produselor medicinale veterinare prin măsuri organizatorice.
11. Organizarea de instruirii cu cadrele tehnice din Asociație pe probleme de interes comun, cu lectori din Asociație sau din afara acesteia.
12. Continuarea intervențiilor pentru obținerea statutului de observator la Comisia pentru Produse Medicinale Veterinare, în situația în care aceasta își va continua activitatea.
13. Participarea la grupurile de lucru pentru elaborarea de acte normative, specifice domeniului de activitate al Asociației înființate în baza unui Protocol bilateral.
14. Continuarea traducerilor de acte normative sau din literatura de specialitate specifice domeniului de activitate al Asociației.
15. Atragerea în cadrul Asociației a fabricanților autohtoni pe măsura apariției lor.
16. Urmărirea respectării întocmai a bugetului de venituri și cheltuieli pe 2010.

## Produse veterinare



Beneficiind de o îndelungată tradiție în domeniul producției de medicamente veterinare, compania Antibiotice deține în prezent un portofoliu de circa 10 produse de uz veterinar.

Calitatea medicamentelor de uz veterinar este demonstrată de certificatul de bună practică de fabricație (GMP) acordat de Autoritatea Națională Sanitar-Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor.

Antibiotice **at**  
Știință și suflet

[www.antibiotice.ro](http://www.antibiotice.ro)

▼ *Educație continuă / Continuous education*

## Produsele biocide: procedura de avizare in vederea plasarii pe piata

### Biocidal products: endorsement procedure for placing on the market

Mihaela SCRIPCARIU, Simona STURZU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar

#### Rezumat

Produsele biocide sunt substanțe active și preparate conținând una sau mai multe substanțe active, condiționate într-o formă în care sunt furnizate utilizatorului, având scopul să distrugă, să împiedice, să facă inofensivă și să prevină acțiunea sau să exercite un alt efect de control asupra oricărui organism dăunător, prin mijloace chimice sau biologice.

Prin definiția lor, aceste produse sunt susceptibile de a avea efecte nocive asupra oamenilor, animalelor și mediului înconjurător, astfel principalul obiectiv al reglementărilor legislative europene din acest domeniu este de a asigura un nivel cât mai ridicat de protecție, prin limitarea plasării pe piață și utilizarea doar a acelor produse biocide care prezintă un risc acceptabil de pericolozitate pentru om sau mediu. Obținerea avizului pentru plasarea pe piata se face în urma evaluării documentației tehnice a produselor biocide, finalizată prin întocmirea unui referat de evaluare cu formularea propunerii pentru eliberarea avizului pentru plasarea pe piata de către Comisia Națională a Produselor Biocide.

ICBMV este desemnat ca autoritate competentă pentru evaluarea documentațiilor tehnice privind datele eficacității, chimiei și toxicității a produselor biocide, tipul de produs 3: produse pentru igiena veterinară.

**Cuvinte cheie:** *produs biocid, aviz plasare pe piata, evaluare documentatie tehnica, referat de evaluare*

#### Abstract

Biocidal products are active substances and preparations containing one or more active substances, put in a form that is supplied to the user, with aim to destroy, to prevent the action or to exercise control over a different effect any harmful organism by chemical or biological means.

By definition, these products are susceptible to have harmful effects on humans, animals and the environment as the main objective of European legislative regulations in this area is to ensure the highest level protection by restricting the placing on the market and use only those biocidal products which have an acceptable risk of danger to humans or the environment.

The favourable opinion for the placing on the market is made after the evaluation of technical documentation of biocidal products, completed by preparing a report of assessment with the formulation of the proposal to issue notice for placing on the market by the National Commission of Biocidal Products.

ICBMV is designated as an authority competent to assess technical documentations on efficacy, chemistry and toxicity data of biocidal products, product type 3: Veterinary hygiene products.

**Keywords:** *biocidal products, market placing opinion, technical documentation, evaluation letter*

Produsele biocide sunt substanțe active și preparate conținând una sau mai multe substanțe active, condiționate într-o formă în care sunt furnizate utilizatorului, având scopul să distrugă, să împiedice, să facă inofensivă și să prevină acțiunea sau să exercite un alt efect de control asupra oricărui organism dăunător, prin mijloace chimice sau biologice.

Prin "*biocid*" se înțelege orice substanță chimică sau biologică, care poate fi utilizată în orice mod pentru a interveni în viața unei ființe.

Prin "*acțiune biocidă*" se înțelege însă efectul pe care substanța îl provoacă în organismul țintă. Acțiunea biocidă nu este numai uciderea organismului țintă pentru că Directiva pentru produse biocide include în acest termen, de exemplu, și efectul de respingere.

Produsele biocide conform HG nr. 956/2005 privind plasarea pe piață a produselor biocide, publicată în M.O. nr. 852/21.09.2005, sunt clasificate în 23 de tipuri, din următoarele grupe principale:

1. Dezinfectante și produse biocide în general (dezinfectante pentru spații private și publice, pentru industria alimentară și industria de preparare a furajelor, pentru dezinfectarea apei potabile) – TP 1 - 5

2. Conservanți (pentru produse îmbuteliate, conservanți pentru lemn, pentru fibre, piele, zidarie, cauciuc, pentru instalații de răcire, pentru fluidele utilizate în metalurgie) -TP 6 -13

3. Pesticide non-agricole (rodenticide, avicide, moluscocide) -TP 14 - 19

4. Alte produse biocide (conservanți pentru produse alimentare sau furaje, fluide

pentru îmbalsamare și pentru produse taxidermale) -TP 20 -23.

Procedura de avizare<sup>1</sup> pentru plasarea pe piață pe teritoriul României a produselor biocide, indiferent de tipul de incadreare, prevede ca înainte de prima plasare pe piață, solicitantul să depună la Secretariatul tehnic al Comisiei Naționale pentru Produse Biocide o cerere însoțită de un dosar tehnic pentru obținerea avizului. În acest sens, cererea trebuie întocmită astfel încât să cuprindă următoarele date:

- Denumirea comercială a produsului biocid;
- Destinația utilizării produsului biocid (grupa principală, tipul de produs, domeniu de utilizare, categorii de utilizatori);
- Date de identificare ale solicitantului (denumirea și adresa completă, telefon și fax);
- Date de identificare a reprezentantului sau importatorului autorizat (numele și adresa completă, telefon și fax);
- Coordonatele persoanei de contact (nume, adresa, telefon și fax).

Dosarul tehnic<sup>2</sup> trebuie, de asemenea, întocmit astfel încât să conțină următoarele documente:

- Document emis și semnat de către firma producătoare prin care se autorizează firma solicitantă, ca reprezentant pentru plasarea pe piață a produsului în România;
- Atestarea sistemului de management al calității pentru firma producătoare;
- Act administrativ prin care produsul este admis pentru plasarea pe piață în Comunitatea Europeană sau în țara de origine;
- Certificat sau declarație de conformitate a produsului;
- Fișa cu date de securitate a produsului, întocmită conform prevederilor art. 31 din Regulamentul Parlamentului European și al Consiliului nr. 1907/2006/CE (Art.73, din H.G. 545/2008);
- Proiect de etichetă în limba română și copie după eticheta originală;
- Prospect, dacă produsul este însoțit de instrucțiuni de utilizare;

- Fișa / documentul de prezentare a produsului biocid din care să rezulte: grupa principală și tipul de produs biocid, conform Anexei nr. 2 din Hotărârea Guvernului nr. 956/2005 privind plasarea pe piață a produselor biocide cu modificările și completările ulterioare; domeniul de utilizare; compoziția chimică: identitatea fiecărei substanțe active și concentrația în unități metrice; forma sub care este comercializat produsul și forma de condiționare (concentrat lichid, granule, aerosoli, pulbere etc.); după caz, indicațiile de folosire și dozaj pentru fiecare utilizare; condiții de păstrare, depozitare și eliminare finală; pericolozitate și măsuri de prim ajutor.

- Rapoarte de testare a eficacității biocide a produsului, conform unor metode elaborate de Organizația Internațională de Standardizare (ISO), de Comitetul European de Standardizare (CEN), sau asimilate, sau metode naționale sau individuale standardizate, eliberate de laboratoare care au introdus și aplică sisteme de management al calității;

- Alte documente, după caz .

Cererea pentru solicitarea obținerii avizului de plasare pe piață, precum și documentația tehnică pot fi prezentate în limba română și/sau în limba engleză.

În produsele biocide sunt permise substanțele active care se regăsesc în Anexele I, IA sau IB la Directiva 98/8/CE a Parlamentului European și a Consiliului și cele care au rămas incluse în Anexa II din Regulamentul (CE) nr.1451/2007, al Comisiei.

Eliberarea avizului se face în baza hotărârii luate de CNPB în urma studierii referatului de evaluare<sup>3</sup> elaborat de către experții ICBMV, desemnați pentru evaluarea eficacității, chimiei și toxicității pentru tipul de produs 3: produse pentru igiena veterinară.

În termenul de valabilitate al avizului, solicitantul poate cere Comisiei Naționale pentru Produse Biocide o extindere a domeniului de aplicare a unui produs biocid, pentru alte tipuri și în alte scopuri decât cele pentru care s-a acordat avizarea, pe baza documentelor și informațiilor care justifică extinderea. Extinderea se face prin completarea referatului de evaluare și revizuirea datelor din aviz.

## BIBLIOGRAFIE

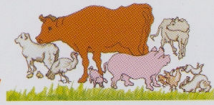
1. Directiva 98/8/CE a Parlamentului European și a Consiliului privind introducerea pe piață a

<sup>1</sup> aviz – act administrativ, eliberat ca urmare a unei cereri formulate de solicitant, prin care Comisia Națională pentru Produse Biocide decide pe baza unui referat de evaluare, condițiile în care poate fi plasat pe piață, pe teritoriul României un produs biocid

<sup>2</sup> dosar tehnic - documentația prevăzută la art. 4 alin (3) care conține dovezile de conformare la definiția de produs biocid de la art.10 lit. c) din Hotărârea Guvernului nr. 956/2005 și informațiile necesare pentru evaluarea eficacității și a pericolelor previzibile, imediate sau ulterioare, pentru om și mediu;

- produselor biocide și de modificare a Regulamentului CE nr. 1896/2000
2. Hotărârea Guvernului nr. 956/2005 privind plasarea pe piață a produselor biocide
  3. Ordin nr. 114/2005 din 08/11/2005 pentru aprobarea componenței Comisiei Naționale pentru Produse Biocide și a regulamentului de organizare și funcționare a acesteia
  4. Ordin nr. 132/2006 din 20/06/2006 pentru modificarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății, al ministrului mediului și gospodăririi apelor și al președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 1.182/1.277/114/2005 pentru aprobarea componenței Comisiei Naționale pentru Produse Biocide și a Regulamentului de organizare și funcționare a acesteia
  5. Ordin nr. 1173/2005 din 02/11/2005 pentru modificarea și completarea anexelor nr. 1 și 3 la Hotărârea Guvernului nr. 956/2005 privind plasarea pe piață a produselor biocide
  6. Hotărâre nr. 584/2006 din 03/05/2006 pentru modificarea alin. (2) al art. 85 din Hotărârea Guvernului nr. 956/2005 privind plasarea pe piață a produselor biocide
  7. Ordin nr. 280/2007 din 07/03/2007 pentru aprobarea Normelor metodologice de aplicare a Hotărârii Guvernului nr. 956/2005 privind plasarea pe piață a produselor biocide
  8. Hotărâre nr. 545/2008 din 21/05/2008 pentru modificarea și completarea Hotărârii Guvernului nr. 956/2005 privind plasarea pe piață a produselor biocide
- <sup>2</sup> referat de evaluare – document oficial emis pe baza evaluării conținutului documentației prevăzută la art. 4 alin (3) al prezentului ordin, de către instituțiile prevăzute la art. 6 alin (1) lit. a) al prezentului ordin, în care sunt descrise toate pericolele datorate proprietăților fizico-chimice, toxicologice și ecotoxicologice ale produsului biocid, se atestă faptul că produsul prezintă activitate biocidă conform tipului de produs prevăzut în Anexa nr. 2 din Hotărârea Guvernului nr. 956/2005 privind plasarea pe piață a produselor biocide, și domeniul de utilizare preconizat;
9. Hotărârea Guvernului nr.1408/2008 privind clasificarea , ambalarea și etichetarea substanțelor.
  10. Regulamentul (CE) nr.1451/2007, Anexa II, al Comisiei din 4 decembrie 2007, privind a doua etapă a programului de lucru de 10 ani prevăzut la articolul 16 alineatul (2) din Directiva 98/8/CE a Parlamentului European și a Consiliului privind introducerea pe piață a produselor biocide.
  11. Regulamentul (CE)nr.1907/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 18 decembrie 2006 privind înregistrarea, evaluarea , autorizarea și restricționarea substanțelor chimice, de înființare a Agenției Europene pentru Produse Chimice, de modificare a Directivei 1999/45/CE și de abrogare a Regulamentului (CEE) nr.793/93 al Consiliului și a Regulamentului (CE) nr.1488/94 al Comisiei, precum și a Directivei 76/769/CEE a Consiliului și a Directivelor 91/155/CEE,93/67/CEE, 93/105/CE și 2000/21/CE ale Comisiei.
  12. Decizia Comisiei 2008/681/EC privind neinclusiunea anumitor substanțe în anexele I,IA sau IB la Directiva 98/8/EC a Parlamentului European și a Consiliului privind comercializarea produselor biodestructive.
  13. Decizia Comisiei din 8 aprilie 2009, privind neinclusiunea anumitor substanțe în anexele I,IA sau IB la Directiva 98/8/EC a Parlamentului European și a Consiliului privind comercializarea produselor biodestructive(2009/322/EC).
  14. Decizia Comisiei din 14 octombrie 2008, privind neinclusiunea anumitor substanțe în anexele I,IA sau IB la Directiva 98/8/CE a Parlamentului European și a Consiliului privind comercializarea produselor biodestructive (2008/809/ CE).





**S.C. VETOREX S.R.L.**

**VĂ OFERĂ LA CEA MAI BUNĂ  
CORELAȚIE CALITATE - PREȚ**

**FOSBAC PLUS T**  
antibiotic și bioenergizant

**Compoziție:**

Calciu fosfomicin.....20%  
Tylosin tartrat ..... 5%  
Fructoză 1,6 difosfat 18%  
Fosfat de sodiu .....15%  
Sulfat de magneziu.....10%  
Clorură de sodiu q.s. 100%.



Fosbac plus T este activ față de bacterii Gram pozitive, Gram negative și micoplasme, inclusiv față de unele specii bacteriene rezistente la alte antibiotice. Medicamentul se recomandă în prevenirea și combaterea colibacilozei, salmonelozei (tifoza, puloroză), pasteurelozei, sindromului BRC în fermele de pui de carne și tineret înlocuire, stafilocociei, pseudomonoziei etc.

**BEDGEN 40**

antitoxic, hepatoprotector și promotor de creștere natural

**Bedgen 40 lichid**

Compoziție 100g conțin:  
Extract de Cynara..... 15g  
Choline chloride 70%...15g  
Factor antitoxic hepatic ..2g  
Nipagin..... 5mg  
Nipazol..... 1mg  
Apă distilată până la...100g



**Bedgen 40 premix sfa**

Compoziție  
Extract de Cynara..... 15%  
Choline chloride 70% .....30%  
Carbonat de calciu pana la...100%



Bedgenul se recomandă în tratamentul sindromului ficatului gras la păsări, precum și în intoxicațiile de orice natură inclusiv cele cauzate de micotoxine și aflatoxine. Se recomandă de asemenea ca adjuvant în toate disfuncțiile hepatice.

**FARMAVIT  
AMINOCOMPLEX**

soluție orală

**Compoziție/litru**

VITAMINA A.....15.000.000 UI  
VITAMINA D3.....200.000 UI  
VITAMINA B1.....1.800 mg  
VITAMINA B2.....1.300 mg  
VITAMINA B6.....800 mg  
VITAMINA B12.....12 mg  
VITAMINA C.....22.000 mg  
VITAMINA E.....8.000 mg  
VITAMINA K3.....1.000 mg  
VITAMINA PP.....12.500 mg  
ACID FOLIC.....250 mg  
ACID pantotenic.....5.000 mg  
LIZINĂ.....85.170 mg  
ARGININĂ.....4.150 mg  
TREONINĂ.....5.050 mg  
ACID GLUTAMIC.....150.000 mg  
GLICINĂ.....5.025 mg  
ALANINĂ.....43.050 mg  
METIONINĂ.....12.500 mg  
LEUCINĂ.....4.500 mg



TRIPTOFAN.....12.600 mg  
HISTIDINĂ.....6.200 mg  
ACID ASPARTIC.....17.500 mg  
SERINĂ.....6.000 mg  
PROLINĂ.....4.500 mg  
CISTINĂ.....9.100 mg  
VALINĂ.....41.080 mg  
IZOLEUCINĂ.....5.100 mg

Acest premix lichid integrează vitamine și aminoacizi, fiind utilizat profilactic și terapeutic în situații de stres și hipovitaminoze, pentru creșterea producțiilor și a sporului de creștere.

**FARMAVIT AD<sub>3</sub>E + KC**

soluție orală

**Compoziție /litru :**

VITAMINA A.....20.000.000 UI  
VITAMINA D<sub>3</sub>.....400.000 UI  
VITAMINA K<sub>3</sub>.....1.000 mg  
VITAMINA C.....5.000 mg  
VITAMINA E.....8.000 mg



Este un produs sub forma unei microemulsii de vitamine lipo și hidrosolubile într-o concentrație foarte mare. Este indicat în situații speciale de stres, hipovitaminoze, în profilaxie și terapie.

Influențează pozitiv fecunditatea, fertilitatea, sporul de creștere, producția de ouă, eclozionabilitatea. Testele efectuate indică un tratament de cel puțin o săptămână, în situații speciale necesitând reluarea tratamentului din 3 în 3 săptămâni.

Concentrația ridicată de vitamine permite administrarea unor doze mari de vitamine în cantități mici de apă.

Strada Răsăritului Nr. 64C Buftea, Jud. Ilfov Tel.: 351 42 24, Fax: 021/490 04 90, Mobil: 0744 63 14 28

## Noi reglementari legislative privind introducerea pe piata si utilizarea furajelor: statutul suplimentelor nutritive

### New legislation on the marketing and use of feed: status of nutritional supplements

Simona STURZU, Luminita PARASCHIV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar

#### Rezumat

Termenul de “suplimentele nutritive” destinate animalelor se regaseste pentru prima data in “Propunerea pentru Parlamentul European și a Consiliului Director de modificare a Directivei 93/74/CEE privind furajele destinate unor scopuri nutriționale speciale și de modificare a Directivelor 74/63/CEE, 79/373/CEE și 82/471/CEE”, inaintata de catre Comisia Europeana, Parlamentului European si Consiliului Director pentru aprobare, in 28 iulie 1997. Propunerea nu a fost insa aprobata, motivandu-se faptul ca aceasta categorie de “supimente nutritive pentru animale” este deja reglementata la nivelul UE in legislatia pentru: furaje combinate, furaje complementare, premixuri furajere, hrana pentru scopuri nutriționale speciale.

In scopul armonizarii legislative pentru introducerea pe piață și utilizarea furajelor, clarificarii divergentelor si incertitudinilor datorate vidului legislativ existent, în scopul asigurării unui înalt nivel de protecție a sănătății publice și în scopul furnizării de informații adecvate utilizatorilor și consumatorilor, s-a elaborat si aprobat Regulamentul (CE) nr 767/2009 al Parlamentului European și al Consiliului privind introducerea pe piață și utilizarea furajelor, de modificare Regulamentul (CE) nr 1831/2003 și de abrogare a Directivei 79 / 373/EEC, Directiva 80/511/CEE a Consiliului, a Directivelor 82/471/CEE, 83/228/CEE, 93/74/CEE, 93/113/CE și 96/25/CE și Decizia Comisiei 2004/217 / CE (1).

Noul regulament simplifica si clarifica procedurile existente si modernizeza legislatia referitoare la comercializarea si utilizarea de materii prime pentru furaje, bioproteine si furaje combinate, inclusiv furaje dietetice.

**Cuvinte cheie:** Suplimente nutritive, legislație, marketing, furaje

#### Abstract

The term “nutritional supplements” for animals is found first in the “Proposal for the European Parliament and of the Board amending Directive 93/74/EEC on feedingstuffs intended for particular nutritional purposes and amending Directives 74/63/EEC, 79/373/EEC and 82/471/EEC”, submitted by the European Commission to the European Parliament and Council Director for approval on July 28, 1997. The proposal was not approved, for the reasons that this category of “supimente animal nutrition” is already regulated at EU level on legislation to feed, supplementary feed, feed premixes, food for particular nutritional purposes.

In order to harmonize the conditions for the marketing and use of feed, to clarify of divergences and uncertainties due existing legislative vacuum, in order to ensure a high level of protection of public health and to provide adequate information to users and consumers, The Regulation (EC) No 767/2009 of the European Parliament and the Council on the marketing and use of feed, amending Regulation (EC) No 1831/2003 and repealing Council Directive 79 / 373/EEC, Council Directive 80/511/EEC, Directives 82 / 471/CEE, 83/228/EEC, 93/74/EEC, 93/113/EC and 96/25/EC and Commission Decision 2004/217 / EC (1) aproved.

The new regulation simplifies and clarifies the existing procedures and renewal the legislation for the marketing and use of feed materials, compound feed and bioproteine, including dietary feed.

**Key words:** nutritional supplements, legislation, marketing, feed

Termenul de “suplimente nutritive” destinate animalelor se regaseste pentru prima data in “Propunerea pentru Parlamentul European și a Consiliului Director de modificare a Directivei 93/74/CEE privind furajele destinate unor scopuri nutriționale speciale și de modificare a Directivelor 74/63/CEE, 79/373/CEE și 82/471/CEE”, inaintata Comisiei pe 28 iulie 1997. La 6 noiembrie 1997, Consiliul a hotărât să consulte Comitetul Economic și

Social (CESE)<sup>3</sup>, cu privire la propunerea sus mentionata.

Ca raspuns la opinia Parlamentului European privind Propunerea de modificare, prezentata in sedinta din 19 februarie 1998 a Parlamentului European, Comisia a decis sa modifice propunerile prezentate pentru

<sup>1</sup> CESE: Comitetul Economic si Social European este un organ consultativ al Uniunii Europene. Înființat în 1957, acesta are rol consultativ pe lângă instituțiile europene mari (Comisia Europeană, Consiliul Uniunii Europene, Parlamentul European). Consilierea se realizeaza prin avize privind propunerile legislative ale UE și, de asemenea, prin elaborarea de avize din proprie inițiativă privind teme care, în opinia CESE, ar trebui abordate.

Articolul 2 (1) (d) și (e), Articolul 3 și Articolul 6 (1) (b).

Definiția suplimentelor nutritive conform modificărilor aduse de Comisia Europeană la Articolul 2 (1) (d) este următoarea: "*(d) suplimente nutritive pentru animale înseamnă orice preparat care conține substanțe cu un scop exclusiv nutrițional, care, prin virtutea naturii lor, concentrației sau condițiilor specifice de utilizare sunt destinate administrării la animale pe cale orală, suplimentar hranei zilnice, astfel încât să răspundă nevoilor temporare suplimentare în reproducție sau în anumite împrejurări de viață și care nu pot fi considerate ca furaje (alimente) complementare sau ca furaje pentru scopuri nutriționale speciale.*

Opinia Comitetului Economic și Social a fost făcută publică în ședința din 25 februarie 1998, unde s-a adoptat următoarea decizie (76 de voturi pentru, 5 voturi împotriva și 6 abțineri). "*Prezenta propunere introduce o nouă categorie de "Suplimente nutritive pentru animale" în legislația comunitară. Acestea sunt amestecuri concentrate de urme de metale, vitamine etc, care sunt utilizate suplimentar cu alte furaje/alimente. Această categorie nou adăugată este deja reglementată la nivelul UE în legislația pentru: furaje combinate, furaje complementare, premixuri furajere, hrana pentru scopuri nutriționale speciale*".

Atât Propunerea de modificare a Directivei Consiliului 93/74/EEC transmisă Parlamentului european și Consiliului Director, precum și răspunsul Comisiei Europene și a opiniei Comitetului Economic și Social sunt publicate în Jurnalul Oficial al Comisiei Europene. La data de 1 septembrie 2009, a fost publicat Regulamentul (CE) nr. 767/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 iulie 2009 privind introducerea pe piață și utilizarea furajelor, de modificare Regulamentul (CE) nr 1831/2003 și de abrogare a Directivei 79 / 373/EEC, Directiva 80/511/CEE a Consiliului, a Directivelor 82/471/CEE, 83/228/CEE, 93/74/CEE, 93/113/CE și 96/25/CE și Decizia Comisiei 2004/217 / CE (1).

Prezentul regulament are drept scop armonizarea condițiilor de introducere pe piață și de utilizare a furajelor, în scopul asigurării unui nivel ridicat de siguranță a hranei pentru animale și, astfel, a unui nivel ridicat de protecție a sănătății publice.

Potrivit comunicării făcute de Asociația europeană pentru aditivi furajeri și premixuri

(FEFANA)<sup>4</sup>, aceste dispoziții se aplică la comercializarea și utilizarea furajelor atât pentru produsele alimentare cât și pentru produsele non alimentare din cadrul Comunității Europene, inclusiv cerințele privind etichetarea, ambalarea și prezentarea.

După o lungă perioadă de timp fără cerințe legale, produsele care conțin concentrații foarte mari de aditivi pentru hrana animalelor (cunoscute ca "suplimentele nutritive") sunt incluse în prezent în acest nou regulament și vor fi clasificate ca "hrana complementară dietetică".

O gamă largă de produse care conțin concentrații foarte mari de aditivi pentru hrana animalelor (cum ar fi bolurile, brichete, precum și un număr de produse aplicabile în apă, paste, etc) până acum au fost lipsite de o clasificare clară și neechivocă de reglementare legislativă în UE.

Prin acest Regulament se clarifică acum situația prin care acest tip de hrană.

Noul regulament, clasifică produsele concentrate, în funcție de nivelul lor de aditivi pentru hrana animalelor, fie ca furaje complementare fie ca furaje utilizate în scopuri nutriționale speciale ("furaje complementare dietetice").

La o concentrație scăzută de aditivi, produse vor fi considerate fie ca furajele complementare, fie ca hrană dietetică pentru animale ca și în trecut.

Cu toate acestea atunci când concentrația anumitor aditivi va depăși de 100 de ori limita maximă admisă pentru furaje complete, produsul va fi considerat ca un aliment dietetic, cu condiția să corespundă cerințelor din lista pentru scopuri nutriționale speciale. Toate produsele care fac scopul acestui regulament circula pe piața comunitară liberă și nu necesită obținerea unei autorizații de comercializare.

Conform art. 4 al Regulamentului, produsele pot fi introduse pe piață și utilizate numai dacă sunt sigure, nu au efect negativ direct asupra mediului înconjurător sau a bunăstării animalelor, sunt sănătoase, originale, pure, adaptate utilizării prevăzute, de calitate comercială și sunt etichetate, ambalate și prezentate în conformitate cu

<sup>4</sup> FEFANA este asociația operatorilor europeni pentru aditivi și premixuri utilizate în hrana animalelor. Asociația, fondată în 1963, asigură interfata dintre industria de aditivi și premixuri furajere și autoritățile Uniunii Europene, inclusiv autoritățile statelor membre, în scopul de a promova, proteja și apăra interesele generale comune privind aditivii furajeri și premixurile utilizate în hrana animalelor. FEFANA și-a adus un aport major în elaborarea Regulamentului 767/2009.

dispozitiile prezentului regulament si cu legislatia comunitară aplicabilă.

Regulamentul (CE) 767/2009 privind utilizarea și introducerea pe piață a hranei pentru animale prevede o perioadă de tranziție de un an in care produsele existente pe piata, care se supun acestui regulament sa se conformeze noilor cerinte.

Regulamentul va intra in vigoare in septembrie 2010.

## BIBLIOGRAFIE

1. Propunerea de directivă a Parlamentului European și a Consiliului de modificare a Directivei 93/74/CEE privind furajele destinate unor scopuri nutriționale speciale și de modificare a Directivelor 74/63/CEE, 79/373/CEE și 82/471/CEE
2. Opinia Comitetului Economic si Social privind Propunerea de directivă a Parlamentului European și a Consiliului de modificare a Directivei 93/74/CEE privind furajele destinate unor scopuri nutriționale speciale și de modificare a Directivelor 74/63/CEE, 79/373/CEE și 82/471/CEE
3. Regulamentul (CE) nr. 767/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 iulie 2009 privind introducerea pe piață și utilizarea furajelor, de modificare a Parlamentului European și Consiliului Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 și de abrogare a Directivei 79 / 373/EEC, Directiva 80/511/CEE a Consiliului, a Directivelor 82/471/CEE, 83/228/CEE, 93/74/CEE, 93/113/CE și 96/25/CE și Decizia Comisiei 2004/217 / CE (1)
4. Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 al Parlamentului European și a Consiliului privind aditivii din hrana animalelor
5. Directiva Consiliului 79/373/CEE privind comercializarea furajelor combinate.
6. Directiva 82/471/CEE a Consiliului privind anumite produse folosite în hrana animalelor.
7. Directiva 93/74/CEE a Consiliului privind furajele destinate unor scopuri nutriționale speciale.
8. Directiva Consiliului 93/113/CE privind utilizarea și comercializarea enzimelor, a microorganismelor și a preparatelor lor în hrana animalelor.
9. Directiva 96/25/CE a Consiliului privind circulația materiilor prime pentru furaje, de modificare a Directivelor 70/524/CEE, 74/63/CEE, 82/471/CEE și 93/74/CEE și de abrogare a Directivei 77/101/CEE.

**PRINCIPALII CLIENȚI:**  
 MARAVET - Baia Mare // MONTEROVET - București  
 SERVICII PUBLICE - Cluj // ZIMOVET - Oradea  
 HELMIVET - Rădăuți // MONDCLASS - Craiova  
 DEAVET - Brașov // SANAVET - Timișoara  
 VETAGRICA - Arad // MCM SANITFARM- Deva  
 DISTRIVET - Mediaș // ANDOR INT. - Suceava

**HERBA - GEL**  
 Se indică la animale de companie în antrite, miozite, tendinite asociate cu sensibilitate crescută, nevralgii. În hematoame, contuzii, măști, edem mamar patologic.

**HERBA - PRIM PULBERE**  
 În afecțiuni diareice primare sau secundare ale aparatului digestiv. Datorită plantelor medicinale, produsul are proprietăți astringente, anti-diareice, antiinflamatorii, antispastice, antiseptice, ceupectice, tonice, coleretice și colagoge. Caolinul fiind un adsorbant, fixează toxinele și protejează mucoasa intestinală, diminuând absorbția enterotoxinelor. Se indică a se folosi la rumegătoare și porcine. Carbonatul de calciu are proprietăți astringente, totodată și un aport de calciu pentru organism.

[www.promedivet.ro](http://www.promedivet.ro)  
**PROMEDIVET**  
 Sovata

S.C.PROMEDIVET S.R.L. SOVATA  
 str. Lungă nr. 46/G jud. Mureș  
 Tel/fax: 0265-570831; e-mail: office@promedivet.ro

**HERBA - SEPT SIMPLU UNGUENT**  
 La toate speciile de animale - pentru prevenirea și tratarea infecțiilor cutanate mamare - pentru tratamentul plăgilor accidentale sau operatorii  
 Timp de așteptare: 0 zile

**HERBA - PRIM SUSPENSIE**  
 În afecțiuni diareice primare sau secundare ale aparatului digestiv produse de germeni sensibili la neomicină. Datorită extractului din plante medicinale, produsul are proprietăți astringente, anti-diareice, antiinflamatorii, antispastice, antiseptice, ceupectice, tonice, coleretice și colagoge. Caolinul fiind un adsorbant, fixează toxinele iar guma arabică în soluție, având proprietăți mucilaginoase, protejează mucoasa intestinală, diminuând absorbția enterotoxinelor. Se indică a se folosi la viței, miei, iezi, porci căței și pisici.  
 Timp de așteptare: carne 28 zile.

**HERBA - SEPT UNGUENT**  
 La toate speciile de animale - pentru prevenirea și tratarea infecțiilor cutanate mamare - pentru tratamentul plăgilor accidentale sau operatorii.  
 Timp de așteptare: carne 28 zile, lapte 7 zile.

**RUMDIGESTIN HERBA**  
 La rumegătoare: în indigestii prin supraîncălzire, împănarea flosului, atonii cronice ale prestomacelor, meteorizații cronice, în dispepsii hiposecretorii, anorexii, în convalescență, după intervenții chirurgicale mari (mai ales după intervenții pe rumen), pentru normalizarea microflorei ruminale. La porcine: în anorexii, lipsa poftei de mâncare, în hipoaaciditate gastrică, dispepsii gastrointestinale, meteorizații cronice, constipație, la animale slăbite, convalescente.

**OTO-SEPT HERBA**  
 Pentru tratamentul otitelor externe cu etiologie bacteriană și parazitată la animale de companie. Produs toxic, a nu se lăsa la îndemâna copiilor!

**HERBA - SOL SPRAY CICATRIZANT**  
 Se recomandă folosirea la animale de companie, în plăgi traumatiche, infecții ale pielii, dermatozes superficiale, arsuri, în panarițiu, pododermatite, prevenția infecțiilor ombilicale, în mica chirurgie, castrări.

## Procedura de autorizare centralizata a produselor medicinale veterinare

### Centralized procedure for authorization of veterinary medicinal products

Simona STURZU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Produs medicinalelor de Uz Veterinar

#### Rezumat

Procedura centralizata de autorizare este reglementata in prezent de Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European si al Consiliului Uniunii Europene de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea si supravegherea produselor medicinale (farmaceutice si imunologice).

Procedura centralizată a produselor medicinale, permite solicitanților de a obține o autorizație de introducere pe piață care este valabilă pe întreg teritoriul UE. Aceasta procedura este obligatorie pentru produsele medicinale fabricate pe baza proceselor biotehnologice, pentru produse medicinale orfane și pentru produsele medicinale destinate oamenilor, care conțin o substanță activă nouă care nu a fost autorizate în Comunitate înainte de 20 mai 2004 și care sunt destinate pentru tratamentul SIDA, cancerului, bolilor neurodegenerative sau diabetului.

Procedura centralizată, de asemenea, este obligatorie pentru produsele medicinale veterinare destinate în principal utilizării ca amelioratori de performanță pentru a promova creșterea animalelor tratate sau pentru a spori producția obținută de la animalele tratate.

Procedura centralizata este opțională pentru orice alte produse care conțin substanțe active noi care nu sunt autorizate în Comunitate înainte de 20 mai 2004 sau pentru produse care constituie o inovație terapeutică, științifică sau tehnică sau pentru care o autorizație comunitară este în interesul pacienților sau al sănătății animalelor la nivel comunitar.

Atunci când o companie dorește să introducă pe piață un produs medicinal eligibil pentru procedura centralizată, aceasta trimite o cerere direct Agenției Europene a Produs medicinalelor in scopul evaluării de către Comitetul pentru Produse Medicinale Umane (CHMP) sau Comitetul pentru Produse Medicinale Veterinare (CVMP). Decizia pentru autorizarea produsului medicinal supus evaluării apartine insa Comisiei Europene si este recunoscuta de toate statele membre ale UE.

**Cuvinte cheie:** procedura centralizata, Agentia Europeana a Produs medicinalelor, Comitetul pentru Produse Medicinale, revizuire lingvistica

#### Abstract

The centralized authorization procedure is governed by Regulation (EC) no. 726/2004 of the European Parliament and the European Council laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products (pharmaceuticals and immunological).

The centralised procedure allows applicants to obtain a marketing authorisation that is valid throughout the EU. It is compulsory for medicinal products manufactured using biotechnological processes, for orphan medicinal products and for human products containing a new active substance which was not authorised in the Community before 20 May 2004 and which are intended for the treatment of AIDS, cancer, neurodegenerative disorder or diabetes.

The centralised procedure is also mandatory for veterinary medicinal products intended primarily for use as performance enhancers in order to promote growth of treated animals or to increase yields from treated animals.

The centralised procedure is optional for any other products containing new active substances not authorised in the Community before 20 May 2004 or for products which constitute a significant therapeutic, scientific or technical innovation or for which a Community authorisation is in the interests of patients or animal health at Community level.

When a company wishes to place on the market a medicinal product that is eligible for the centralised procedure, it sends an application directly to the European Medicines Agency, to be assessed by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) or the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP). The procedure results in a Commission decision, which is binding on all EU Member States, to authorise the product.

**Keywords:** centralized procedure, European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products, review language

In Romania procedurile de autorizare pentru punerea pe piata a produselor medicinale veterinare sunt reglementate de Ordinul 187 din 31/10/2007 pentru aprobarea

Normei sanitare veterinare privind Codul produselor medicinale veterinare.

In conformitate cu prevederile art. 5 din ordinul sus mentionat, nici un produs medicinal nu poate fi pus pe piata in Romania

fara o autorizatie emisa de catre Institutul pentru Controlul Produselor Biologice si Produselor Medicinale de Uz Veterinar sau fara o autorizatie eliberata conform procedurii centralizate.

Dupa ce un produs medicinal a primit autorizatie initiala de punere pe piata, orice concentratii, forme farmaceutice, cai de administrare si forme de prezentare suplimentare, precum si orice variatii sau extensii, trebuie autorizate separat sau incluse in autorizatia initiala de punere pe piata.

Responsabil de punerea pe piata a produsului medicinal este detinatorul autorizatiei de punere pe piata.

Conform reglementarilor legislative in vigoare poate obtine o autorizatie de punere pe piata numai un solicitant stabilit in Romania sau intr-un stat membru al Uniunii Europene.

Procedura centralizata de autorizare este reglementata in prezent de Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European si al Consiliului Uniunii Europene de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea si supravegherea produselor medicinale (farmaceutice si imunologice) si de instituire a unei Agentii europene pentru medicamente (EMA), prin care a fost modificat Regulamentul (CEE) nr. 2309/1993 al Consiliului.

Articolul 5 alin. 1 al Regulamentului (CE) nr. 726/2004 prevede instituirea unui Comitet pentru produsele medicinale veterinare (CVMP), comitet ce face parte din Agentia Europeana pentru Medicamente.

Acest Comitet raspunde de intocmirea avizului Agentiei cu privire la admisibilitatea dosarelor inaintate spre evaluare, in conformitate cu procedura centralizata, avizul fiind emis in termen de 210 zile de la primirea unei cereri valabile.

Pentru a pregati avizul, Comitetul pentru produse medicinale veterinare verifica daca informatiile si documentele inaintate impreuna cu cererea de autorizare corespund cerintelor Directivei 2001/82/CE.

De asemenea, Comitetul poate cere ca un laborator oficial de control al produselor medicinale (OMLC) sau un laborator desemnat de un stat membru in acest scop, sa testeze produsul medicinal pentru a se asigura ca metodele de control utilizate de producator si descrise in documentatia aferenta cererii sunt satisfacatoare. Agentia Europeana pentru medicamente informeaza

solicitantul in cazul in care Comitetul constata ca cererea nu indeplineste criteriile de autorizare. In termen de 15 zile de la primirea instiintarii Comitetului, solicitantul poate notifica Agentia in scris cu privire la intentia sa de a cere o reexaminare a avizului, iar in termen de 60 de zile de la primirea avizului va transmite si motivele detaliate ale cererii sale.

In termen de 60 de zile de la primirea motivelor cererii de reexaminare, Comitetul reexamineaza avizul si se emite un aviz definitiv.

Aceasta este începutul celei de a doua etape a procedurii: procesul decizional. Agenția trimite Comisiei, in termen de 30 zile, avizul și raportul de evaluare, împreună cu anexele care conțin:

- rezumatul caracteristicilor produsului;
- date ale titularului autorizației de fabricație responsabil pentru eliberarea seriei,
- datele de identificare ale producătorului substanțelor biologic active și condițiile de autorizare de introducere pe piață,
- etichetarea și
- prospectul.

Toate informatiile continute in aceste documente sunt traduse în 21 de limbi comunitare.

Responsabilitatea verificarii traducerilor o au specialistii desemnati, conform cerintelor incluse intr-un contract cadru incheiat si semnat de Agentia Europeana a Medicamentelor si autoritatea competenta in domeniul produs medicinal veterinar din fiecare tara.

In Romania procesul de revizuire a Sumarul caracteristicilor produsului pentru produsele medicinale veterinare autorizate prin procedura centralizata se realizeaza, din anul 2006, de catre Institutul pentru Controlul Produselor Biologice si Medicamentelor de uz Veterinar.

Pana in prezent au fost verificate informatiile sus prezentate pentru un numar de 113 produse autorizate prin procedura centralizata.

De asemenea, ICBMV are un reprezentant desemnat pentru participarea la sedintele grupului european de lucru al CVMP- "Revizuirea calitativa a documentelor" (QRD).

Mandatul grupului de lucru QRD este de a asigura claritatea, coerența și acuratețea informațiilor produselor medicinale autorizate prin procedura centralizata, precum și a traducerilor sale.

De asemenea, verifică terminologia utilizată în traducerea avizelor/autorizațiilor și coerența acestora cu versiunea originală aprobată a documentelor.

În timpul procesului decizional, în termen de treizeci zile, Comisia verifică și hotărăște dacă avizului Agenției pentru eliberarea autorizației de comercializare este conform cu legislația europeană și ia o hotărâre cu caracter obligatoriu de aplicare pentru toate statele membre.

Produsul medicinal veterinar supus deciziei, primește un număr de înregistrare din Registrul comunitar, care va fi înscris pe ambalajul produsului autorizat.

În această perioadă, de 30 zile, direcțiile generale ale Comisiei sunt consultate cu privire la proiectul de decizie de autorizare de introducere pe piață.

Direcțiile au zece zile pentru a emite opinia lor. Proiectul de decizie este apoi trimis la Comitetul permanent pentru produsele medicinale veterinare unde fiecare stat membru are câte un reprezentant.

Statele membre au 15 zile la dispoziție pentru a verifica și formula comentariile lor lingvistice și 22 de zile pentru a formula comentariile științifice și tehnice.

Versiunile lingvistice ale documentelor aprobate se pot vizualiza pe siteul Agenției Europene a Produselor medicinale:

<http://www.ema.europa.eu/htms/vet/epar/a.htm>

precum și pe siteul Comisiei Europene: <http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/community-register>.

În cazul în care avizul este favorabil, proiectul de decizie este transmis Secretariatului Comisiei pentru adoptarea ei finală.

În cazul în care decizia finală este aprobată, Secretariatul Comisiei notifică statele membre și titularul autorizației de comercializare. Decizia este apoi publicată în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene.

Autorizațiile de punere pe piață sunt valabile timp de cinci ani, iar solicitarea pentru reînnoirea autorizației trebuie să se facă la EMA cu cel puțin șase luni înainte ca această perioadă de cinci ani să expire.

## BIBLIOGRAFIE

1. Ordinul 187 din 31/10/2007 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind Codul produselor medicinale veterinare
2. Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului Uniunii Europene de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea produselor medicinale și de instituire a unei Agenții europene pentru produs medicinale
3. Procedura EMA privind procesul de revizuire lingvistică - EMEA/5542/02/Rev 3.2.
4. <http://www.ema.europa.eu/htms/vet/epar/a.htm>
5. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/community-register/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/community-register/index_en.htm)



UNIUNEA EUROPEANĂ

Proiect finanțat prin Phare



**Obiectivul nostru**

Îmbunătățirea nivelului de calificare profesională în domeniul medicinei veterinare, în așa fel încât să corespundă standardelor și exigențelor valabile în Uniunea Europeană.

**consiliere vocațională  
consultanță în agribusiness  
plasare a forței de muncă**



centru de consiliere

unitate de extensie

life long learning ■ educație continuă

un proiect finanțat de Uniunea Europeană, prin Phare - [www.infoeuropa.ro](http://www.infoeuropa.ro)



Informații suplimentare privind derularea proiectului pot fi obținute la adresa:  
Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară a Banatului  
- Unitatea de Extensie -  
Calea Aradului nr. 119, Timișoara, cod 300645  
Tel./fax: 0256 /277127  
[www.unitate-extensie.ro](http://www.unitate-extensie.ro) ■ [office@unitate-extensie.ro](mailto:office@unitate-extensie.ro)



UNIVERSITATEA DE ȘTIINȚE AGRICOLE ȘI MEDICINA VETERINARĂ A BANATULUI  
TIMIȘOARA

**USAMVBT vă propune**

**perfecționarea competențelor în domeniile**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anesteziologie</li> <li>2. Animale sălbatice</li> <li>3. Bovine</li> <li>4. Canine</li> <li>5. Cardiologie</li> <li>6. Chirurgie</li> <li>7. Comportamentul animal</li> <li>8. Dermatologie</li> <li>9. Diagnostic de laborator</li> <li>10. Diagnostic imagistic</li> <li>11. Ecvine</li> <li>12. Farmacologie și toxicologie</li> <li>13. Feline</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>14. Medicină de urgență</li> <li>15. Medicină internă</li> <li>16. Microbiologie</li> <li>17. Neurologie</li> <li>18. Nutriție</li> <li>19. Oftalmologie</li> <li>20. Parazitologie</li> <li>21. Patologie</li> <li>22. Păsări</li> <li>23. Păsări de apartament/agrement</li> <li>24. Radiologie</li> <li>25. Reproducție</li> <li>26. Sănătate publică</li> <li>27. Stomatologie</li> </ol>
---	--

## Mic ghid de medicație cardio-vasculară la animale

### Short guide of cardio-vascular medication in animals

Romeo T. CRISTINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

#### Rezumat

Medicația inimii și sângelui la animale ridică numeroase probleme în practica veterinară curentă, pe de o parte datorită lipsei sau parcimoniei mijloacelor de investigare funcțională și a unei pregătiri corespunzătoare, iar pe de altă parte datorită lipsei de cunoștiințe în legătură cu mijloacele medicamentoase de utilizat în terapia cordului și aparatului circulator, multe dintre ele provenind din medicina omului. În acest context considerăm că acest topic ar putea constitui materie de studiu în curricula universităților de profil.

În următoarea sinteză se dorește o prezentare succintă, pe înțelesul practicianului veterinar de cabinet, a principalelor aspecte legate de: bazele fiziologice ale terapiei cordului, corelația: receptori, mesageri secundari și acțiunea medicamentelor, Colapsul cardiac, Substanțele cardiovasculare, Modificatoarele contractibilității (cardiotonice), Modificatoarele ritmicității cardiace, Substanțele vasodilatatoare etc.

**Cuvinte cheie:** *cord, sânge, ghid, medicație, animale*

#### Abstract

The medication of heart and blood in animals rise many problems in the current veterinary practice, on the one hand because of lack or very few of functional investigation means and of absence of specific training in this field and on the other hand because of lack of knowledge in what means fine medication in heart and blood disease in animal, many of the drugs being from the human medicine. In this respect we consider that this topic can be a new study direction in the curricula of veterinary universities.

In the synthesis is concisely presented, on the vet's comprehension the main aspects referring to: Physiologic bases of heart therapy, the correlation between receptors, secondary messengers and drugs' action, Cardiac failure, Cardiovascular medication, Contractibility modifiers (cardiotonic medication), Rhythm modifiers, Vasodilators etc.

**Key words:** *heart, blood, medication guide, animals*

*Aparatul circulator poate fi împărțit în trei mari componente:*

- *inima,*
- *vasele sanguine și*
- *sângele.*

*Acestea sunt strâns legate între ele și afectarea unei componente va atrage în scurt timp dereglarea celorlalte parametri de circulație.*

*De exemplu, dacă conținutul de potasiu din sânge scade, cum se poate întâmpla în tratamentul cu glicozizi și cordul mai este susținut și cu diuretice tiazidice va fi urmat de posibila creștere a efectului negativ al glicozidelor până la fibrilația ventriculară.*

*În același mod, dacă, în cazul șocului, vasele periferice se dilată, atunci rata bătăilor cordului va crește, iar la arteriole se va instala constricția ca mecanism regulator reflex în intenția menținerii unei presiuni constante a sângelui în vase.*

*În același timp, vasele dilatate vor favoriza pasajul lichidelor din sânge spre spațiul tisular, astfel scăzând volumul circulant vascular și creșterea componentei*

*celulare și instalarea hemoconcentrației sângelui.*

*Presiunea sângelui va fi menținută constantă de către cord care va regla rata volumului pompat într-un sistem distribuție-reîntoarcere a sângelui cu un volum fix.*

*Presiunea poate fi scăzută prin patru mecanisme:*

1. *scăderea volumului de sânge pompat în cord/minut (minut volumul cardiac),*
2. *scăderea volumului sângelui (prin hemoragie),*
3. *creșterea vâscozității sângelui (prin hemoconcentrație) și*
4. *creștere volumului spațiului circulator (prin vasodilatație).*

*În condiții homeostatice normale presiunea ar trebui să rămână optimă, atacul cardiac fiind dependent de presiunea care va putea forța ventriculele (aceasta fiind dependentă la rândul ei de gradul de compensare arterial).*

*Returnul venos va depinde de acea presiune arterială care va conduce sângele în venule presiunea cardiacă este reglată reflex*



de către arcul aortic și de către senzorii carotidieni via centrii medulari vitali și de către sistemul nervos autonom.

Volumul sanguin și gradul hemoconcentrației sunt menținute constant de către mecanisme legate de renină/angiotensină/aldosteron, prin acțiunea aldosteronului sau prin acțiunea hormonului antidiuretic asociată cu activitatea factorilor natriuretici (aceste peptide relaxate de mușchiul atrial).

În acest mod cordul are și activități regulatoare endocrine.

În întâmpinarea acestei integrări multe medicamente care acționează asupra cordului vor acționa și asupra sistemului vascular într-o manieră directă sau indirectă.

Cea mai potrivită categorie de medicamente va fi aleasă de către natura malfuncției instalate (de exemplu simpaticomimeticele se vor administra pentru a corecta căderea presiunii sanguine care se poate instala în urma anesteziei epidurale când căile simpatică sunt blocate).

Totuși, nu întotdeauna problemele circulatorii pot fi rezolvate așa de simplu și utilizarea medicamentelor în situații complexe cum este șocul solicită o evaluare atentă.

Medicamentele sistemului circulator se clasifică în:

- cardioexcitante,
- simpaticomimetice,
- vasoconstrictoare,
- asistolice,
- vasodilatatoare și
- hemostatice.

## 1. Bazele fiziologice ale terapiei cordului

Considerăm că pentru a înțelege modul de acțiune al medicamentelor asupra cordului se impune o foarte scurtă rememorare, farmacodinamia medicamentelor acestui sistem fiind foarte influențată și legată de fiziologia organului.

Celulele mușchiului cardiac se contractă spontan datorită proteinei contractile specifice, *actomiozina* și datorită sistemului (mitochondrial) energo-generator limitrof.

Contractia va fi realizată de către ionii de calciu, eliberarea lor fiind ciclică după depolarizarea membranelor (care va precede fiecare contracție).

Această activitate electrică este reversibilă. Ea va permite permeabilizarea membranei și pătrunderea ionilor de sodiu și

eliberarea celor de potasiu și mai apoi pătrunderea calciului, via canalele ionice voltaj/dependente, în funcție de gradientul de concentrație.

Acest flux determină inversarea polarității electrice a membranei cardiace care va fi adusă în final la nivelul de echilibru (de -80 la -90 de milivolți, odată cu ieșirea ionilor de  $\text{Na}^+$  în schimbul celor de  $\text{K}^+$ ) în timpul perioadei refractare.

Ritmicitatea cardiacă este determinată de către **nodul sino-atrial** datorită celulelor care polarizează/depolarizează în mod spontan și mult mai frecvent decât oriunde în cord.

Din acest considerent celulele nodului își vor impune amprenta asupra întregului organ prin conductanță electrică.

Potențialul de acțiune va crește concentrația ionilor de calciu din celule; acestea vor cupla la troponină, miozin-ATP-aza va fi activată și astfel ATP-ul va fi hidrolizat.

Ca urmare, se vor forma legături (încrucișate) de actină - miozină și celula cardiacă se va contracta.

Relaxarea contracției se va realiza prin înlăturarea ionilor de calciu prin mecanisme specifice (polimerizarea - depolimerizarea tubulinelor).

Datorită inervației duale, simpatică și parasimpatică, nodul sino-atrial va fi influențat de preponderența uneia sau alteia.

Astfel, nodul va fi supresat de către curenți  $\text{K}^+$  - *acetilcolină hiperpolarizantă* care vor diminua generarea ratei acțiune-potențial care funcțional vor antrena scăderea forței de contracție a cordului.

Atropina poate bloca coliniceptorii muscarinici nodulari și astfel, eliberează nodul sino-atrial de influența frenatoare a vagului. Acest fapt va fi urmat de creșterea ritmului cardiac datorită dominației preponderente a parasimpaticului.

### 1.1. Corelația: receptori, mesageri secundari și acțiunea medicamentelor

Cordul posedă  $\alpha$ -, dar mai ales  $\beta$ -*adrenoreceptori*, activarea lor fiind urmată în principal de pătrunderea într-o rată crescută a ionilor de  $\text{Ca}^{2+}$  în celula cardiacă, consecutiv cu creșterea contracției și mai apoi de relaxarea musculaturii cardiace.

Când  $\beta$ -adrenoreceptori sunt activați, aceștia vor crește rata și forța contracției cordului, care este precedată de către creșterea concentrațiilor intracelulare de AMP-c (*adenozin-monofosfat ciclic*).

$\beta$ -adrenoreceptorii sunt strâns asociați cu **adenil-ciclazele** enzime specifice membranei cardiace.

$\beta$ -agoniștii favorizează receptorii în activarea adenilciclazei, care va converti ATP-ul în AMP-c.

Nucleotida ciclică va fi rapid hidrolizată intracelular de către **fosfodiesteraze**.

Este foarte probabil ca, AMP-c să faciliteze pătrunderea  $\text{Ca}^{2+}$  prin creșterea ratei fosforilării elementelor receptorilor structurali în canalele de calciu transmembranale.

Ca urmare, un mare număr de canale va fi deschis.

$\text{Ca}^{2+}$  și AMP-c sunt mesageri secundari de mare importanță pentru funcționarea miocardului.

Ei se comportă ca mediatori intracelulari ai răspunsurilor cordului la numeroasele interacțiuni determinate de medicamente și alți mediatori chimici asupra receptorilor localizați pe suprafața lui.

GMP-c (**goanosin-monofosfatul ciclic**) este un mediator intracelular specific format

din GMP și în prezența enzimei **guanilat-ciclaza**.

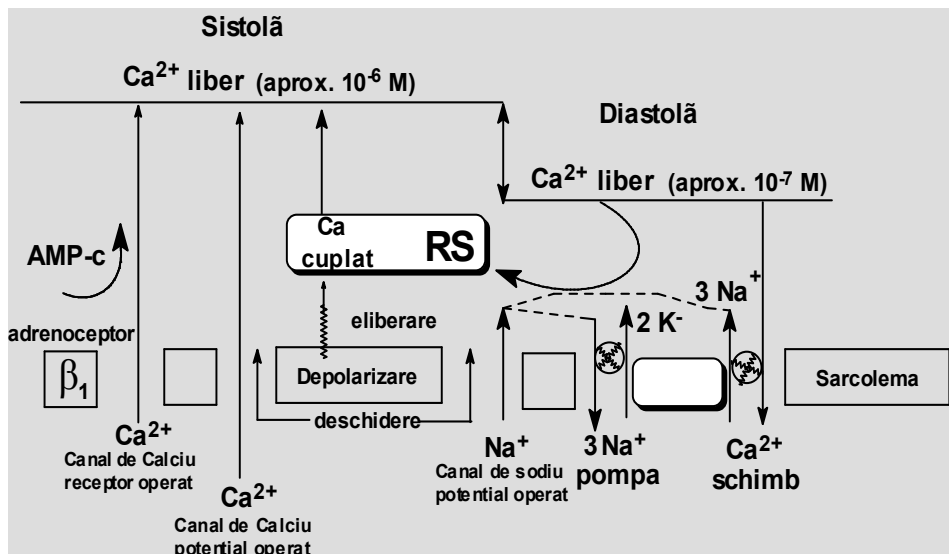
Concentrațiile intracelulare ale acestuia pot fi crescute prin interacțiunea colinomimeticelelor cu receptorii muscarinici și poate media hiperpolarizarea celulelor nodului sino-atrial care urmează stimulării vagale, care este cauzată de creșterea pierderilor de  $\text{K}^{+}$  intracelular.

**Efectul imediat va fi reducerea sensibilă a ratei și a forței contracției cordului și o încetinire progresivă a conductanței atrio-ventriculare**

Până în prezent, datele despre funcționalizare și interrelații în legătură cu mediatorii mai sus menționați sunt incomplete.

Ce se știe este că fiecare dintre ele poate influența funcționalitatea celorlalte și că fiecare dintre ele pot influența cronotropia și inotropia cardiacă prin diferite mecanisme.

Acestea sunt redată în Figura 1.



**Fig. 1. Mecanismele de mobilizare a calciului în citosolul miocardic (rată crescută în sistolă, scăzută în diastolă) (după Brander, 1991)**

Multe medicamente care modifică funcția cardiacă influențează nucleotidele ciclice și vor elibera intracelular concentrații de calciu.

Simpaticomimeticele cresc nivelurile AMP-c în timp ce parasimpaticomimeticele cresc GMP-c.

**Metilxantinele** de exemplu potențază în cord acțiunea simpaticomimeticelelor și sunt inhibitori de fosfodiesteraze.

Cu toate acestea sunt și (la concentrații mici) inhibitori de adenzină.

Inervația simpatică posedă receptori presinaptici adenzinici a căror activare va

scădea cantitatea eliberată de noradrenalină (ca transmițător).

În plus adenzina inhibă acțiunea simpaticomimeticelelor, urmarea fiind inducerea inotropiei și cronotropiei negative.

Se cunosc și alte substanțe cu efecte asupra funcționalității cordului.

De exemplu **papaverina** potențază vasodilatația AMP-c mediată.

**Milrinona** este un exemplu interesant cu specificitate pentru izoenzimele fosfodiesterazele miocardice.

## 1.2. Colapsul cardiac

Atunci când cordul nu mai este capabil de-a elimina sângele ce pătrunde ventricular, el va intra în colaps și își va mări volumul.

Colapsul este urmat de apariția edemului și/sau ascitei fiind rezultatul vizibil al distrugerilor miocardiale valvulare.

Când nu există posibilitatea de a corecta inițial acest neajuns, tratamentul colapsului va urma una din cele două direcții cunoscute:

**Prima** a fost de-a încerca îmbunătățirea capacității de pompare a cordului (ex. folosirea de stimulanți sau glicozizi).

Stimulanții sunt valoroși când presiunea este scăzută datorită încetirii semnificative a cordului.

**A doua** este opusă primei, când activitatea cordului va fi redusă la un nivel la care poate face față.

Aceasta se va realiza reducerea volumului de sânge pompat sau prin reducerea presiunii la care sângele va fi pompat (prin vasodilatatoare care vor reduce rezistența periferică).

## 2. Substanțele cardiovasculare

### 2.1. Modificatoarele contractibilității (cardiotonice)

#### 2.1.1. Glicozidele digitalice

Acest grup de cardiotonice (inotropice) sunt cunoscute de mult fiind extrase din plante și au rol important în terapia insuficiențelor cardiace.

Glicozidele împiedică insuficiența cordului hipodinamic prin amplificarea activității dar fără consum crescut de energie sau creșterea ratei cardiace (ca și medicamentele simpaticomimetice).

Molecula unei glicozide conține un nucleu glucidic, *glucona* și o a secvență denumită *genină* (sau agliconă), o structură sterică.

Activitatea acestora este foarte influențată de structura glucidică atașată.

Glicozidele digitalice prin hidroliză descompun în mai multe glucone și genine.

În tabelul 1. sunt redate principalele structuri glicozidice.

Tabelul 1

Glucone și genine produse prin hidroliza glicozidelor digitalice

Glicozida	Genina	Glucona
<i>Digitoxina</i>	<i>Digitoxigenina</i>	<i>Digitoxoză</i> 3 molecule
<i>Gitoxina</i>	<i>Gitoxigenina</i>	<i>Digitoxoză</i> 3 molecule
<i>Gitalina</i>	<i>Gitaligenina</i>	<i>Digitoxoză</i> 3 molecule
<i>Digoxina</i>	<i>Digoxigenina</i>	<i>Digitoxoză</i> 3 molecule
<i>Digitalina</i>	<i>Gitoxigenina</i>	<i>Digitaloză</i> 1moleculă + <i>Glucoză</i> 1 moleculă
<i>Digitonina</i>	<i>Digitogenina</i>	<i>Galactoză</i> 4 molecule + <i>Xyloză</i> 1 moleculă
<i>Gitonina</i>	<i>Gitogenina</i>	<i>Galactoză</i> 3 molecule + <i>Pentoză</i> 1 moleculă
<i>Tigonina</i>	<i>Tigogenina</i>	<i>Glucoză</i> 2 molecule + <i>Galactoză</i> 2 molecule + <i>Ramnoză</i>

**Glucone** sunt reprezentate în principal de strofantină alături de genină glucoză, digitalină, scilareina, ranoza.

**Geninele sterolice** se diferențiază prin grupările lor laterale.

Se acceptă că efectul cardiovascular se datorează acestor genine, glucone având rolul de a solubiliza și de a fixa în miocard.

Geninele singure sunt de câteva ori mai puțin eficiente decât glicozizii corespunzători.

De aceea, pentru acțiune sigură este necesară asocierea gluconă - genină.

Asupra **porcului** glicozizi cardio-vasculari produc inotropie pozitivă, cronotropism, batmotropism și dromotropism, toate acestea negative.

Se instalează hipertensiune sanguină deoarece debitul cardiac crește.

Sistola și diastola devin complete, cordul funcționează rar, dar cu forță, se produce o

irigare mult mai bună a organismului, edemele și congestiile reducându-se.

Tulburările datorate insuficienței cardiace se vor atenua până la abolire, însă, în cazul degenerescenței cardiace, efectul glicozizilor este aproape nul.

La doze mari pot să apară extrasistole (batmotropie pozitivă) și bloc cardiac cu oprirea cordului în sistolă. În doze terapeutice glicozizii pot fi și diuretici.

**Digitalicele oficinale** sunt frunzele de *degețel roșu și lănos*, precum și pulberea din aceste frunze.

Principii activi din drog sunt digitalina și digitalina, gitaloxina, gitalina, saponine, săruri de potasiu.

În *Digitalis purpurea* se află: digitoxina și gitoxina, iar *Digitalis lanata*: digitoxina, gitoxina și digoxina

**Digoxina** (*Cordiozil, Davoxin, Lanicor, Lanate, Vanoxin*)

Este (3b,5b,12b)3[(O-2,6-dideoxy-b-D-ribo-hexo-pyranosyl-(1"4)-O-2,6-dideoxy-b-D-ribo-hexo-pyranosyl-(1"4)-2,6-dideoxy-D-ribo-hexo-pyranosyl-oxy-]-12,14-dihydroxy-card-20(22)-enolida.(Fig. 2).

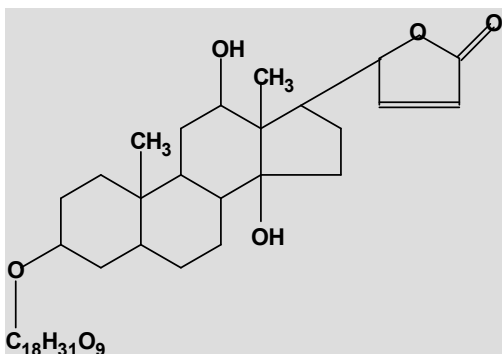


Fig. 2. Digoxina

Este glicozidul *degețelului lănos*, (*D. lanata*) este oficială.

Acești glicozizi precum și saponinele exercită o acțiune iritantă asupra mucoasei digestive, putând provoca voma și enterita.

**Metabolism.** Se absoarbe din intestin, în organism se vor descompune în componente care la rândul lor vor fi absorbite de țesutul cardiac, hepatic, muscular.

Un bun efect se realizează prin îmbibarea treptată a miocardului cu glicozizi.

**Acțiunea** se instalează gradat, după perioada latentă de 24 de ore se ajunge la o intensitate optimă, după care scade lent deoarece glicozizii cardiovasculari se cumulează. În terapia cu aceste substanțe este necesară perioadă de pauză.

În cazul *degețelului lănos* efectul cardiovascular este mai rapid, cu bradicardie redusă, fără cumulare.

În comparație cu strofantinele, glicozizi digitalici sunt mai stabili, de exemplu digitalina se poate combina cu proteinele serice, se fixează mai bine pe miocard, dând o acțiune de durată.

Se pot administra per os.

**Dozaj.** La *câine* (menținere), oral, 12,5-25 mcg/kgcorp de două ori pe zi, *pisică* oral, 10 mcg/kgc/z.

**Digitalina** (*Diginorgin*) ( $C_{36}H_{56}O_{14}$ ) (Fig.3.)

Este extrasă din *Digitalis purpurea*.

Este unul dintre cele mai bune medicamente ale insuficienței cardiace.

**Acționează** nemijlocit, direct asupra miocardului, centrilor excitomotori, pereților vasculari, centrului vasomotor, vagului.

Circulația sanguină se îmbunătățește, sângele care stagnează în vene (staze, edeme) este aspirat și împins către artere,

astfel scad tulburările locale. Ca rezultat se îmbunătățește și diureza.

Indicația majoră este în insuficiența cardiacă cronică și subacută, insuficiențele valvulare în stadiul de decompensare, în fibrilațiile arteriale funcționale (nu și în fibrilațiile cu leziuni organice ireversibile), hidropizii etc.

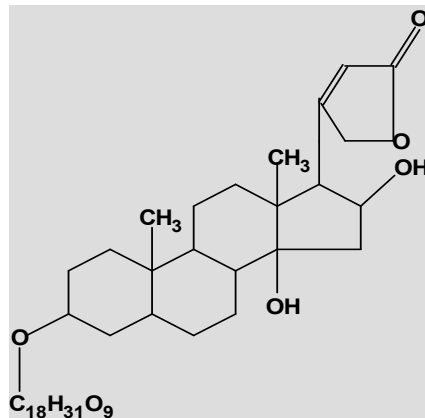


Fig. 3. Digitalina

Este contraindicată în insuficiența vasculară, boli infecțioase, gastroenterite acute, mai ales la carnișiere, degenerescența ficatului și a miocardului, endocardite acute.

**Tratamentul** se instituie cu doze de 1-2 g la animalele mari și 0,02-0,05 g la câine și pisică. Se poate folosi tinctura care este oficială în concentrație de 1%.

Mai sunt oficinale *comprimatele* cu digoxină de 0,25 mg, *soluția* de digoxină 0,1%, *lanatozid pulbere*, *dezlanozid*. Se păstrează la *Venena*.

Preparate comerciale: *Digitalina*, soluții de uz intern 1‰, comprimate 0,1g și *Deslanozid*, fiole de 2ml 0,2‰, comprimate de 0,2mg și supozitoare 0,5mg.

**Digitoxina** (*Cardotoxin, Digilong, Lanatoxin, Myodigin*)

Este 3-O-2,6-dideoxy-beta-D-ribo-hexo-pyranosyl-(1-4)-2,6-dideoxy-beta-D-ribo-hexo-pyranosyl-oxy-14-hydroxycard-20(22)-enolida. (Fig. 4).

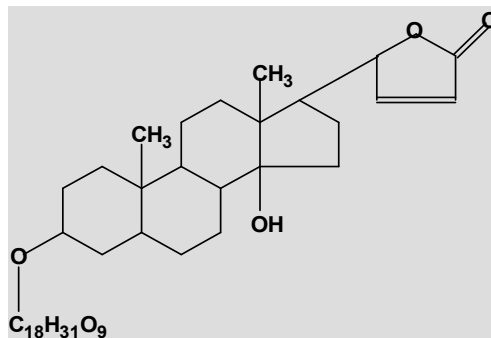


Fig. 4. Digitoxina

### 2.1.2. Strofantinele

Se extrag din semințele unor liane tropicale din genul *Strophantus*.

Se cunosc **strofantinele H, K, G** (oficinale):

- *Strophantus hispidus* (H)
- *Strophantus kombe* (K)
- *Strophantus gratus* (G) **Ouabaina**.

Se prezintă sub formă de pulbere cristalină albă, cristale incolore, inodore, cu gust amar (sunt toxice), solubile în apă.

Se păstrează la **Venena**.

Tinctura 10% nu este oficială.

#### **Strofantina**

Acționează mai rapid și mai intens decât glicozizii din digitalină.

Sunt ușor solubile în apă, deci sunt mai difuzibile în organism. Ele se fixează mai puțin energetic pe miocard și au o stabilitate mai mică.

În tractul digestiv descompunerea are loc ușor. Acest fel de medicamente se vor folosi doar i.v., s.c. sunt foarte dureroase.

Efectul apare aproape instantaneu și durează mai multe ore. Practic nu se cumulează dar sunt mai toxice decât digitalina. Eliminarea are loc rapid.

Se recomandă în cazuri grave, când se intervine rapid (insuficiențe cardiace acute, colaps, când digitalina nu mai este eficace), boli infecțioase acute.

După 1-2 zile tratamentul se poate continua cu digitalice, dar tratamentul inițial nu poate fi continuat cu strofantina decât după cel puțin trei zile (pericolul de însumare a efectului).

#### **Strofantina G.**

Se injectează iv. lent, soluție 0,25-1la mie, în doze mici.

Tincturile se administrează per os în doze de 10-20g la animalele mari, 0,1-1g la animalele mici, de 2-3 ori per zi. În comerț strofantina G se găsește sub formă de fiole de 1ml și 2ml, folosindu-se cantități de ordinul gamma.

#### **Strofantina K** (*Kombertin, Castrozid*)

Se găsește condiționată în fiole de uz uman de 1ml, dar poate fi administrată la animale.

#### **Oabaina** (*Astrobain, Gratibain, Purostrophan, Strodival*)

Este 3(6-Deoxy- $\alpha$ -L-manno-pyranosyl)-oxy, 1,5,11, 14,19-pentahydroxycard-20-(22) enolina (Fig. 5).

Este un glicozid puternic din semințele lui *S. gratus* (G) cu efecte rapide și cu timp de înjumătățire scurt, ideal pentru digitalizarea de urgență pe căi parenterale.

Absorbția intestinală este redusă, nu cuplează la proteine și este excretat neschimbat.

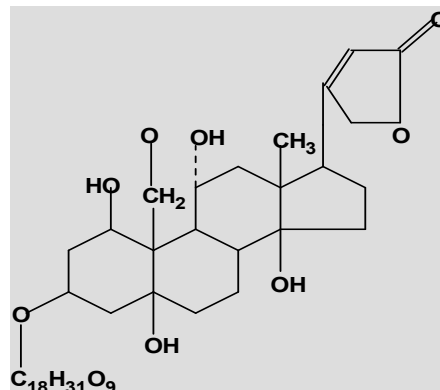


Fig. 5. Oabaina

**Dozaj.** Câine 10 mcg i.v., repetat din oră în oră, până la atingerea efectului.

În **insuficiența cardiacă severă** digitalizarea trebuie să fie sprijinită terapeutic și de o diureză viguroasă (de obicei cu **furosemid** pe cale i.v. în doze de: 5-19 mg/kgc.), paracenteză, doze mici morfină pentru a potoli tusea și dispneea și oxigenoterapie pentru combaterea cianoziei.

După acest stadiu se va interveni prin suplimentarea potasiului împreună cu reducerea dietară a sodiului. Retenția sodiului datorată implicării aldosteronului ca urmarea subperfuzării rinichiului în starea de insuficiență congestivă va determina creșterea volumului în spațiile extracelulare manifestat clinic prin edem și ascită.

### 2.1.3. Alți alcaloizi

Provin din plante cu un conținut și amestecuri variate de alcaloizi.

Cei mai importanți reprezentanți sunt:

#### **Ruscuța de primăvară** (*Adonis vernalis*).

Se folosesc părțile aeriene uscate care conțin glicozizi cardiovasculari, adonidină, solubilă în apă, adonivernozid insolubil în apă. Este drogul intermediar între digitalină și strofantina. Glicozizii nu se cumulează în organism. Cel mai adesea se folosesc macerații și infuzii.

#### **Lăcrimoarele** (*Convalaria majalis*)

Conțin numeroși glicozizi cardiovasculari din care cei mai importanți sunt: **convalamarina** și **convalatoxina**.

Produc efecte secundare în general, efectele fiind mai slabe decât la digitale.

Adezea se asociază cu valeriana, folosindu-se în caz de nevralgii cardiace, având și efect cumulativ.

#### **Ceapa de mare** (*Scilla maritima*, *Urginea maritima*)

Este o plantă din grupul *Liliaceae*.

Conține **scilareina A** (varietatea de ceapă albă). Are toxicitate mai mare decât digitalina și strofantina.

Glicozidul nu se cumulează în organism, dar drogul poate produce voma.

#### **Thevetia neriifolia**

**Tevetina** este un alcaloid obținut din fructele arborilor tropicali din genul *Thevetia*.

Glicozidul tevetina, se aseamănă cu digitalina dar este mai solubilă în apă, are acțiune mult mai rapidă, nu se cumulează, dar are dezavantajul că este mai iritantă decât prima.

#### **Leandru roșu** (*Nerium oleander*)

Laurul mediteranean roșu conține alcaloidul **oleandrină**

### 2.1.4. Compușii bipiridinici

#### **Amrinona și milrinona**

Sunt compuși care cresc contractibilitatea și rata miocardului și care descresc rezistența periferică vasculară.

#### **Amrinona** ( $C_{10}H_9N_3O$ )

Este **5-Amino-(3,4'-bipyridina)-6-(1-H)-ona** (Fig.6).

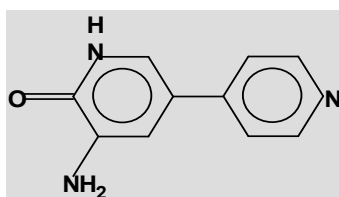


Fig. 6. Amrinona

**Acțiunea** lor se pare că depinde de inhibiția fosfodiesterazelor.

Efectele asupra cordului sunt inotropice de creștere a outputului cardiac și de aceea se recomandă insuficiențele de tip congestiv, refractare la diuretice, vasodilatatoare și inotropice convenționale.

Instalarea efectului este foarte rapid pe calea administrării i.v. eliberarea lor determinând efecte disritmogene deloc de neglijat la acești agenți terapeutici moderni, dar din păcate hepatotoxicitatea și trombocitopenia reversibilă a determinat

restrângerea activității în terapia umană și folosirea cu precauție a.u.v.

Ratele de infuzare mai mari de 15 mcg/min. cauzează tahicardie.

**Bipiridinele sunt aditive digitalicelor.**

Amrinona nu se va amesteca cu detroza sau lasixul (excipient) ci doar cu soluțiile saline normale.

## 2.2. Modificatoarele ritmicității cardiace

### 2.2.1. Antiaritmicele

În aceste grupă cele mai cunoscute medicamente sunt de obicei stabilizatori de membrană, medicamentele  $\beta$  betablocante-adrenoceptoare și blocantentele canalelor de calciu (Fig. 7).

Într-o altă clasificare, stabilizatorii de membrană (medicamentele care se opun depolarizării prin blocarea canalelor de sodiu) sunt considerați ca făcând parte din clasa I,  $\beta$  betablocanții din clasa II, prelungitorii perioadei refractare din clasa III și blocantele canalelor de calciu sunt clasa a IV -a de antidisritmice.

Decizia de utilizare a acestor medicamente este foarte dificilă deoarece în timpul utilizării poate surveni oprirea cordului. Medicamentele pot reduce această aritmie prin instalarea blocului bidirecțional sau prin creșterea conductibilității.

#### **Sulfatul de quinidină** (*Cin-Quin*, *Quinidex*, *Quinicardine*, *Quinora*)

Este sarea sulfat a quinidinei (Fig.8).

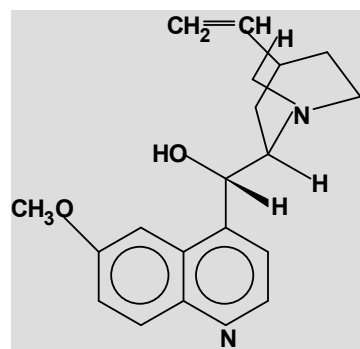


Fig. 8. Quinidina

Este un **alcaloid cinchonic**, un dextro-izomer al chininei, folosit pentru corectarea fibrilației atriale și a aritmiilor ventriculare la om.

Această structură mai are și activități depresoare ale miocardului, scade excitabilitatea muschiului cardiac și prelungeste perioada sa refractară, (prin blocarea canalelor de sodiu potențial operate

(voltaj sensitive) va determina încetinirea depolarizării diastolice și va reduce rata depolarizării potențialului de acțiune).

Acțiunea va descrește contractibilitatea și activitatea nodului sino-atrial.

Ritmul nodal va domina astfel activitatea cardiacă.

Medicamentul blochează atât nervul vag cât și acetilcolina, ceea ce va contribui la abilitățile sale de a prelungi perioada refractară și de a crește rata cardiacă.

Administrările de succes s-au realizat la cal și câinii de talie mare unde s-a reușit reinstaurarea ritmului sinusal.

Tratamentele sunt efectuate pe cale orală dar reacțiile secundare pe care le poate da (căderea presiunii sanguine, tulburări gastro-intestinale și reacții de hipersensibilizare: urticarie, edem respirator, dispnee, laminită) lasă uzul acestui medicament la aprecierea specialiștilor.

Când disfuncția cardiacă este de asemenea în fibrilație artrială se recomandă digitalizarea inițială, înaintea utilizării quinidinelor, pentru a converti fibrilația înapoi la ritmul sinusal.

Digitalicele vor amplifica hemodinamica și în mod reflex activitatea vagală și vor diminua activitatea de tip simpatic.

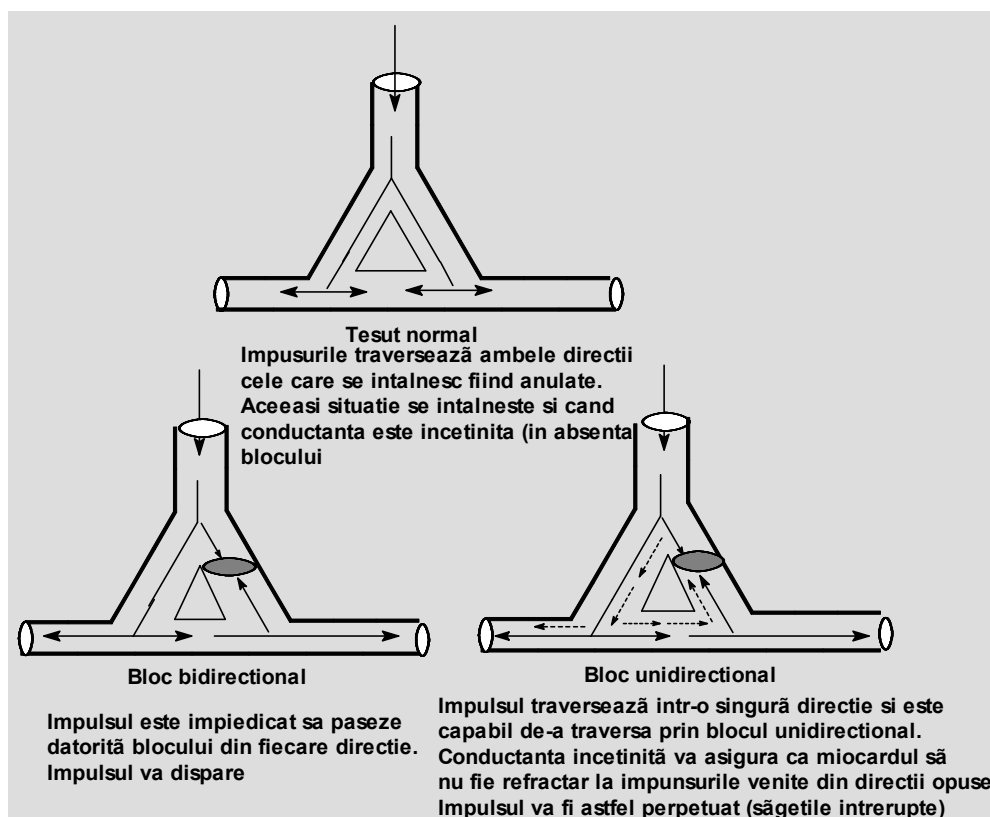


Fig. 7. Tipurile de aritmie și modul de acțiune al antiaritmiceilor  
(după Dawn Merton Boothe, 2001)

#### Explicație:

Impulsul electric în condiții normale, traversează în ambele direcții celula miocardică bifurcată. Impulsurile călătoresc în direcții opuse anulându-se una pe alta atunci când se întâlnesc.

În prezența unui bloc bidirecțional, nici un impuls nu va putea păsa miocardul afectat și nu va fi transmis mai departe.

În prezența blocului unidirecțional, impulsul poate păsa stadiul refractar afectat dar transmiterea impulsului nu este favorizată. În cazul unei conductanțe electrice scăzute, deși impulsul poate păsa miocardul deteriorat nu va putea ajunge la tesutul miocardic când acesta este refractar.

Totuși într-o oarecare măsură tesutul este receptiv la impulsurile electrice, semnalul fiind perpetuat fără piedici ce va reintroduce aritmia. În plus vor prelungi activitatea perioada refractară a nodului atrioventricular și ar putea de aceea agrava aritmiile.

#### Procainamida

(Procan, Promine, Pronestyl, Procanbid)

Activitatea antifibrilatorie, de blocant al canalelor de sodiu ale procainei au condus

la introducerea rapidă a procainamidei (care este inactivată ceva mai lent decât precursorul).

Efectele sunt foarte asemănătoare cu cele ale quinidinei, dar este utilizat mai ales în

controlul intravascular al aritmiilor de origine atrială, (dar îi lipsesc activitățile de tip atropinic al acesteia).

**Dozajul.** Procainamida poate și administrată pe toate căile în doze de 25 mg/kgcorp.

### **Lidocaina (Lignocaina)**

Este singurul anestezic local cu activitate și de depresant miocardic (Fig. 9).

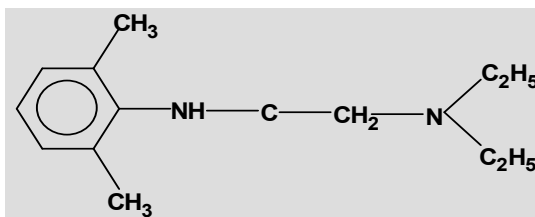


Fig. 9. Lidocaina

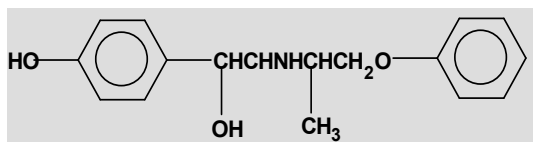


Fig. 10. Isoxuprinol

Este un  $\beta$ -agonist utilizat în medicina umană, iar în medicina veterinară a fost introdus recent, ca un bun vasodilatator în tratamentul afecțiunilor naviculare la cabaline.

### **Methoxamina**

Este un  $\alpha$ -agonist eficient cu activitate de durată. Efectul său cardiopresor este considerabil și adesea este însoțit de bradicardie.

Acțiunea sa este directă este foarte utilă în hipotensiunile progresive severe din anestezie.

### **Metaraminolul**

Este tot un  $\alpha$ -agonist cu efecte directe și indirecte asupra cordului.

Are o acțiune de durată puternică de o oră, după administrările i.v. și sunt unii dintre cei mai eficienți agenți în cazurile de cădere dramatică a tensiunii (de exemplu în pancreatita acută la câine, sau în șocurile anafilactice) care trebuie corectată rapid.

### **Dopamina și dobutamina**

Sunt structuri cu activitate vasodilatatoare asupra teritoriilor splachnice coronare și renale.

Acțiunea lor se petrece asupra populației receptorilor miocardici-D<sub>1</sub>, cei

care mediază creșterea în forță a contracției (dar nu și rata), prin medierea adenilciclazei.

**Avantajul** celor două substanțe este că amplifică returnul venos și output-ul cardiac fără a crește rata contracției și astfel determină scăderea riscului disaritmiilor sau al fibrilațiilor ventriculare.

**Dezavantajul** lor major este acestea că inhibă eliberarea noradrenalinei.

## 2.3.2. Derivații xantini

Din acest cunoscut grup vom prezenta alcaloizii **cafeina**, **teofilina** și **teobromina**, derivați metilxantici cu numeroase acțiuni asupra organismului, de la modificatori ai SNC (modificatori ai activității centrului vasomotor) la relaxanți ai mușchilor netezi, inclusiv bronhodilatația (teofilina), până la efecte diuretice pronunțat (teobromina).

Aceștia mai posedă și o activitate vasodilatatoare importantă periferică și coronariană.

**Dezavantajul** acestor alcaloizi este că sunt iritanți și au o solubilitate scăzută, ceea ce a determinat apariția unor compuși mai solubili.

Dintre aceștia, cu utilizări în medicina veterinară amintim: **aminofilina** (o asociere de teofilină și etilendiamină în soluții apoase injectabile) sau **etamfilina** și **diprofilina**, tot derivați a.u.v. de teofilină, cu activitate stimulantă miocardică, care mai posedă și o activitate diuretică, respiratorie și vasomotorie blândă.

Din aceste considerente aceste medicamente sunt utilizate în stadiile acute ale cordului decompensat ca adjuvante în terapia majoră cu digitalicele glicozidice.

Efectul lor benefic asupra contractibilității musculare este

## 2.3.3. Substanțele vasodilatatoare

### A. Vasodilatatorii arteriali

Se folosesc mai rar în medicina veterinară, cei mai întâlniți fiind clorhidratul, barbituricele, și unii alcaloizii (serpentina).

În special derivații anorganici diminuează reflex tonusul centrului vasomotor, acționează direct asupra vaselor și scad tonusul musculaturii netede.

Efectul vizibil va fi vasodilatația arteriolelor.

### **Hidralazina** (Hydrapress)

Este un vasodilatator arterial pur al cărei mod de acțiune nu este încă complet elucidat.



În mod direct, substanța se pare că acționează prin inhibarea fluxului de calciu în celulă, urmat de relaxare.

Un alt mecanism ar putea fi conversia la NO și creșterea GMP-c, care este urmat de efecte ionotrope pozitive, probabil datorită stimulării adenilciclazei, prin intermediul  $\beta$ -receptorilor.

**Acțiunea** hidralazinei a fost demonstrată cel mai bine la câinii bătrâni în criza hipertensivă (insuficiența ventriculară mitrală stângă) unde presiunea arterială a fost scăzută rapid, la fel și rezistența sistemică, ridicând mult performanțele cardiace.

**Metabolism.** Medicamentul este bine absorbit după absorbția pe calea orală atât la om cât și la câine.

Medicamentul cuplează la mușchiul neted rezultând un timp de înjumătățire mai lung decât cel plasmatic.

Vârful plasmatic se instalează la 3-5 ore

**Eliminarea** se face pe cale renală prin acetilare, dar la câine (deficitar în acetilare) pasajul renal nu este important.

Folosirea hidralazinei este legată de intoleranța la animalele care manifestă intoleranță față de enzima convertitoare a angiotensinei (ACE) un remediu mult mai noi și care a înlocuit și la animale uzul hidralazinei.

### **Diazoxidul**

Este un alt dilatator arterial dar non-diuretic din familia *benzotiadiazinicelelor* care determină hiperglicemie, hiperuricemie și retenție sodică.

**Deocamdată se studiază efectele acestuia pe câine.**

## **B. Blocanții canalelor de calciu**

Aceștia sunt de obicei confundați cu antagoniștii calciului deși ei nu antagonizează direct calciul.

Blocanții canalelor de calciu acționează asupra canalelor voltaj-dependente din celula musculară netedă cardiacă, inhibându-le chiar și la concentrații foarte mici, mai mici decât cele necesare eliberării calciului intracelular.

Studiile au arătat că în sistemul cardiovascular există cel puțin trei canale voltaj dependente importante, diferite prin conductanța și sensibilitatea electrică.

Acestea sunt tipurile: **T, N și L.**

Efectele calciului care pătrund prin celulă via canalele T nu sunt încă cunoscute la fel ca cele de tipul L.

Din punct de vedere clinic blocanții canalelor de calciu blochează în mod exclusiv tipul L.

Ele se clasifică în trei grupe:

- a. **Fenilalkil-amine** (*Verapamil*),
- b. **Benzotiazepine** (*Diltiazem*),
- c. **Dihidropiridine** (*Nifedipin, Amlolidin*)

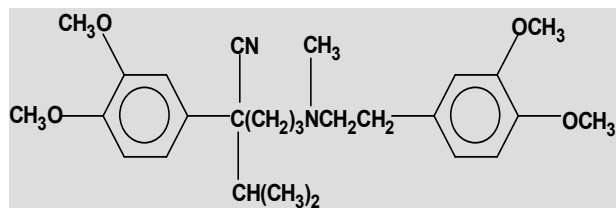
Ordinea potenței ca medicament vasodilatator este:

**Nifedipin > Verapamil > Diltiazem**  
*Bookmark not defined..*

Recent a mai apărut un reprezentant important al acestei grupe, care se pare că este primul blocant al canalelor T, acesta este **mibefradilul**

### **Verapamilul**

Este  $\alpha$ -[3[[[2(3,4-Dimethoxyphenyl) ethyl] methylamino]propyl]-3,4-dimethoxy- $\alpha$ -(methyl-ethyl)benzen-acetonitrilul (Fig. 11).



**Fig.11. Verapamilul**

Este un derivat de papaverină care a fost utilizat inițial la om, ca dilatator al vaselor coronare și mai apoi în prevenirea aritmiilor de origine atrială.

Modul de **acțiune** este blocarea canalelor de calciu și scăderea ratei conductibilității și frecvenței cardiace, via nodul atrioventricular.

Rata cardiacă va scădea, urmarea vasodilatării arteriolelor.

## **C. Inhibitorii enzimelor convertitoare ale angiotensinei (ACE)**

Datorită mecanismului de acțiune propriu, acest grup nu are numai rol vasodilatator ci și răspunde neurohormonal și compensator la insuficiența cardiacă.

De asemenea ei acționează asupra cordului într-o manieră directă.

Perfuzarea redusă a rinichilor care însoțește scăderea outputului cardiac va declanșa eliberarea reninei din rinichi în circulație.

Aceasta va determina sinteza angiotensinei I, care se va transforma în angiotensina II în

plămâni, care are rolul de a menține volumul cardiac și care poate juca rol esențial în insuficiența cardiovasculară prin evenimentele pe care le poate declanșa.

Volumul de sânge poate crește datorită eliberării aldosteronului și consecutiv retenției apei și sărurilor.

Angiotensina II este de asemenea și un vasoconstrictor puternic, crescând rezistența vasculară, ceea ce ajută la menținerea torentului sanguin la organele implicate.

Cei mai importanți reprezentanți aparțin grupelor:

- a. sulfidril (*Captopril*),
- b. dicarboxil (*Enalapril, Benazepril, Quinapril*)
- c. fosforați (*Fosinopril*)

#### D. Vasodilatorii arteriali și venoși

##### Nitrații

Pot produce efecte vasodilatatoare mai ales la extremitatea cefalică și în zona gâtului unde vor instala vasodilatație coronariană și pe cale reflexă accelerarea cordului.

În doze mari nitriții sunt methemoglobinizanți (ei sunt folosiți de elecție în intoxicații cu acizii cianhidrici, când se va forma cianmethemoglobina).

Nitrații organici activează GMP-c, care descresc interacțiunea dintre actină și miozină.

În consecință toți mușchii netezi vasculari se vor relaxa și vor dilata astfel vasul venos sau arterial.

La concentrații mici dilatația venulelor este predominantă fără a influența rezistența vasculară sistemică.

Efectele farmacologice apar foarte rapid.

**Metabolizarea** foarte rapidă și totală a reprezentanților acestui grup limitează utilizarea la administrările sublinguale (nefolosite a.u.v.) sau pe cale i.v. sau topice (sub formă de geluri).

De reținut că nitrații devin vasodilatori doar după ce au fost reduși în nitriți.

În general, recomandările nitriților sunt legate de afecțiuni ca spasmul coronarian, cerebral și al musculaturii bronșice.

##### Nitroglicerina (*Trinitrin*)

Este *gliceril-trinitratul*.

Deși numele sugerează componența la nitrați, nitroglicerina nu posedă gruparea nitro, dar face partea din clasa nitraților organici.

Este folosit mai ales pentru a produce dilatația venoasă.

În medicina veterinară se folosesc soluții de administrare i.v. și geluri de aplicare topică 2%.

Produce vasodilatație generală mai ales asupra vaselor mici din sfera coronară, respiratorie și cerebrală se poate asocia cu cofeina (la câinii bătrâni), reducând congestia și combătând în special insuficiența cardiacă acută.

Aplicațiile de gel se vor face cu mănuși (pentru a preveni absorbția transcutanată) pe zonele cu pielea glabră, abdomen sau ureche.

Variantele moderne ale nitroglicerinei cu efecte mult mărite temporal (efectul durează câteva ore) sunt:

- **pentaeritrol-tetranitratul** și
- **isorbid-dinitratul**.

##### Nitritul de sodiu

Se prezintă sub formă de cristale albe-gălbui, gust amar, ușor solubile, chiar higroscopice.

Efectul apare după 10-15 minute. Se administrează la animalele mari și la câini în intoxicații cu cianuri, doar i.v.

##### Nitritul de amid

Este un lichid volatil, gălbui, cu miros caracteristic de fructe. este inflamabil.

Se folosește în criza angioasă, efectul apare foarte prompt, dar nu durează mai mult de 10-15 minute.

##### Nitroprusidul de sodiu (*Nitropruside*) (Fig. 12).

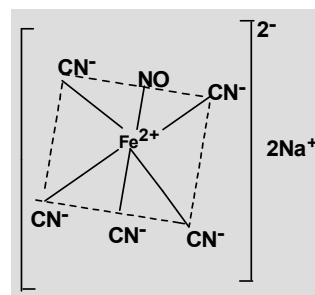


Fig. 12. Nitroprusidul de sodiu

**Acțiune.** În interiorul mușchiului neted cardiac nitroprusidul va fi metabolizat la NO care va determina activarea GMP-c și mai apoi vasodilatația arterelor și venelor.

Cel mai mare dezavantaj al nitroprusidului este că administrările sunt i.v. în infuzare lentă ce necesită monitorizarea atentă (datorită hipotensiunii), dar faptul că este o structură foarte eficientă în urgențe, face ca dezavantajele să fie suportate.

### Prazosinul

Este un blocant al receptorilor  $\alpha$ -adrenergici, dar cu importanță și ca dilatator venos (probabil datorită inhibiției AMP-c).

Are **avantajul** administrărilor orale, dar si dezavantajul toleranței după mai multe tratamente.

Pentru a evita acest neajuns prazosinul poate fi asociat cu alți reprezentanți ai grupeii.

În figura 13 este redat mecanismul de lucru al vasodilatatorilor, iar în figura 14 este redată schema situsurilor de acțiune ale principalelor cardio-modificatoare.

## E. Vasodilatatorii indirecti

### Inhibitorii de angiotensina

Sistemul *renină-angiotensină-aldosteron* este angrenajul regulator al perfuziei sanguine renale.

**Actiunea** este legată de creșterea volumului sanguin prin reținerea mai multor ioni de  $\text{Na}^+$  (*aldosteronul*) și producerea prin acțiune directă a vasoconstricției (*angiotensina II*).

### Captoprilul

Insuficiența cardiacă determină atât efecte locale (presiune sanguină scăzută în arteriolele glomerulare aferente) cât și efecte centrale (amplificarea activității simpaticului) asupra aparatului juxta-glomerular și eliberarea enzimei specifice, *renina*.

Aceasta va scinda angiotensina I de pe precursorul de plasmă, *angiotensinogenul*

În aceste condiții, *angiotensina I* se va transforma dintr-o decapeptidă inactivă într-o octopeptidă cunoscută ca *angiotensina II*, care este activată, într-un

Tabelul 8.2.

#### Substanțele cu activitate cardio-modificatoare la câine (C) și pisică (P)

(după Dawn Merton Boothe, 2001)

Substanța activă	Dozaj
Amlodipin	0,625 mg/kgc., doze unice 0,1-0,2 mg/kgc., în asocieri la 12-24 ore, pe cale orală
Amiodarona	5-15 mg/kgc (C), i.v., administrări la 6-8 ore.
Amrinona	1,3 mg/kgc., i.v., cu controlul ratei perfuzării la 0,03-0,1 mg/kg/minut.
Aspirina	4-6 mg/kgc., oral, la 24 de ore, în tromboembolism
Atenolol	5-25 mg/kgc., oral, la câine la 12-24 de ore. 6,25-12,5 mg total sau 2-3 mg/kgc., la pisică, oral la 12-24.
Atropina	0,04-0,08 mg/kgc., i.v. pentru asistole
Benazepril	0,25-0,5 mg/kgc., oral, la 24 de ore
Bretylum	5-10 mg/kgc., i.v. și i.m., ca antifibrilator
Captopril	0,25-2 mg/kgc (C), oral la 8-12 ore 3-6,25 mg total (P), oral, la 12 ore
Dexametazona	0,2-0,4 mg/kgc, i.v., i.m., sau oral la 24 ore în pneumonii asociate cu microfilarii

proces catalizat de către enzima endotelială *angiotensin-convertaza*.

Această enzimă deasemenea poate inactiva puternicul vasodilatator bradikina, poate fi inhibată de către **captopril** și în acest fel atât vasoconstricția cât și secreția aldosteronului cauzate de către angiotensină vor fi înlăturate și efectul medicamentos eliminat.

Astfel volumul și efortul cardiac vor fi reduse.

Volumul de sânge venos de reîntoarcere va fi mult mai mic iar miocardul mai puțin destins ceea ce-i va permite eliminarea sângelui mai eficient în zonele periferice unde capilarele sunt mai puțin permeabile.

Prin reducerea volumului excesiv și ca urmare a dilatației arteriolare și venoase instalate, **captoprilul** va reduce suprasolicitarea cordului și astfel se vor atinge indirect dezideratele terapeutice dorite:

- diuretic,
- simpaticolitic și
- vasodilatator,

toate într-un singur remediu, fără afectarea mecanismelor autonome și interferarea minimă a altor sisteme.

Utilizarea captoprilului în medicina umană și-a demonstrat eficacitatea în comparație cu antagoniștii competitivi ai angiotensinei (de ex. *saralasină*).

În terapia eficientă a hipertensiunii și a cordului congestiv și este favorizat din acest punct de vedere față de alte hipotensive pentru dilatația sa balansată și relativa lipsă a efectelor secundare.

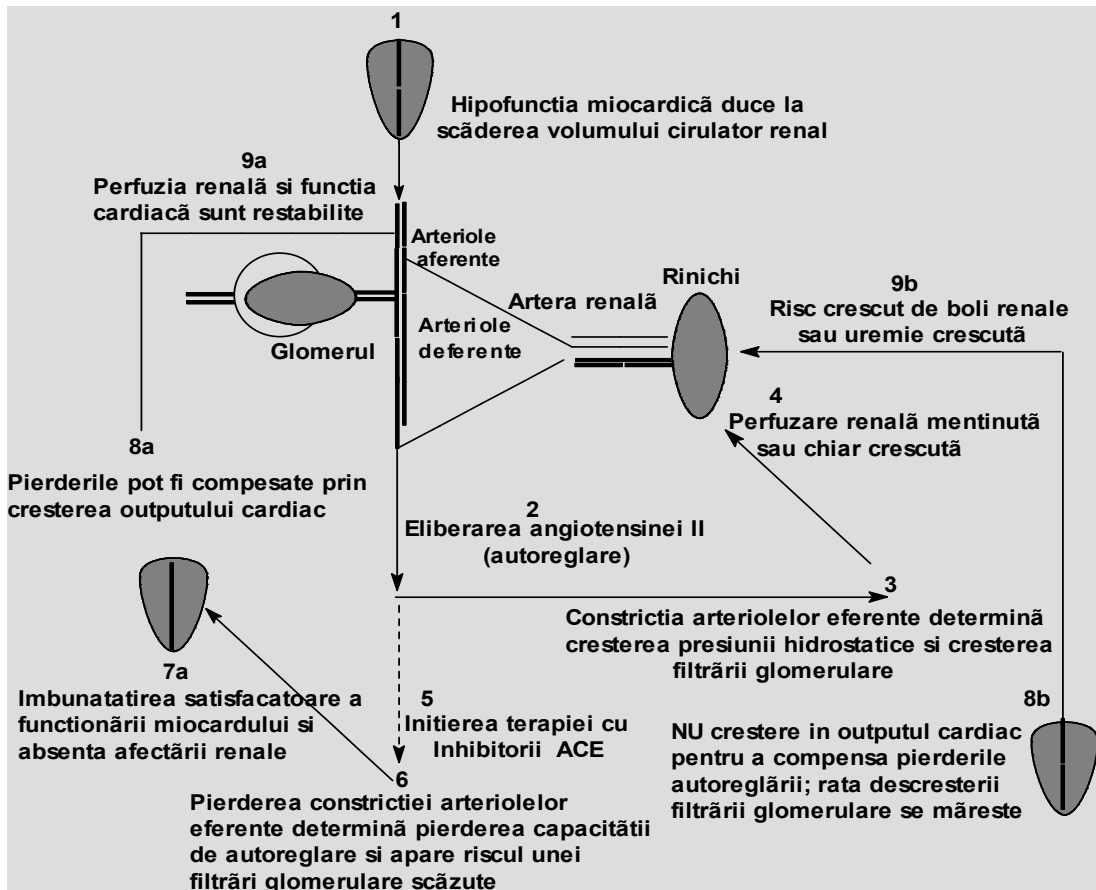
Din acest motiv captoprilul a început să fie utilizat cu rezultate și la câinii bătrâni.

Un congener al captoprilului este **enalaprilul**.

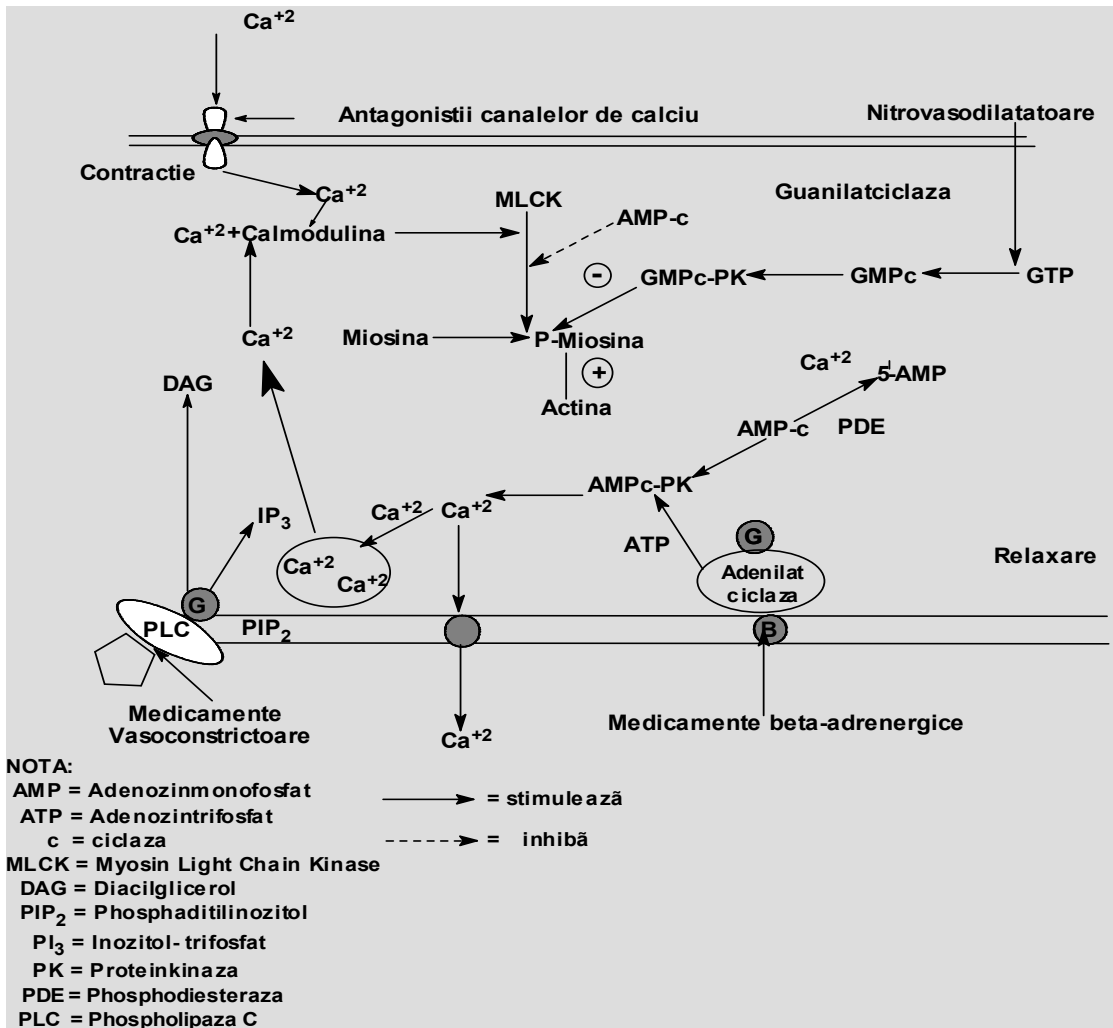
În tabelul 2 este redat dozajul modificatorilor cardiovasculari la câine și pisică.

<b>Dietylcarbamazina</b>	2,5-3 mg/kgc, oral, la 24 de ore 0,03-0,1 mg/kgc., oral, la 24 de ore
<b>Digitoxina</b>	0,005-0,15 mg/kgc., (P), oral, la 24 de ore 0,22 mg/m <sup>2</sup> (C), oral (cpr.) la 12 ore 0,18 mg/m <sup>2</sup> oral, sirop, la 12 ore 0,44 mg/m <sup>2</sup> , oral, la 12-24 de ore
<b>Digoxina</b>	0,006 mg/kg, oral, pentru digitalizare rapidă (doză inițială), apoi: 0,22 mg/kgc., oral, pentru digitalizare la 24 de ore. 0,005-0,020 mg/kgc., (C), oral (cpr.), la 12 ore 0,0025-0,004 mg/kgc., (P) oral (cpr.) la 12 ore 0,003-0,004 mg (P) oral, în sirop, la 12 ore 0,5-1 mg/kgc. oral, la 8 ore
<b>Diltiazem</b>	1,75-2,5 mg/kgc (P) oral, la 8 ore 0,2-0,4 mg/kgc., i.v. ca doză inițială 4-8 mcg/kgc/min, i.v. în perfuzii Diltiazem CD 10 mg/kgc., oral, la 24 ore Diltiazem XC ½ dintr-o granulă de 60 mg. Oral, la 12-24 de ore
<b>Disopiramida</b>	6-15 mg/kgc., (C), oral la 8 ore La câini mai mici de 18 kg, 100 mg total, oral la 6-8 ore
<b>Dobutamina</b>	2,5-10 mcg/kgc., i.v., 1 minut. Dacă nu răspunde se mărește la 1-2 mcg/min la fiecare jumătate de oră, fără a se depăși 15 mcg/kg/minut.
<b>Dopamina</b>	4 mg/kgc.(doza minimă), i.v. un minut, 2-25 mcg/kgc. (până la 50 mcg/kgc în șoc sever), i.v.
<b>Enalapril</b>	0,5 mg/kgc., oral, o dată pe zi timp de 7 zile 0,5 mg/kgc., oral la 12 ore
<b>Epinefrina</b>	1-10 ml din diluția 1:10000 (0,1 mg/ml) soluție salină (diluată 1:10000 a 1mg/ml în 10 ml soluție salină), i.v., sau intratraheal la fiecare 3-5 minute în RCPCV (Resuscitarea-Cardio-Pulmonară-Cerebro-Vasculară)
<b>Esmolol</b>	0,01 mg/kgc sau 0,1 ml/kgc., sau până 0,2 mg/kgc necesar pt. RCPCV.
<b>Hidralazina</b>	10-100 mcg/kgc i.v. un minut în perfuzie 0,5-0,8 mg/kgc., (P), oral, la 12 ore 0,04-0,08 mg/kgc., în infuzii i.v. 1 minut
<b>Isoproterenol</b>	0,1-0,2 mg/kgc., (C). s.c., i.m., la fiecare 4 ore 0,4 mg în 250 ml soluții dextrozate 5%, lent i.v, 0,2 mg în 100 ml (P) soluții dextrozate 5% i.v. până la apariția efectului 0,5 ml de diluție 1:200 ca inhalant 3 administrări la 4 ore.
<b>Ivermectina</b>	0,05-0,2 mg/kgc., oral în doze unice, ca microfilarocid 3-12 mcg/kgc., în funcție de talia animalului, oral, 30 de zile profilactic 24 mcg/kgc., (P) oral, timp de 30 de zile profilactic 4-8 mg/kgc. (C) i.v. ca doză de atac
<b>Lidocaina</b>	22-66 mcg/kgc., (C) i.v. în infuzii 1 minut 0,5-1 mg/kgc., (P), i.v. ca doză de atac 10-20 mcg/kgc. infuzat i.v. 1 minut
<b>Lisinopril</b>	0,25-0,5 mg/kgc., oral, o dată pe zi
<b>Melarsomina</b>	2,5 mg/kgc., adânc i.m. 1 dată pe zi, timp de 2 zile
<b>Metoprolol</b>	0,5-1 mg/kgc., oral, la 8-12 ore
<b>Mexiletina</b>	5-10 mg/kgc., oral, la 8.12 ore.
<b>Milbemicina</b>	0,25-1 mg/kgc., oral, în doze unice ca microfilaricid 0,5-1 mg/kgc., (C, P) oral, timp de 30 de zile ca profilactic
<b>Milrinona</b>	0,5-1 mg/kgc., oral la 12 -24 de ore
<b>Moxidectina</b>	3 mcg/kgc., oral timp de 30 de zile ca profilactic 5-10 mg. total, (P) oral, la 6-12 ore
<b>Nadolol</b>	40-60 mg total., (C), oral, la 6-12 ore 0,25-0,5 mg/kgc., oral la 12 ore
<b>Nitroglicerina (2%)</b>	5-30 mm, aplicat ca topic, la 4-12 ore 4-12 mg, maxim 15 mg, ca topic la 6-8 ore
<b>Nitroprussid</b>	2-5 mm, aplicat ca topic la pisică la 6-8 ore 0,5-10 mcg/kgc. (3 mcg/kgc.) în infuzare i.v. 1 minut Folosit, 50 mcg de diluție
<b>Fenitoina</b>	2-4 mg/kgc., până la maximum 10 mg/kgc, i.v. 10 mg/kgc., i.v. la 8 ore 30 mg/kgc., oral la 24 de ore
<b>Prazosin</b>	2-3 mg/kgc., oral la 8-12 ore
<b>Prednisolon</b>	0,67 mg/kgc., (C), oral, la 8-12 ore 1-2 mg/kgc., p.o./24h, în tromboembolism sau pneumonii asociate cu microfilarioza 2-20 mg/kgc., (C, P), i.v. doză de atac, lent peste 5-30 de minute
<b>Procainamida</b>	2-40 mcg/kgc., (C), i.v. infuzat lent 1 minut 10-20 mcg/kgc., (P), i.v. timp de 1 minute 6,6-22 mg/kgc. la câine, oral, i.m. la 2-8 ore
<b>Propanolol</b>	0,125-0,25 mg/kgc., (C), oral la 12 ore 0,2-1 mg/kgc., (C), oral la 8 ore 0,4-1,2 mg/kgc., (P), oral la 8-12 ore
<b>Aritmii ventriculare</b>	0,02-0,06 mg/kgc., i.v., peste 2-3 minute la fiecare 8 ore 0,44-1,10 mg/kgc., (C), oral, la 8 ore 0,25-0,5 mg (P) total, incet i.v., ca doză de atac 2,5-5 mg total (P), oral, la 8 ore

<b>Quinapril</b>	0,5 mg/kgc., oral, la 24 de ore
<b>Quinidina</b>	6,6-22 mg/kgc., oral, i.m. la 6 ore
<b>Taurina</b>	1-2 mg/kgc., a nu se depăși 10 mg/kgc., i.v. sau bol i.v., cu precautie la nevoie
<b>Thiacetarsamida</b>	250-300 mg., oral, la 24 de ore
	2,2 mg/kgc., sau 0,22 ml de preparat comercial/kgc., i.v. la 12 ore de 4 ori.
<b>Tocainida</b>	5-10 mg/kgc., oral, la 6-8 ore
	6 mg/kgc., ca bol i.v., ca doză de atac
	100 mcg/kgc., i.v. în infuzii lente 1 minut
	0,05-0,15 mg/kgc., până la maxim 2 mg/kgc., în funcția miocardică normală, i.v. în infuzii lente 10-30 minute
<b>Verapamil</b>	5-10 mg/kgc., la câine, oral la 8-12 ore
	1-3 mg/kgc., (C), oral, la 6-8 ore
	1,1-2,9 mg/kgc., (P), oral la 8 ore



**Fig. 13. Mecanismul de lucru al vasodilatatorilor**  
(după Dawn Merton Boothe, 2001)



**Fig.14. Schema situsurilor de acțiune a principalelor cardio-modificatoare**  
 (după Dawn Merton Boothe, 2001)

**Explicație:**

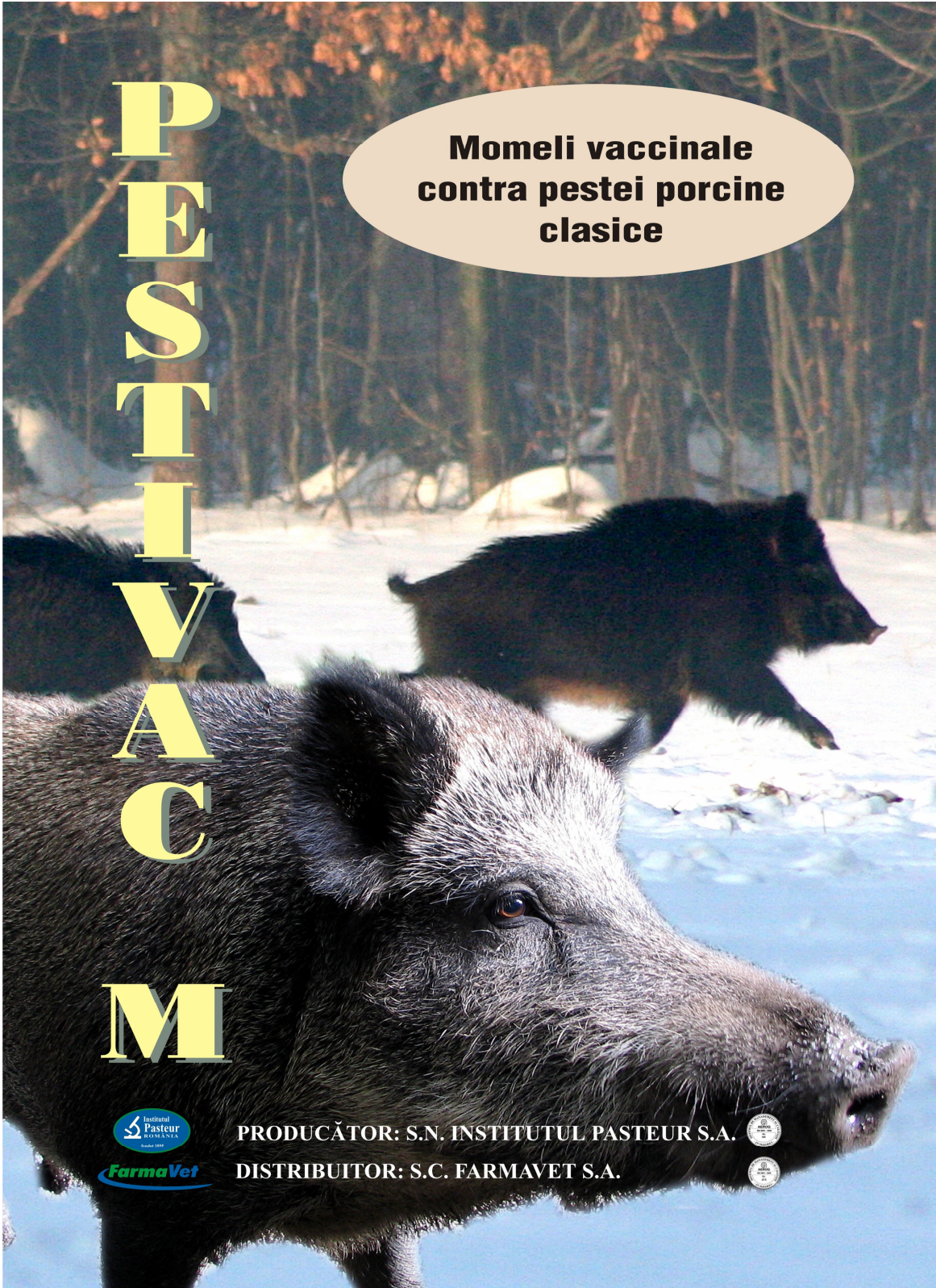
Contractia musculaturii vasculare (vasoconstricția) se datorează influxului de calciu, dar mecanismele diferă de cele specifice celulei miocardice. Influxul calciului se inițiază cel mai adesea prin canalele receptor-mediate și mai rar prin cele voltaj-selective. Calciul intracelular se va combina cu calmodulina și se va activa MLCK (*Miosin Light Chain Kinase = Kinaza porțiunii albe a miozinei*) care la rândul ei va fi fosforilată, Miosin P(hosphorilated) promovând interacțiunea dintre actină și miozină. AMP-ciclic se pare că va stimulează sechestrarea și efluxul calciului intracelular și prin intermediul AMP-c-PK va descrește MLCK, determinând relaxarea mușchilor netezi vasculari (activitate opusă activității din muschiul cardiac).

GMP-c va determina relaxarea prin intermediul mecanismelor nitrice (NO) mediate.

Calciul intracelular poate fi relasat de către reticulul sarcoplasmatic după hidroliza PIP<sub>2</sub> și ca o consecința se va forma mesagerul secundar (PI<sub>3</sub>)

**Bibliografie**

1. **CRISTINA R.T.** (2006). *Introducere in farmacologia și terapia veterinară*, Ed. Solness, Timișoara.



**P  
E  
S  
T  
I  
V  
A  
C  
M**

**Momeli vaccinale  
contra pestei porcine  
clasice**



**PRODUCĂTOR: S.N. INSTITUTUL PASTEUR S.A.**

**DISTRIBUITOR: S.C. FARMAVET S.A.**



## Ghid de calcule uzuale pentru practicianul veterinar

### Guide of usual calculations for veterinary practitioner

Romeo T. CRISTINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

#### Rezumat

În activitatea sa, în prescrierea și administrarea unor forme medicamentoase, precum și în aplicarea medicației, medicul veterinar este obligat să recurgă foarte adesea la **calcule uzuale în medicina veterinară**.

De corectitudinea acestor calcule depinde reușita tratamentului fiind ușor de înțeles ce s-ar putea întâmpla în cazul unor calcule greșite. În acest sens o rememorare a principalelor calcule din terapia veterinară este binevenită. Sunt prezentate: calculul dozei, concentrației și transformările de concentrații, reducerea sau multiplicarea ordonanțelor, calculul microcantităților în sânge și organism, conversia electroliților, extrapolarea dozelor din medicina umană în cea veterinară, calculul administrării medicamentelor în apa de băut etc.

**Cuvinte cheie:** calcule uzuale terapia veterinară

#### Abstract

In his current activity in the prescription and administration of medicines the vet is obliged to apply often to usual calculations in veterinary medicine. By those calculations' correctness it depend the success of therapy, being easy to understand what means the erroneous results applied in therapy. In this aim a remembering of the main therapy calculations is salutary.

In this synthetic guide are presented: Dosage calculations, concentrations' and them transforming, recipes' diminution and raising, calculation of drug microquantities in animals' blood and body, electrolytes' conversion, the extrapolation of doses from human medicine in veterinary medicine, calculation of drugs administered by drinking water.

**Key words:** usual calculations, veterinary therapy

### 1. Calculul dozelor

În receptură, cantitățile de substanță activă se exprimă uzual în grame și în subdiviziunile sale (centigramul și miligramul).

Nu se folosesc unitățile mai mari decât gramul și, mai rar, se folosesc cele mai mici decât miligramul.

Subdiviziunile gramului sunt:

1,0	un gram (g)
0,1	un decigram (dg) = 10 centigrame
0,01	un centigram (cg) = 10 miligrame
0,001	un miligram (mg)
0,000001	un microgram (μg, mcg sau gamma)

Sistemul Internațional mai enumeră submultiplii:

- nanogramul =  $10^{-9}$ (ng),
- picogramul =  $10^{-12}$ (pg),
- femtogramul =  $10^{-15}$ (fg),
- attogramul =  $10^{-18}$ (ag),

cu aplicabilitate redusă în practică

Fracție	1/2	1/3	1/4	1/5	1/8	3/8	2/3	3/4	5/8	7/8
Zecimală	.50	.33	.25	.20	.125	.375	.67*	.75	.625	.875
Procent	50%	33 1/3%	25%	20%	12 1/2%	37 1/2%	66 2/3%	75%	62 1/2%	87 1/2%

Pentru calcularea dozelor de cunoscut că acestea se prescriu în general medicamente administrate la animale, trebuie

Când se fac transformări de grame în decigrame, centigrame sau miligrame, cifra respectivă se va înmulți cu 10, 100 respectiv 1000.

#### Exemplu:

3,0 grame = 30dg, 300cg, 3.000mg, sau  
0,07 grame = 7cg, 70mg.

Când se fac transformări în grame ale decigramelor, centigramelor sau miligramelor, se va împărți cifra respectivă cu 10, 100 sau 1.000.

#### De exemplu:

4 decigrame = 0,4 g;  
4 centigrame = 0,04 g;  
4 miligrame = 0,004 g.

Tot în acest context se impune reamintirea corelației logice dintre fracție, zecimală și procent, operațiune banală, dar care pune adesea practicienii în încurcătură:



pe kg corp, și ca atare, se înmulțesc cu greutatea corporală.

Apoi se va calcula necesarul de medicamente pentru întreaga durată a tratamentului pe baza acestuia redactându-se rețeta.

Posologia se va prescrie ținând cont de:

**pro dosis** = doza pentru o singură administrare;  
**pro die** = doza pentru o zi;  
**pro cura** = doza pentru tot tratamentul.

Dacă doza **nu este unică**, aceasta se va înmulți cu numărul de administrări zilnice și cu durata tratamentului (antibioticele se prescriu de obicei **pro dosis**).

Dacă doza se administrează **o singură dată** pe zi, aceasta se va înmulți cu numărul de zile alocate tratamentului pentru a afla necesarul **pro cura**.

Adesea, în cazul anesteziei, narcozei, infiltrației, sau în administrarea antidotului, **pro dosis = pro die = pro cura**, administrarea fiind **unică**. Totodată pentru a afla **pro dosis**, doza **pro die** se va împărți la numărul de administrări (sulfamidele se prescriu **pro die**).

#### Exemple:

1. La un porc de 100 kg se va face un tratament cu *Penicilină G cristalină* în rujet timp de 3-5 zile (s-au ales 4 zile de tratament), doza per kg corp fiind de 2.000 UI / kg cu repetare la 6-8 ore (s-a ales la 6 ore), având la dispoziție flacoane de *Penicilină G cristalină* a 400.000 UI / flacon.

#### Calculul:

**pro dosis:** 2.000U.I. x 100 kg = 200.000 U.I.;  
**pro die:** 200.000U.I. x 4adm. = 800.000 U.I.;  
**pro cura:** 800.000 U.I. x 4 zile=3.200.000 U.I.

#### Rețeta:

##### Rp./

Penicilină G crist. flac. a 400.000 UI N. VIII  
 D.S. i.m. 4 x 200.000/zi, timp de 4 zile la porc cu rujet.

##### Rp./

Ser fiziologic fi. a 10 ml N IV  
 D.S. câte o fiolă / zi pentru diluarea penicilinei

2. La un mânz de 250 kg având strongilatoză digestivă (o geohelmintoză a intestinului gros produsă de nematode din fam. *Strongylidae*) i se va administra tiabendazol pulbere în doză de 440 mg / kg două zile succesiv.

#### Calculul:

**pro dosis = pro die :** 0,44 x 250 kg = 110 g/zi;  
**pro cura =** 110 x 2 zile = 220 g / un tratament.

#### Rețeta:

##### Rp./

Tiabendazol pulv. 220,0

Div.p.aeq. N II

D.S. int. o adm. pe zi timp de două zile consecutiv la mânz.

În administrarea dozelor de medicamente trebuie să se țină cont de *diferențele individuale din cadrul speciilor* (aparent omogene) care reprezintă o variație biologică datorită particularităților farmacocinetice, de reactivitate și metabolice, determinate genetic.

*Specia, vârsta, sexul, starea de sănătate și de întreținere, condițiile de exploatare* sunt tot atâția factori care fac terapia să nu fie decât aparent aceeași, ea fiind diferită de la un individ la altul și chiar de la un sezon la altul (vezi lucrarea *Introducere în farmacologia și terapeuica veterinară*, Ed. Solness, Timișoara, de același autor).

Pentru a reuși, medicul veterinar trebuie să țină seama de toate acestea, ca și de dozele pentru fiecare caz în parte.

Balaci propune în vederea ușurării calculului cantităților de medicamente, următoarele variații ale dozelor în funcție de specie, vârstă și calea de administrare (Tabelul 1).

Tabelul 1.

Variația dozelor după: specie, vârstă și calea de administrare (după Balaci, 1978)

#### Variația dozelor după specie

Rumegătoare mari (300 kg)	1-1½ doză
Cabaline (400 kg)	1 doză
Măgari (200 kg)	1/3-1/2 doză
Rumegătoare mici (50 kg)	1/6-1/5 doză
Suine (50 kg)	1/8-1/5 doză
Câini (20 kg)	1/16-1/10 doză
Pisici (2 kg)	1/32-1/20 doză
Păsări	1/40-1/20 doză

#### Variația dozelor în funcție de vârstă

Cabaline 3-12 ani	1 doză
Cabaline 15-20 ani	3/4 doză
Cabaline 20-25 ani	1/2 doză
Cabaline de 2 ani	1/2 doză
Mânji de 1 an	1/2 doză
Mânji de 6-12 luni	1/4 doză
Rumegătoare mari 3-8 ani	1 doză
Rumegătoare mari 10-15 ani	3/4 doză
Rumegătoare mari 15-20 ani	1/2 doză
Viței de 4-8 luni	1/8 doză
Viței de 1-4 luni	1/16 doză
Oi și capre peste 2 ani	1 doză
Oi și capre de 1-2 ani	1/2 doză
Miei și iezi de 6-12 luni	1/4 doză
Suine peste 1½ ani	1 doză
Tineret suin de 9-18 luni	1/2 doză
Tineret suin între 4-9 luni	1/4 doză

#### Variația dozelor în funcție de administrare

Per os (p.o.)	1 doză
Subcutanat (s.c.)	1/3 - 1/2 doză
Intravenos (i.v.)	1/3 - 1/4 doză
Intramuscular (i.m.)	1/2 - 1/3 doză
Rectal (per rect)	1-1½ doză
Intratraheal	1/4 doză

## 2. Calculul concentrațiilor

Preparatele farmaceutice: pulberi, unguente, paste, soluții, suspensii etc., sunt compuse din substanță activă și excipient. Concentrația acestora (substanțe active) se exprimă:

- la sută - %,
- la mie - ‰ sau
- în părți.

O concentrație de 2‰, înseamnă că în 1.000 g preparat farmaceutic (mililitri în cazul soluțiilor injectabile) se află 2 g de substanță activă, respectiv într-un gram (un ml în cazul soluțiilor injectabile) se află 0,002 g (mg) substanță activă.

### 2.1 Calculul substanței active din formele medicamentoase

Sunt situații când în cazul unei forme medicamentoase cu o concentrație cunoscută, apare necesitatea calculării substanței active conținute.

Acest tip de calcul este folosit în general pentru a se afla substanța activă a *fiolilor, flacoanelor, pulberilor, unguentelor* etc.

#### Exemple:

1. Din 60 ml soluție apoasă iodată 0,045% (soluție *Pregl*) trebuie să se afle cantitatea de iod conținută în soluție.

#### Calculul:

Se va face prin regula de trei simplă pornind de la concentrația cunoscută a soluției:

Dacă 100 ml soluție conțin ..... 0,045g iod  
atunci 60 ml soluție conțin ..... x

$$x = \frac{60 \times 0,045}{100} = 0,027 \text{ g} \quad \text{deci}$$

60 ml soluție conțin 0,027 g iod.

2. Să se afle câtă substanță activă se află într-un flacon de 20 ml "Gentamicin a.u.v." (gentamicina sulfat conținută este de 8%).

#### Calculul:

Dacă 100ml conțin .....8g gentamicină sulfat  
atunci 20 ml conțin .....x

$$x = \frac{20 \times 8}{100} = 1,6 \text{ g}$$

Deci, un flacon de 20 ml "Gentamicin" conține 1,6 g gentamicină sulfat (s.a.).

3. Să se afle câtă substanță activă se află în 120 g de "Neomicină" 20% pulbere.

#### Calculul:

Dacă 100g pulv. conțin...20g neomicină bază  
atunci 120 g pulbere conțin .....x

$$x = \frac{120 \times 20}{100} = 24 \text{ g}$$

Deci, în 120 g "Neomicin " produs comercial se află 24 g neomicină bază.

### 2.2. Calculul cantității de excipient necesar pentru obținerea unei concentrații dorite

De obicei în cazurile în care substanța medicamentoasă se administrează *în soluție* după aflarea dozei substanței active trebuie calculat necesarul de solvent în care să se dizolve pentru a se realiza concentrația dorită.

#### Exemple:

1. Să se prepare o soluție apoasă de *Nilverm* (clorhidrat de tetramisol), 12,5‰ pentru un taur de 400 kg bolnav de dictiocauloză, știind că doza eficace este de 12,5 mg/kg greutate vie.

#### Calculul:

I. Într-o primă etapă se va calcula necesarul de *Nilverm* pentru tratamentul animalului (pro dosis):

$$400 \text{ kg} \times 12,5 \text{ mg/kg} = 5.000 \text{ mg sau } 5,0 \text{ g}$$

II. Calculul solventului necesar pentru diluția a 5 g de *Nilverm* se va face tot prin regula de trei simplă, astfel:

Dacă 12,5g se află în .....1.000ml soluție  
atunci 5 g s.a. se află în..... x

$$x = \frac{5 \times 1.000}{12,5} = 400 \text{ ml sol. de administrat}^5$$

2. Ce cantitate de soluție este necesară pentru narcoza unei pisici de 5 kg la care se va administra intravenos narcoticul Glucoral în soluție apoasă 1% (0,036/kg corp).

#### Calculul:

I. Se va calcula necesarul pro dosis:

$$5 \times 0,036 = 0,18 \text{ g narcotic / animal}$$

II. Se va calcula necesarul de solvent pentru a dilua 0,18g Glucoral la o soluție 1%:

Dacă 1,0g. Glucoral se află în .....100ml sol.  
Atunci 0,18g. Glucoral se află în .....x

<sup>5</sup> Această soluție se prepară cântărind 5 g de Nilverm peste care se va adăuga (într-un cilindru gradat) apă distilată până la 400 ml.

$$x = \frac{0,18 \times 100}{1} = 18 \text{ ml sol. Glucoral}$$

Această soluție se prepară în momentul întrebuirii sau ex tempore, în apă distilată fierbinte adăugând peste 0,18 g s.a. apă distilată până la limita de 18 ml.

### 2.3. Calculul concentrației unui preparat farmaceutic

Acest tip de calcul se efectuează de obicei când dorim să aflăm concentrațiile unor soluții dezinfectante, antiparazitare sau injectabile, preparate "ex-tempore".

#### Exemple:

1. Ce concentrație are o soluție eterată de Iodoform (utilizată în tratamentul plăgilor) care în 800 ml conține 40 g substanță activă?

#### Calculul:

se face apelând la regula de trei simplă

Dacă 800ml soluție conține.....40g Iodoform  
Atunci 100ml soluție conține ..... x

$$x = \frac{100 \times 40}{800} = 5 \text{ g Iodoform}$$

Deci, soluția este 5%. La aceasta s-a ajuns după ce s-au raportat gramele de substanță activă la 100 ml și s-a obținut concentrația procentuală (%).

În același mod, se poate obține și concentrația la mie (‰), raportând gramele la 1.000 ml.

2. Să se afle concentrația unei soluții de "Cloramină B" (utilizată în dezinfectia pavimentelor) care în 2 litri (2000ml) conține 20g Cloramină s.a.

#### Calculul:

Dacă 2.000 ml sol. conțin..... 20 g Cloramină  
Atunci 100 ml sol. conțin ..... x

$$x = \frac{20 \times 100}{2.000} = 1 \text{ g Cloramină}$$

Deci, soluția este 1% (sau 10‰).

### 2.4. Calculul de transformare a concentrațiilor

În practica veterinară curentă, apare adesea necesitatea de a transforma o soluție

concentrată într-una cu o concentrație inferioară.

De asemenea, mai poate apare nevoia de a obține din două soluții cu concentrații diferite o altă soluție cu o concentrație intermediară.

#### 2.4.1. Transformarea unei soluții cu concentrație mai mare într-una mai mică

Există două posibilități:

##### 1. Când se cunoaște cantitatea inițială de soluție (cu concentrația mai mare)

#### Exemplu:

Să se transforme 800 ml soluție 30% în soluție 4%.

#### Calculul:

Rezolvarea în acest caz se poate face în două moduri:

a. Se va calcula pe baza substanței active cu ajutorul regulii de trei simplă:

Dacă 100ml conțin ..... 30g s.a.  
Atunci 800ml vor conține ..... x

$$x = \frac{800 \times 30}{100} = 240 \text{ g. s.a.}$$

Deci, s-a aflat cantitatea de substanță activă existentă în cei 800 ml soluție 30%.

Această cantitate de substanță activă se va transforma de la o soluție 30% la una de 4%. Transformarea se va face tot pornind de la concentrația mai mică:

Dacă 4 g s.a. se află în .....100ml  
Atunci 240 g s.a. se află în ..... x

$$x = \frac{240 \times 100}{4} = 6.000 \text{ ml}$$

În concluzie, se poate spune că pentru a obține o soluție 4% vom adăuga peste cei 800ml soluție 30%, apă în completare până la 6000ml

b. A doua modalitate este mai rapidă și se bazează pe utilizarea **factorului de diluție**:

$$F_d = \frac{\text{concentrația mai mare}}{\text{concentrația mai mică}}$$

Adică, în cazul nostru:  $F_d = \frac{30}{4} = 7,5$

Acest factor se va înmulți cu cantitatea de la care se pornește:  $7,5 \times 800 = 6000\text{ml}$

Deci, s-a aflat că cei 800 ml sol. 30% se vor dilua până la concentrația dorită cu 5.200 ml apă ( $6.000 - 800 = 5.200\text{ ml}$ ).

## 2. Când se cunoaște cantitatea finală la care dorim să ajungem

Pentru o mai bună înțelegere, vom rămâne în sfera ultimului exemplu:

Să se obțină 7.500 ml soluție 4% dintr-o soluție 30%.

### Calculul:

Și acest tip de transformare cunoaște două rezolvări:

a) Se va apela la **regula factorului de diluție**:

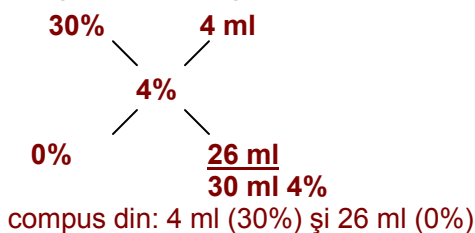
$$F_d = \frac{30}{4} = 7,5$$

În acest caz, cantitatea finală se împarte la cantitatea cunoscută:

$$x = \frac{7.500}{7,5} = 1.000\text{ ml sol } 30\%$$

Deci cantitatea finală de 7.500 ml soluție 4% se va obține prin diluarea a 1.000 ml soluție concentrată până la 7.500 ml.

b) Modalitatea secundă în acest caz este așa-numita "**regula săgeților**" (sau **regula dreptunghiului**), artificiu de calcul care ușurează logica obținerii rezultatelor. În cazul aceluiași exemplu, raționamentul este:



Deci, în *partea stângă* se vor pune concentrațiile de la care se pornește (sus cea mare, jos cea mică (sau solventul), notat convențional cu 0) pentru a se obține concentrația dorită (care se pune la mijloc). Din diferența cifrelor mai mici din cele mai mari, pe diagonală se vor obține cantitățile (părțile) cu care participă concentrațiile cunoscute la obținerea concentrației finale.

Prin însumarea celor două cantități obținute se va obține cantitatea de soluție la concentrația finală dorită (în exemplul nostru 30 ml 4%).

Dar, având în vedere că este nevoie de 7.500 ml soluție 4% nu ne mai rămâne decât să aplicăm regula de trei simplă.

### Astfel:

Dacă 30ml sol. 4% conțin ..... 4ml sol.30%  
Atunci 7.500ml sol. 4% conțin ..... x

$$x = \frac{7.500 \times 4}{30} = 1.000\text{ ml sol. } 30\%$$

Deci, raționamentul a fost corect: prin diluarea a 1.000 ml sol. concentrată 30% cu 6.500 ml apă (0%) se va obține 7.500 ml sol. 4%.

## 2.4.2. Obținerea concentrației intermediare din două concentrații diferite

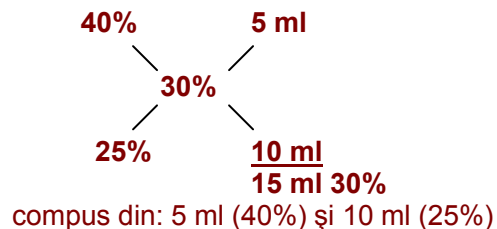
Nu diferă aproape deloc de exemplele anterioare doar prin concentrația mică, care va fi diferită de 0% (cum este notat convențional solventul).

### Exemplu:

Să se prepare 75 ml de glucoză 30% din două soluții: una 40% și una 25%.

### Calculul:

a. Aplicarea *regulii săgeților* (a dreptunghiului) pentru a obține 15 ml soluție intermediară 30%.



b. Aplicarea *regulii de trei simplă*:

15 ml sol. 30% conțin .....5 ml sol. 40%  
75 ml sol. 30% vor conține ..... x

$$x = \frac{75 \times 5}{15} = 25\text{ ml sol. } 40\%$$

sau:

15 ml sol. 30% conțin ..... 10ml sol. 25%  
75 ml sol. 30% vor conține ..... x

$$x = \frac{75 \times 10}{15} = 50\text{ ml sol. } 25\%$$

## 2.5 Diluarea în funcție de densitate

Acest tip de calcul se aplică mai rar în medicina veterinară (fiind mai frecvent în laboratoare) și se face în funcție de densități.

**Modul de lucru** este fie adăugând pe rând dizolvant pur, sau o soluție mai diluată în soluția concentrată în prezența unui densimetru fie prin calcul după relația:

$$x = \frac{q \times d_2 (d_1 - d)}{d_1 (d - d_2)}$$

unde:

- x = cantitatea de dizolvant care trebuie adăugată;
- q = cantitatea de soluție care trebuie diluată;
- d = densitatea la care se va dilua soluția;
- d<sub>1</sub> = densitatea soluției care trebuie diluată;
- d<sub>2</sub> = densitatea soluției cu care se diluează.

### Exemplu:

Să se dilueze 100 ml acid acetic concentrat (96%) (cu densitatea de 1,050)

pentru a se obține o soluție de acid acetic diluat (cu o densitate relativă de 1,037) pentru a corespunde concentrației de 32%.

### Calculul:

$$x = \frac{(100 \times 1 \times (1,050 - 1,037)) \times 1,3}{1,050 \times (1,037 - 1)} = \frac{1,3}{0,039} = 33,3 \text{ ml}$$

Deci, se vor adăuga 33,3 ml de apă distilată pentru a obține soluția de densitatea cerută.

În practică este necesar ca soluțiilor care au fost diluate după un astfel de tip de calcul să li se verifice densitatea.

În tabelul 2. sunt redate, pentru o mai bună orientare, cantitatea de substanță conținută într-un ml soluție de diverse concentrații.

Tabelul 2.

Cantitatea de substanță conținută în 1 ml soluție de diverse concentrații

Concentrația soluției		Cantitatea de substanță activă / 1 mililitru			
%	‰	g.	cg.	mg.	mcg.
0,001	0,0001	0,00001	0,001	0,01	10
0,01	0,1	0,0001	0,01	0,1	100
0,1	1	0,001	0,1	1	1000
1	10	0,01	1	10	10000
10	100	0,1	10	100	100000

### 3. Reducerea sau multiplicarea formulelor medicamentoase

Adesea, în practică apare nevoia unei cantități mai mari sau dimpotrivă, mai mici,

a unui preparat magistral a cărei formulă se cunoaște.

Această operațiune nu se va face pentru a afecta proporțiile, ci respectând această modificare în mod proporțional.

Din acest motiv, se va aplica:

$$\text{Relația de modificare proporțională} = \frac{\text{cantitatea dorită} \times \text{cantitatea fiecărui component}}{\text{cantitatea totală din formulare}}$$

### Exemplu:

Formula magistrală de mai jos trebuie majorată proporțional la 100 g sau micșorată proporțional la 20 g.

### Rezolvare:

Rețeta	Cantitatea din rețetă	Majorare la 100 g		Diminuare la 20 g	
		Calculul:	Cantitatea:	Calculul:	Cantitatea:
Rp./					
<i>Ihtiol</i>	1,0	$\frac{100 \times 1}{40}$	2,5	$\frac{20 \times 1}{40}$	0,5
<i>Sulfatazol pulv.</i>	2,0	$\frac{100 \times 2}{40}$	5,0	$\frac{20 \times 2}{40}$	1,0
<i>Tanoform</i>	5,0	$\frac{100 \times 5}{40}$	12,5	$\frac{20 \times 5}{40}$	2,5
<i>Oxid de zinc</i>	9,0	$\frac{100 \times 9}{40}$	22,5	$\frac{20 \times 9}{40}$	4,5
<i>Axungia</i>	40,0	$\frac{100 \times 40}{40}$	100,0	$\frac{20 \times 40}{40}$	20,0
M.f. ung.					
D.S. Ext. la cal în arsură în lanț					

#### 4. Calculul concentrației microcantităților

Sunt situații (în cazul premixurilor minerale, vitaminelor, a promotorilor de creștere, chimioterapicelor, antibioticelor, hormonilor etc.), când apare necesitatea de a calcula cantități foarte mici, înfime, de substanță activă într-o masă foarte mare, imensă, de bază excipient (ex: pulberi furajere, soluții buvabile).

$$1 \text{ ppm} = \frac{1 \text{ mg}}{1.000.000 \text{ mg}} \text{ sau } 1 \text{ ppm} = \frac{1 \text{ mg}}{1 \text{ kg}} \text{ sau } 1 \text{ ppm} = \frac{1 \text{ mg}}{1000 \text{ g}} \text{ sau } 1 \text{ ppm} = \frac{1 \text{ mcg}}{1 \text{ g}}$$

În tabelul 3 este redată corelația dintre ppm și concentrație.

Tabelul 3

Corelația ppm / concentrație

ppm	10.000	1.000	100	10	1	0,1 = 100 ppb	0,01 = 10 ppb	0,001 = 1 ppb
%	1,0	0,1	0,01	0,001	0,0001	0,00001	0,000001	0,0000001

În farmacologia experimentală sau în toxicologie se mai cunosc și exprimările:

#### 4.2. Part per billion (p.p.b.) sau parte per miliard

Reprezintă exprimarea unei părți de substanță activă la 1.000.000.000 (de fapt 999.999.999 părți excipient).

Astfel:

- 1 ppb = 1 mcg / 1.000.000.000 mg sau,
- 1 ppb = 1 mcg / 1.000.000 mg adică,
- 1 ppb = 1 mcg / 1000 g (1 mcg / 1 kg).

#### 4.3. Part per trillion (p.p.t.) sau parte per trilion

Este rar folosit și reprezintă 1 parte de substanță activă (de obicei substanțe cu potențial toxic înalt: alcaloizi, otrăvuri provenite de la fungi, insecte, reptile etc.) la 1.000.000.000.000 (999.999.999.999) părți excipient și unde exprimarea finală este: 1 ppt = 1 mcg / 100 kg.

Corelația dintre ppm și concentrație (%) se va determina astfel:

$$1 \text{ ppm} = 1 \text{ mg/kg} = 1 \text{ mg}/1.000.000 \text{ mg.}$$

Cel mai adesea, aceste cantități sunt exprimate în:

- ppm,
- ppb sau
- ppt.

#### 4.1. Parts per million sau o parte per milion (p.p.m.)

Este o parte substanță activă omogenizată în 999.999 părți masă excipient. Apelând la sistemul metric:

În mod invers, conversia în procente se face prin înmulțirea cu 100.

Astfel:

$0,000001 \times 100 = 0,0001\%$ ,  
adică 1ppm corespunde concentrației de 0,0001%.

Exemple:

a) Să se calculeze cât reprezintă în grame 200 ppm biostimulator la tona de furaj pentru păsări.

Se va porni de la 1 ppm = 1 mg / 1 kg furaj, deci pentru o tonă de furaj va fi nevoie de  $200 \times 1.000 \text{ mg} / 1000 \text{ kg} = 200 \text{ g} / 1 \text{ tonă}$  furaj.

b) Să se prepare 3 tone de furaj combinat pentru porci, conținând 400 ppm acid arsanilic.

Se va porni de la 1 ppm = 1 mg / 1 kg sau 1 g / tonă și se va folosi regula de trei simplă:

$$\begin{array}{l} 100 \text{ ppm} \dots\dots\dots 100 \text{ g / tonă} \\ 400 \text{ ppm} \dots\dots\dots x \text{ g / tonă} \\ 400 \times 100 \\ x = \frac{\quad}{100} = 400\text{g/tonă} \times 3 = 1.200\text{g} \end{array}$$

adică: 1,2 kg necesar de acid arsanilic pt. 3 tone furaj.

#### 5. Calculul concentrațiilor de medicamente din sânge

Cantitatea unui medicament din sânge sau din alte fluide ale organismului animal sunt indicatori prețioși în valorificarea produselor de origine animală (în lumina noilor reglementări, tot mai severe în această privință).

Cel mai adesea în Comunitatea Europeană exprimările de reziduuri se fac în

ppm, dar sunt țări (inclusiv România) unde aceste exprimări se fac încă în:

- mg/100ml;
- mg/100 ml;
- mg%;
- mg/litru,
- miliechivalenți etc.

Din acest motiv, până la uniformizarea globală, vom reda câteva calcule de transformare.

#### Exemple:

a) Să se transforme valoarea sanguină de 0,9 ppm în **mg/100 ml**.

Se va porni de la faptul că 0,9ppm = 0,09 mg / 100 ml sau 90 mcg /100ml

Deci 0,9ppm = 0,09 mg/100ml sau 90mcg/100ml

b) Să se transforme valoarea sanguină de 0,9 ppm în **mcg/ml**.

0,9 ppm = 0,09 mg / 100 ml și 1 mg / 1000 mcg

Deci 0,09mg/100ml = 90 mcg/ 100 ml sau 0,9 mcg/ml

c) Să se transforme valoarea sanguină de 0,9 ppm în **mg%**.

1mg% = 1 mg/100 ml

0,9ppm = 0,09mg/100ml sau 0,09 mg%

Știind că greutatea specifică a sângelui la animale este cuprinsă între limite foarte largi, în funcție de specie (între 1,039–1,061), pentru ușurința calculului s-a ales valoarea **1,00**.

## 6. Calculul concentrațiilor de medicament din organism

În administrarea furajelor medicamentate, rata de expunere la aceste medicamente poate fi periculoasă în cazul în care este peste limitele admise (și în acest domeniu existând prevederi restrictive severe). formula acceptată pentru transformarea ppm din furaje în mg medicament / kg greutate corporală este:

$$\text{mg s.a./kgc} = \frac{(\text{rata ppm din furaj}) \times (\text{kg furaj consumat/zi})}{\text{greutatea animalului}}$$

**Nota:** Valoarea furajului consumat/zi se ia din tabelele de consum

#### Exemplu:

Să se calculeze rata de repartizare per kg corp a unui medicament (M) administrat în furaj la 20 de purcei cu greutatea medie de 10kg<sup>6</sup> într-o doză de 20 ppm.

Deci: 20 ppm = 20 mg / kg furaj

Aplicând formula:

$$\frac{20 \text{ mg/kg} \times 0,6 \text{ kg/zi}}{10 \text{ kg}} = \frac{12 \text{ mg}}{10 \text{ kg}} = 1,2 \text{ mg/kg}$$

În mod invers, se poate reface calculul în ppm al unui medicament exprimat în mg /kg corp după formula:

$$\text{ppm} = \frac{\text{mg / kg corp}}{\text{procent (\%) din greutatea corporală de furaj consumat / zi}}$$

Pornind de la exemplul anterior, unde s-a stabilit că un purcel de 10 kg consumă zilnic 6% din greutatea sa corporală, relația noastră va deveni:

$$6/100 = 0,06, \text{ adică: } \frac{1,2 \text{ mg/kgcorp}}{0,06} = 20\text{ppm}$$

Acest tip de calcul este util mai ales atunci când există suspiciuni legate de depășirea limitelor de aditivi furajeri încorporați în furajele medicamentate și care ar putea fi urmat de scăderea ratei de consum a furajului, anorexie sau chiar intoxicații.

În tabelul 4 și 5 sunt redată ratele de consum ale furajelor și apei pentru speciile de animale domestice.

Estimarea cantității de apă din organism se poate face cu precizie prin: metoda apei grele (D<sub>2</sub>O) sau a apei tritiate (HTO).

#### Depleția apei

Pierderile de apă pe durata a 24 ore, de obicei balansează aportul apei, existând o oarecare simetrie între aport și eliminare.

Apa este nu numai de origine **exogenă** dar și **endogenă**.

Pe lângă apa potabilă și apa din constituția furajelor, apa endogenă este rezultatul proceselor catabolice ale nutrienților.

<sup>6</sup> Studiind tabelele constatăm că un purcel din această categorie de greutate consumă 500–700 g (media 600 g furaje/zi) adică 5–7% din greutatea totală

Compușii organici cu un conținut mare în hidrogen vor produce cantități mai mari de apă. Necesarul exogen de apă este foarte diferit în funcție de:

De exemplu, prin oxidarea a:

- 100 g lipide se produc 119 g apă; la
- 100 g glucide corespund 56 g apă, iar la
- 100 g proteine, 46 g apă).

- specie,
- stare fiziologică,
- vârstă etc.

Tabelul 2.4

Ratele de consum ale furajului pe specii de animale, în condiții ideale  
(după NRC – Nutrient Requirement Data)

Specia	Categorica	Greutate corporală		Furaj consumat zilnic (% din greutatea corporală)
		kg	pounds	
Cabaline	Tineret	185	408	2,0
	Rase ușoare	365	806	1,7
	Rase medii	545	1203	1,6
	Rase grele	635	1401	1,5
Măgari	Tineret	90	199	3,1
	Adulți	270	596	1,3
Catări rase ușoare	Tineret	90	199	3,4
	În creștere	270	596	1,7
	Adulți	365	806	1,2
Catări rase grele	Tineret	90	199	3,8
	În creștere	365	806	1,7
	Adulți	545	1203	1,0
Bovine la îngrășat pe faze	I	136	300	2,3
	II	204	450	2,5
	III	295	650	2,4
	Finisher	454	1000	2,1
	Negestante în lactație	350-800	770-1760	1,4-1,2
Vaci de lapte	Ultimele 2 luni de gestație	350-800	770-1760	1,8-1,6
	I	4,3-11,3	10-25	8
Suine pe faze	II	23	50	6,4
	III	45	100	5,3
	IV	68	150	4,5
	V	68	150	4,5
	Finisher	91	200	4,0
Berbecuți la îngrășat pe faze	I	27	59	4,5
	Finisher	45	99	3,9
Ovine	Negestante (lactație)	64	141	3,9
	Gestante	64	141	2,4
Câini (hrană uscată)		2,3	5	2,4
	In creștere	6,8	15	7,8
		13,6	30	5,6
		22,7	50	5,0
Câini adulți		2,3	5	3,9
		63,8	15	2,8
	categorii	13,6	30	2,5
		31,8	70	2,5
		49,8	110	2,4
Păsări pe faze	Inainte de ouat	0,23	0,5	14
	In ouat	0,45	1,0	11,4
	Pui de 4 săptămâni	0,68	1,5	9,7
	Pui de 8 săptămâni	1,59	3,5	6,7
	Pui de 12 săptămâni	2,50	5,5	5,0



Tabelul 2.5

**Ratele de consum ale apei pe specii de animale domestice**  
(după NRC – Nutrient Requirement Data)

Specia	Categoria	Consumul de apă/cap/zi
Cabaline	lepe în lactație	4,0 l / litrul de lapte
	Cabaline	5,4 l / 100 kgc.
Bovine	Adulte la îngrășat	38-45 l sau 3-8 l/kg furaj uscat
	Tineret la îngrășat după înțarcare	15-23 l
	Tineret la îngrășat finisher	30-38 l
	Vaci lactante	45-136 l sau 3-4 l apă / litrul lapte
	Viței de 4-8 săptămâni	3,8-5,6 l
	Viței de 12-20 săptămâni	7,6-17 l
	Viței de 6 luni	15,0 l
Suine	Scroafe gestante	13-17 l
	Scroafe în lactație	19-23 l
	Purcei 5-15 kg	2,3-3,8 l
	Purcei 15-30 kg	3,0 l
	Purcei 30-50 kg	7,6 l
Ovine	Purcei 75-90 kg	5,7-13,0 l
	Miei	3,0 l
	Oi gestante	3,8 l
Găini	Oi lactante	5,7 l
	Inainte de ouat	19 l / 100 găini
	In ouat	19-28 l / 100 găini
	Pui de 4 săptămâni	7,6 l / 100 pui
	Pui de 8 săptămâni	15,5 l / 100 pui
	Pui de 12 săptămâni	21 l / 100 pui

Odată cu ontogeneza, cantitatea de apă scade astfel:

- Embriion - 95% din greutatea corporală.
- Fetus - 86 % din greutatea corporală
- Animalele nou născut - 75% din greutatea corporală

Conținutul de apă scăzând tot mai mult, pe parcursul dezvoltării și maturizării precum și a acumulării stratului adipos, către bătrânețe cantitatea de apă fiind considerabil mai mică. De asemenea, **masculii** au în țesuturi mai multă apă în comparație cu femelele, iar animalele supuse unui regim de îngrășare forțat au mai puțină, datorită acumulării de țesut adipos. Privită în țesuturi repartitia apei este foarte diferită, astfel:

- **tesut nervos 90%,**
- **epitelii 70%,**
- **mușchi 75%,**
- **oase 25%,**
- **țesut adipos 10%.**

Chiar și în cazul speciei s-au constatat variații ale conținutului de apă al țesuturilor, după cum urmează:

- **cabaline 67%,**
- **bovine 64%,**
- **măgari 62%,**
- **ovine 61%,**
- **caprine 59%,**
- **suine 50%.**

## 7. Unități de măsură anglo-saxon și factori de conversie agreeți

În Europa unitățile de măsură utilizate (și în farmacie) sunt cele ale sistemului centimetru-gram-secundă (C.G.S.) cu multiplii și submultiplii acestora. Excepție de la sistemul C.G.S. fac țările anglo-saxone (S.U.A., Anglia și fostele colonii, denumite Commonwealth), unde sistemul de bază încă mai poartă denumirea de **troy** (sau **apothecaries = apoth.**) sau **Avoirdupois (a.v.d.p.)**, în funcție de țară, acestea mai fiind cunoscute și ca "**Greutăți și Măsuri Imperiale**" (vezi tabelele 2.6, 2.7, 2.8 și 2.9).

Orientarea actuală este uniformizarea tuturor exprimărilor după sistemul C.G.S., procesul fiind în desfășurare în țările mai sus amintite. Pâna atunci, pentru ușurarea calculelor, în și/sau din sistemul metric imperial vom reda cele mai importante constante și echivalenți.

Tabelul 6  
Măsuri de greutate anglo-saxone

Denumirea	Echivalentul C.G.S.
1 grain	0,0648 g
1 scrupul (apoth.)(= 20 g.)	1,289 g
1 drahma (apoth.)(= 60 g.)	3,88 g
1 uncie (avdp)(oz.)(= 437,5 g.)	28,35 g
1 uncie (apoth.)(= 480 g.)	31,104 g
1 pound (livră)(apoth.)	373,24 g
1 pound (livră)(avdp)(lb)(16oz = 7000 g)	453,59 g

**Notă:** în acest sistem numărul unităților se va scrie cu **cifre romane**, așezate după simbolul respectiv, iar jumătățile de unități cu semnul **SS Exemplu:** gr.IISS = 2,5 grains

Tabelul 2.7  
Măsurile de volum anglo-saxone

Denumirea	Echivalentul C.G.S.	
	U.K.	USA
1 minim (min.)	0,059ml	0,062 ml
1 fluid drahm (= 60 min.)	3,55ml	3,70 ml
1 fluid uncie (= 480 min.) (fl.oz)	28,41ml	29,57 ml
1 pint (octarius) (20 fl.oz)	0,5681 litri	0,4731 litri
1 gill (4 fl.oz)	-	-
1 quart (256 drahms sau 57,75 cubic inches)	-	0,946 litri
1 gallon (coughts) (160 fl.oz)	4,545 litri	3,785 litri
1 cubic foot (59,84 pints sau 7,48 gallons)	-	28,32 litri
1 barill (uleiuri)(42 gallons)	-	-
1 barill (lichide)(31,5 gallons)	-	-
1 cubic inch	-	16.387 ml

Tabelul 2.8.  
Măsurile de lungime anglo-saxone

Denumirea	Echivalentul C.G.S.
1 inch	2,5 cm
1 foot	30,48 cm
1 yard	91,44 cm
1 furlong	660 feet
1 rod	16,5 feet
1 mile	5280 feet
1 mile	1609,3 m
1 chain	66 feet
1 cm	0,3937 inch
1 m	39,37 inches
1 m	3,2808 feet
1 micrometru	$1 \times 10^{-6}$ metri
1 micrometru	$1 \times 10^{-3} = 0,001$ mm
1 Ångström	$10 \times 10^{-5}$ micrometri

Tabelul 2.9.  
Măsurile diverse cu utilizare și în medicină

Denumirea	Echivalentul C.G.S.
Grade Celsius (°C)	°F / 32 x 0,55
Grade Fahrenheit (°F)	°C x 1,8 + 32
1 BTU	252 Calorii (gram) la 15 °C
1 atmosferă	29,92 inches Hg.
1 atmosferă	14,7 pounds/square inch
1 cal putere	745,7 watts

Pentru a converti dintr-o unitate de măsură în alta, se utilizează următorii factori de conversie aproximativă (Tabelul 2.10.):

#### Unități de greutate:

grame x 0,03527 = uncii (ounces)(Avoirdupois)  
uncii x 28,349 = grame  
pounds x 0,4536 = kilograme

#### Unități de volum:

litri x 1000 = centimetri cubi  
fluid ounces x 0,02957 = litri  
quarts x 0,9463 = litri  
gallons x 3,785 = litri

Transformările aproximative dintre sistemul imperial și C.G.S. caută să aducă o relație convenabilă din punct de vedere cantitativ între sisteme. De remarcat că acestea nu sunt exacte, deci improprie pentru scopuri analitice. În echivalarea dozelor, în adaptarea tratamentului, pentru a putea fi

utilizate totuși în siguranță, se respectă următorii factori de conversie:

Tabelul 2.10.  
Factori de conversie agreeți pentru doze

Pentru a converti:	in	se multiplică cu:
mg/kg	mg/pounds (lb.)	0,454
mg/kg	grains (gr.)/pounds	0,007
grains/pounds	mg/pounds	65
grains/pounds	mg/kg	143
mg / pounds	grains (gr.)/pounds	0,015
mg / pounds	mg/kg	2,2

## 8. Exprimarea și conversia concentrației electroliților

Pentru a converti **mg %** (adică mg/100 ml) în **millechivalenți** (mEq) pe litru (mEq/l), se utilizează următoarea formulă:

$$\text{mEq / litru} = \frac{\text{mg\%} \times \text{valența elementului} \times 10}{\text{masa atomică a elementului}}$$

Mulți electroliți sunt exprimați în **mEq / fluid** (măsurile anglo-saxone).

Pe de altă parte, o seama de produse pot fi exprimate în gr (grains) (măsurile anglo-saxone) sau mg per 100 sau 1000 ml.

Pentru a obține exprimarea concentrației în mEq / litru, mai întâi se execută conversia în mg %, iar apoi se aplică formula menționată.

## 9. Extrapolarea dozelor din medicina umană în medicina veterinară

În România, prezența pe piață a produselor utilizate în medicina umană, fie din lipsa unor produse condiționate specific, fie din comoditatea administrării lor, determină medicul veterinar să facă corecții de extrapolare a dozelor unor antibiotice (ex: amoxicilină, carbenicilină, cefalosporine, lincomicină, spiramicină), antifungice (ex: Metronidazol, Fasigyn etc.), antispetice urinare (ex: nitrofurantoină, acid nalidixic), substanțe digitale (ex: digitalină, digoxină, deslanosid), care încă nu au corespondență în medicina veterinară.

Deși eroarea care se poate înregistra este legată de o eventuală supradozare, în cazul animalelor de talie mare și o subdozare la cele de talie mică (datorită imposibilității exprimării liniare a dozelor, prin creșterea dimensiunilor animalului, va scăde **greutatea metabolică și suprafața corporală/kilcorp**)  
La animalele de talie mică, valorile greutatei metabolice și a suprafeței corporale / kg corp vor fi, în mod invers, crescute.

De reținut că nu toate medicamentele de uz uman se pot extrapola pentru uzul veterinar (cunoscându-se sensibilitatea de specie pentru unele medicamente), factorii legați de individ, vârstă, stare fiziologică, evoluția bolii impunând ajustarea dozelor în funcție de acești factori. În extrapolarea dozelor se cunosc două modalități:

### 9.1. Extrapolarea pe baza suprafeței corporale

Această modalitate se poate folosi doar pentru animalele de talie mică sau cel mult talie medie (**maximum 100 kg**).

**Löwe** a fost primul care a stabilit o corelație între suprafața corporală la om (până la 100 kg) după relația:

$$\text{Suprafața corporală (m}^2\text{)} = 0,1 \times \sqrt[3]{(\text{greutatea corporală în kg})^2}$$

**Löscher** și colaboratorii au calculat corelația dintre suprafața corporală (în m<sup>2</sup>) și greutatea corporală la om și animale după cum urmează:

Tabelul 11.

Corelația greutate corporală(kg)–suprafață corporală(m<sup>2</sup>)

Greutatea corporală (kg)	Suprafața corporală (m <sup>2</sup> )
0,5	0,06
1	0,1
2	0,16
5	0,29
10	0,46
15	0,61
20	0,74
30	0,97
40	1,17
50	1,36
65	1,62
100	2,15

**Nota:** valori intermediare se pot obține aplicând regula de trei simplă

#### Exemple:

**a)** Să se extrapoleze doza de 10 mg/kg, om adult, a unui medicament de uz uman la un câine de 10 kg.

#### Calculul:

Din tabel reiese că la 65kg (greutate adult) îi corespunde valoarea de 1,62 m<sup>2</sup>. Raportând greutatea corporală la suprafața corporală reiese că:

$$65 : 1,62 = 40,12 \text{ kg/m}^2$$

Extrapolând la 10 kg (greutatea câinelui) reiese că:

$$0,46 \times \text{doza (10 mg/kg)} \times \text{greutatea corporală umană / suprafața corporală} = 0,46$$

$$\times 10 \times 40,12 = \mathbf{184,55 \text{ mg}} / \text{animal adică } \mathbf{18,4 \text{ mg/kgc.}}$$

**b)** Să se extrapoleze doza de 3 mg/kgcorp om adult a unui medicament de uz uman la un porc de 100 kg.

#### Calculul:

$$65 = 1,62 \text{ m}^2 \text{ deci } 65 : 1,62 = 40 \text{ kg/m}^2$$

#### Extrapolând:

$$100 \text{ kg} = 2,15 \times 3 \times 40 = 258 \text{ mg} / \text{animal adică } 2,58 \text{ mg} / \text{kg corp.}$$

În aceeași manieră se pot extrapola formele medicamentoase sub formă de tablete, comprimate sau drajeuri.

#### Exemplu:

**c)** Să se extrapoleze la un câine de 20 kg doza de 3 tablete medicament / adult uman.

#### Calculul:

$$65 \text{ kg} = 1,62 \text{ m}^2$$

$$20 \text{ kg} = 0,74 \text{ m}^2$$

#### Deci:

$$1,62 \text{ m}^2 \dots\dots\dots 3 \text{ tablete}$$

$$0,74 \text{ m}^2 \dots\dots\dots x$$

$$0,74 \times 3$$

$$x = \frac{\quad}{1,62} = 1,37 \text{ tablete/câine}$$

### 9.2. Extrapolarea pe baza greutății corporale metabolice

Această metodă este aplicabilă și în cazul animalelor de talie mare (peste 100 kg), calculul greutății corporale metabolice făcându-se după relația:

$$\text{Greutatea corporală metabolică} = (\text{greutatea corporală în kg})^{0,75}$$

Corelația dintre greutatea corporală (om, animal) și greutatea corporală metabolică este redată în tabelul 12

#### Exemple:

**a)** Să se extrapoleze la un câine de 10 kg un tratament cu antihelminticul uman Decaris (Levamisol - Janssen®) de la un om de 80kg.

Doza este de 5 mg/kgc (1 comprimat = 50 mg, respectiv 8 comprimate/individ adult).

#### Calculul:

Se aplică relația cunoscută, valoarea de conversie pentru 80 kg, care nu se află redată în tabel, fiind obținută prin regula de trei simplă folosind valoarea cunoscută pentru omul adult (65 kg).

$$65 \text{ kg} \dots\dots\dots 22,9$$

$$80 \text{ kg} \dots\dots\dots x$$

$$x = \frac{80 \times 22,9}{65} = 28,18$$

Deci valoarea greutateii metabolice pentru 80 kg va fi = **28,18 kg**<sup>0,75</sup>

Apoi, valoarea se va împărți la greutatea animalului obținându-se indicele de conversie:  $80 : 28,18 = 2,838$ , » **2,84**

Tabelul 12.

**Corelația greutate corporală (kg) – greutate corporală metabolică (kg<sup>0,75</sup>)** (după Löscher și col. 1991)

Greut. corporală (kg)	Greut. metabolică (kg <sup>0,75</sup> )
0,5	0,59
1	1
2	1,7
5	3,3
10	5,6
15	7,6
20	9,5
30	12,8
40	15,9
50	18,8
65	22,9
100	31,6
200	53,2
300	72,1
400	89,4
500	105,7
700	136,1

Notă: valori intermediare se pot obține aplicând regula de trei simplă

Indicele de conversie se va înmulți cu: valoarea greutateii metabolice (luată din tabel) și cu doza/kg corp de la om, obținându-se cantitatea de medicament necesară pentru câinele de 10 kg:  $2,84 \times 5,6 \times 5 = 79,52$  **mg/câine**. Raportând la greutatea câinelui vom obține doza/kg corp:

$$79,22 \text{ mg} : 10 \text{ kg} = 7,92 \text{ » } 8 \text{ mg /kgc}$$

În cazul în care se dorește extrapolarea direct a tabletelor de *Decaris* necesare câinelui, se va apela la regula de trei simplă (unde se va raporta la valorile obținute din tabel pentru greutatea metabolică).

Deci, dacă 26,74 ..... 8 tablete (om)  
5,60 (animal de 10kg)..... x

$$x = \frac{5,6 \times 8}{26,74} = 1,67 \text{ tablete/animal de 10kg}$$

b) Să se extrapoleze doza de 5 mg / kg /om adult la un cal de 500 kg

**Calculul:**

$$65^{0,75} = 22,90$$

$$65: 22,9 = 2,84$$

**Extrapolând:**

500 kg =  $105,7 \times 5 \times 2,84 = 1500$  mg / animal, deci 3 mg / kg corp

Extrapolând de exemplu pentru un mânz de 300 kg, doza de 2 tablete/adult, vom parcurge etapele:

$$\text{Doza adult } 65^{0,75} = 22,9$$

Deci 22,9 ..... 2 tablete  
atunci 72,1 ..... x

$$x = \frac{72,1 \times 2}{22,9} = 6,29 - \text{adică } 6,3 \text{ tablete/mânz}$$

**Exemplu:**

Să se extrapoleze doza d 10 mg/kg / adult la un porc de 100 kg

**Calculul:**

$$65^{0,75} = 22,9$$

$$\text{Deci } 65 : 22,9 = 2,84$$

$$\text{Extrapolând: } 100 \text{ kg} = 31,6$$

$31,6 \times 10 \times 2,84 = 898$  mg / animal de 100 kg = **8,98 mg / kgc**.

După cum se poate observa, între cele două metode de extrapolare există mici diferențe, dar care sunt considerate nesemnificative.

Ambele metode sunt perfect aplicabile (bineînțelese cu rezerva legată de evoluția procesului patologic, idiosincrazie, rezistență, vârstă sau stare fiziologică, factori care pot influența semnificativ extrapolarea unor doze din medicina umană în cea veterinară).

## 10. Calculul administrărilor în apa de băut

### 10.1. Calculul necesarului de medicament solubil

Tehnica propriu-zisă administrărilor precum și considerațiile de ordin farmaco-terapeutic ale administrărilor în apa de băut la animale sunt redate pe larg în lucrarea *Elemente practice de farmaco-terapie din lucrarea Ghid de farmacie și terapeutica veterinară*, Autori Cristina R.T., Teusdea V.), considerând că pentru calcul este de interes doar principiul medicației, redat în figura 10.1.

Pentru calculul corect al cantității de medicament din apa de baut (Q) se vor aplica următoarea formulă de calcul:

$$Q = A \times G \times D \times \frac{100}{C}$$

**Unde:**

**A** = numărul de animale care se tratează,

**G** = greutatea corporală individuală a animalelor din lotul de tratat (exprimată în kg),

**D** = doza medicamentului după posologie (exprimată în mg sau ml/kg greutate corporală),

**C** = concentrația substanței active din pulberea care se va dilua (%)

### Exemplu

Să se trateze 20000 de pui de carne cu greutatea medie de 1 kg/cap cu Vetrimoxin, pulbere solubilă în apă.

Medicamentul are concentrația substanței active de 10% (știindu-se că limita de solubilitate a medicamentului expimată în g / litru de apă este de 30 g/l) și doza terapeutică este de 10 mg/kg greutate corporală.

**Etapele de calcul pentru medicația în apă**  
Cantitatea de medicament « Q » necesară pentru 1 zi

**A** Numarul de animale care vor fi tratate  
ex : 20000 pui carne

**D** Doza medicamentului (in mg / ml per kg greutate corp.)  
ex : 10 mg / kg

**G** Greutate corporala individuala (in kg)  
ex : 1 kg

**C** Concentrația substanței active care se va administra (in %)  
ex : 10 %

Formula:  $\llcorner Q \gg = A \times G \times D \times \frac{100}{C}$

Calculul:  
 $\llcorner Q \gg = 20\,000 \times 1\text{ kg} \times 10\text{ mg} \times \frac{100}{10\%} = 2\,000\,000\text{ mg} = 2\text{ Kg}$

Deci necesarul de Vetrimoxin 10% pulbere solubilă va fi de 2 kg.

Din punct de vedere practic pentru a putea doza medicamentele corespunzător în apa de băut se va face estimarea **consumului zilnic de apă** precum și a **necesarului de soluție mamă** (medicament + apă) care va fi apoi dozat în dozatorul de medicamente la concentrația corectă pentru efectuarea tratamentelor (vezi schema). Pentru estimarea cu exactitate a consumurilor de apă există mai multe metode. Dintre acestea cele mai utilizate sunt:

#### a. Consultarea tabelelor de consum pe specii și rase.

De exemplu pentru puii de carne (Rasa Hubbard) la temperatura de 30°C consumurile de apă zilnice sunt în corelație directă cu vârsta și greutatea animalelor după cum urmează:

Vârsta (în zile)	7	14	21	28	35	42	49
Consum zilnic (l/1000 pui)	26	85	150	221	274	320	357

#### b. Urmărirea valorilor de consum pentru o perioadă de 24 de ore înaintea tratamentelor.

#### c. Ajustarea dozatorului<sup>7</sup> inițial la 1% (injectând inițial doar apă curată) și apoi

<sup>7</sup> Dozatoarele de medicamente în general sunt capabile de a disponibiliza cu exactitate medicamentele de la volume cuprinse între 10 litri/oră și 10000 litri/oră (10 m<sup>3</sup>) (dacă presiunea apei este cuprinsă între 0,1 și 10 bari), putând fi reglate pentru concentrații ale medicamentelor cuprinse între 0,1% și 10%, asigurând astfel practic toată gama de administrări pentru medicamente, vaccinuri, suplimente vitamino – minerale etc.

Cel mai adesea setarea dozatorului se face pentru concentrații de: 1-2% pentru administrările de la păsări și la 5-10% pentru suine,

estimarea volumului cu exactitate pentru a afla volumul soluției mamă (medicament + apă) necesare pentru un ciclu de 24 de ore.

Un alt aspect tehnic care trebuie cunoscut este concentrația la care vor fi disponibilizate medicamentele. Astfel, rămânând în sfera ultimului exemplu:

**Calculul soluțiilor medicamentoase**  
Volumul soluției mamă « V » necesarul pentru 1 zi

**C** Consumul zilnic apă (litri)  
ex - 2500 l

**« V »** Volumul soluției mamă (Medicament + Apa) pentru 1 zi (în litri)

**A** Ajustarea Instalatiei de dozare (in %)  
ex - 2 %

$\llcorner V \gg = \frac{C \times A}{100} \rightarrow \llcorner V \gg = \frac{2500 \times 2\%}{100} = 50\text{ litri}$

Sursa: Dosatron®

Cunoscând toate aspectele legate de calculul necesarului de medicament să rămânem în sfera ultimului exemplu pentru un nou calcul

### Exemplu

Să se calculeze medicația în apă a unui lot de pui broiler cu cunoscând că:

- greutatea medie a puilor este de 800 de grame (0,8 kg),
- mărimea lotului este de 15.000 capete
- doza terapeutică a medicamentului este de 10 mg/kg corp,
- limita de solubilitate în apă a medicamentului este absolută (100%),
- concentrația substanței active este de 10%,
- consumul de apă al lotului de pui / 24 ore este de 2000 de litri.

Apelând la formula deja cunoscută:

$Q = 15000\text{ (pui)} \times 0,8\text{ (kg/pui)} \times 10\text{ (mg/kgc. doză)} \times 100/10\text{ (\%)} = 1.200.000\text{ mg}$ , sau 1200 g sau **1,2 kg** de medicament.

Cunoscând necesarul de medicament și consumul de apă pentru 24 de ore al lotului de 15000 de pui se poate calcula volumul soluției mamă care va fi dozat.

Reamintindu-ne formula:

$$V = \frac{C \times A}{100}$$

Unde:

**V** = volumul soluției mamă de medicament,

**A** = necesarul zilnic de apă potabilă a lotului tratat,

**B** = Ajustarea concentrației a dozatorului la concentrația dorită.

Adică  $V = 2000 \times 2/100 = 40$  de litri de apă în care se vor dizolva cele 1200 g de

valorile mai mari sau mai mici fiind reglate în funcție de talia speciei de animale tratate prin această metodă.

pulbere medicamentoasă. Cu alte cuvinte pentru fiecare litru de premelanj medicamentos îi corespund 30 de grame de medicament.

### Exemplu

Să se efectueze un tratament în apa de băut la un lot de porci cunoscând următoarele:

- mărimea lotului 200 de capete,
- greutatea medie 40 kg,
- necesarul de apă / 24 ore = 800 de litri,
- doza terapeutică 10mg / kgc.,
- concentrația substanței active 20%,
- limita de solubilitate 1000 g/litru,
- ajustarea dozatorului la 5%.

Aplicând relația de calcul:

$Q = 200$  (porci)  $\times$  40 (kg / porc)  $\times$  10 (mg / kgc., doza)  $\times$  100/20 = 400.000 mg, sau 400 g sau **0,4 kg** de medicament. Soluția mamă va fi:

$V = 800 \times 5/100 = 40$  de litri de apă în care se vor solubiliza 400 g de medicament, adică 10 grame medicament / litru de apă.

## 10.2. Calculul necesarului de suplimente în apa de băut

Acest tip de calcul este necesar atunci când se dorește dozarea suplimentelor vitaminice sau minerale la efectivele de animale în cadrul operațiunilor tehnologice ante și / sau post lotizare, ca antistres, ca terapie adjuvantă în cadrul tratamentelor curente, pentru ridicarea performanțelor fiziologice etc.

Elementele de care trebuie să se țină seama în cazul acestor administrări sunt identice cu cele ale administrării medicamentelor.

Pentru a putea efectua calculul trebuind să fie cunoscute următoarele:

- numărul animalelor la care se va face administrarea,
- consumul zilnic de apă al lotului de tratat,
- greutatea medie a indivizilor din lotul tratat,
- concentrația la care se va administra suplimentul mineral,
- nivelul de ajustare al dozatorului (în general pentru administrarea suplimentelor minerale este de 1-2%).

### Exemplu

Să se calculeze diluarea a 3 kg de supliment vitamino-mineral pentru pui de carne (**Q**) cunoscând că pe zi:

- lotul consumă 3000 litri de apă,
- concentrația necesară a suplimentului este de 1g / litrul de apă și
- ajustajul dozatorului se face la 1%.

Calculul de dozaj a suplimentelor în apa de băut trebuie să respecte modul de calcul prezentat în schema de mai jos:

### Etapele calculului

#### 1. Calculul volumului soluției mamă

Cunoscând necesarul de medicament și consumul de apă pentru 24 de ore al lotului de 15000 de pui se poate calcula volumul soluției mamă care va fi dozat.

Reamintindu-ne formula:

$$V = \frac{C \times A}{100}$$

Unde:

**V** = volumul soluției mama de medicament,

**A** = necesarul zilnic de apă potabilă a lotului tratat,

**C** = ajustarea concentrație a dozatorului la concentrația dorită.

Adică,  $V = 3000$  (consumul zilnic de apă al lotului)  $\times$  1 (concentrația de dozaj) / 100 = 30 litri soluție mamă.

#### 2. Cantitatea necesară de supliment vitamino-mineral

Aplicând formula:

$Q = C \times K$  (valoarea exprimată în grame se va lua din fișa produsului vitamino-mineral)<sup>8</sup>

Adică  $Q = 3000$  (consumul zilnic de apă al lotului)  $\times$  1(g/litru = concentrația de supliment / litrul de apă) = 3000g adică **3 kg**.

Adică: Soluția mamă va fi obținută prin diluarea a 3 kg de pulbere medicamentoasă care se va dilua în 30 litri de apă minerală, dozarea făcându-se cu ajutorul dozatorului la concentrația de 1%.

### Bibliografie

1. CRISTINA R.T., TEUSDEA V. (2008). Ghid de farmacie și terapeutică veterinară. Ed. Brumar, Timisoara

<sup>8</sup> Dacă doza de supliment este dată în mg sau g/kgcorp atunci pentru calculul corect al cantității de supliment din apa de baut (**Q**) se poate aplica formula de calcul cunoscută:

$$Q = A \times G \times D \times \frac{100}{C}$$

Unde:

**A** = numărul de animale care se tratează,

**G** = greutatea corporală individuală a animalului (exprimată în kg),

**D** = doza suplimentului după posologie (exprimată în mg sau ml/kg greutate corporală),

**C** = concentrația substanței active din pulberea care se va dilua (%)

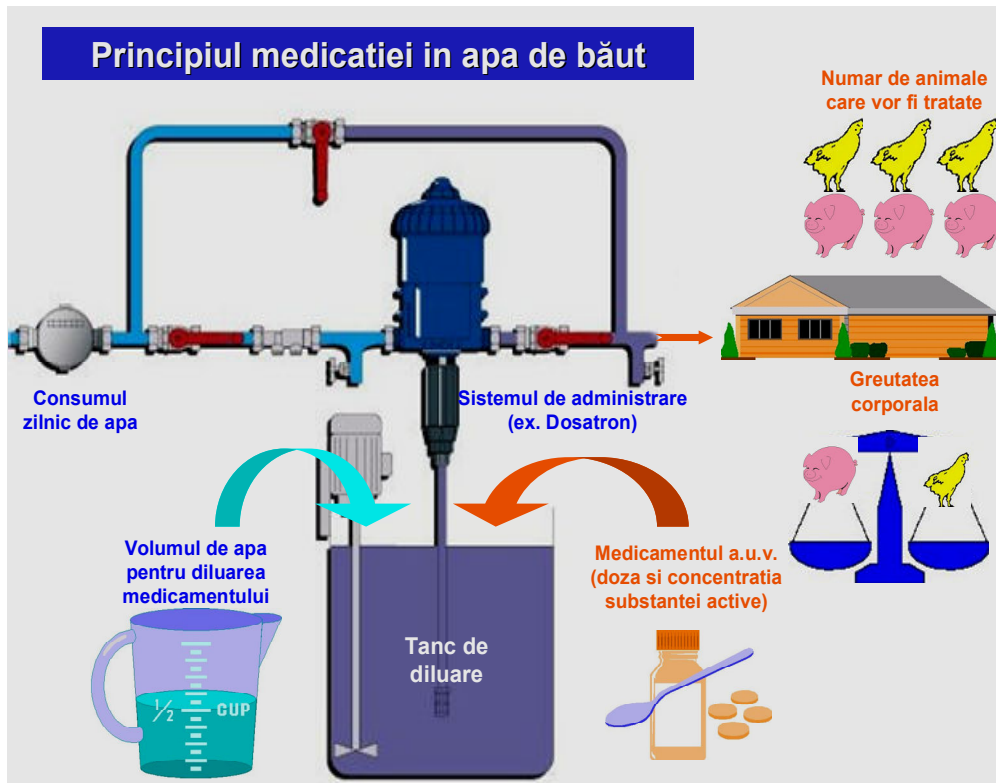
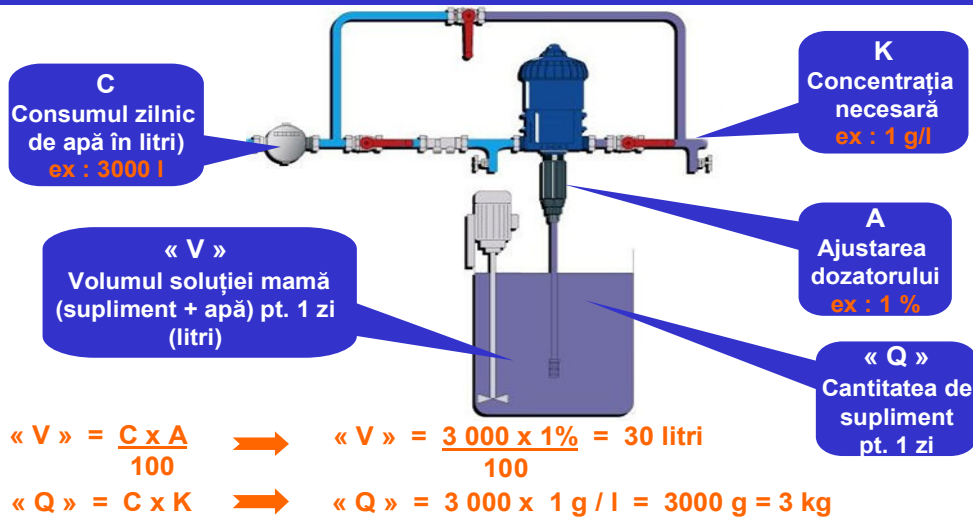


Fig. 10.1. Principiul medicației în apa de băut  
(Sursa Dosatron®)

## Calculul de administrare a suplimentelor (vitamine, minerale, etc...)



Sursa: Dosatron®

CENTRUL DE CERCETARE ȘI PRODUCȚIE DE BIOPREPARATE ȘI MEDICAMENTE DE UZ VETERINAR

# ROMVAC

## COMPANY S.A.



**CU NOI SUNTEȚI ÎN SIGURANȚĂ!**

### ROMVAC, partenerul de nădejde al crescătorilor de animale

Sprijin competent și eficient în asigurarea sănătății animalelor, **Compania ROMVAC**, creată în anul 1974, este în prezent, structurată ca **societate comercială pe acțiuni**, integral privatizată și cu un capital social de peste **4.600.000 de lei**. Având peste **300** de produse înregistrate și o cifră de afaceri anuală de peste **10.000.000€**, realizată în anul 2006, **Compania ROMVAC deține primul loc pe piața românească** în producția și comercializarea biologicelor, medicamentelor și instrumentarului de uz veterinar.

### Activitatea S.C. ROMVAC S.A. constă din:

1. Producerea de medicamente și biopreparate de uz veterinar;
2. Comercializarea produselor proprii și a celor realizate de terți, prin rețeaua proprie de distribuție;
3. Acordarea asistenței sanitar-veterinare de înaltă calificare, inclusiv diagnostic de laborator, la solicitarea colaboratorilor companiei ROMVAC, dar și a altor unități.

### Certificări obținute de S.C. ROMVAC S.A.

1. Certificarea GMP de încadrare în normele de bună practică de producție.
2. Certificarea managementului calității, ISO 9001.
3. Acreditarea după normele europene EN 45001.
4. **Autorizația Integrată de Mediu** cu numărul 37.

### ROMVAC vs. Recunoașterea internațională în domeniul cercetării științifice

Dovada certă a recunoașterii rolului important pe care îl are ROMVAC în domeniul cercetării științifice mondiale este includerea companiei ca partener în cadrul SPAN, proiect internațional de cercetare, pentru testarea activității antimicrobiene a unor oligomeri încorporați în structura unor ambalaje pentru medicamente.



Tel.: 021/ 350 31 11, 021/ 350 31 09; Fax: 021/ 350 31 10; 021/ 352 75 84  
 Șos. Centurii, nr. 7, Voluntari, jud. Ilfov [www.romvac.ro](http://www.romvac.ro); [romvac@romvac.ro](mailto:romvac@romvac.ro)

▼ *Lucrări originale / Original papers*



## Determinarea perioadei de tratament cu tiamulin a porcilor stabilită prin studii farmacocinetice

### Therapy period determination in swine treated with tiamulin established by pharmacokinetic studies

V TRIFAN., Aura ROTARU, A OANCEA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Crida Pharm București

#### Rezumat

Tiamulinul este un antibiotic care aparține grupei pleuromutilinelor, cu activitate dovedită foarte bună contra genurilor bacteriene *Mycoplasma*, *Brachyspira* și *Haemophyllus*.

Prezentul studiu pentru determinarea reziduurilor de tiamulin în carnea de porc a fost efectuat pentru a se stabili timpul de așteptare pentru produsul Crida Pharm București: Tiagen 80% tiamulin fumarat pulbere. Se propune stabilirea timpului în care reziduurile de tiamulin din carnea de porc ating valori mai mici decât MRL-urile stabilite de către Comunitatea Europeană

Studiul depleției tiamulinului s-a realizat pe 12 porci clinic sănătoși cu greutatea medie de 90 kg la care s-a administrat Tiagen 80% în doza de 8-12 mg/kgc./zi timp de 5 zile consecutiv.

Studiul a relevat că după șapte zile concentrația tiamulinului în carne a fost mai mică decât MRL-ul admis (100g/kgc.) iar valoarea maximă a concentrației reziduale a fost de 2,20 mg/kgc.

**Cuvinte cheie:** tiamulin, farmacocinetica, reziduuri, determinare, porc

#### Abstract

Tiamulin is a Pleuromutiline antibiotic with proven very good activity against *Mycoplasma*, *Brachyspira* and *Haemophyllus* bacterial species.

The aim of present study, for the determination of tiamulin residues in pork meat, was to ascertain the interdiction time for the new product, Tiagen 80% tiamulin fumarate soluble powder made by Crida Pharm Bucharest. It is proposed the temporal follow of tiamulin's residues decreasing tendency in pork meat to values under EC admitted MRL's values.

The tiamulin's depletion study was accomplished in 12 healthy pigs of 90 kg each, to whom Tiagen 80 soluble powder was administrated in doses of 8 – 12 /kg x b.w.<sup>-1</sup> for five consecutive days.

Survey revealed that after seven days from treatments the tiamulin concentration in pig meat was lower than the admitted limit (100g x kg.b.w.<sup>-1</sup>) and the highest residual concentration was of 2.20 mg x kg. b.w.<sup>-1</sup>.

**Key words:** tiamulin, pharmacokinetic, residues determination, pork

#### Tiamulinul (C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>4</sub>S·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)

Este un antibiotic bacteriostatic, (carboxipenicilin), semisintetic, care aparține grupei pleuromutilinelor (fig. 1).

Acesta are o foarte bună acțiune contra *Mycoplasma*, *Brachyspira* și *Hemophilus*.

Sub forma de fumarat este solubil și poate fi administrat în apa de baut. Trebuie subliniat faptul că tiamulinul este probabil cel mai bun agent antimicrobian contra lui *Brachyspira hyodysenteriae* (microorganismul care determină dizenteria suină).

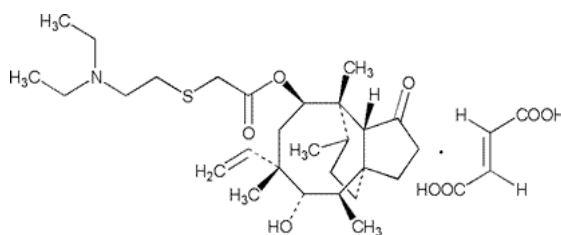


Fig. 1 Structura spațială a tiamulinului

#### Farmacocinetica

Tiamulinul este bine absorbit (85% la porc și > 90% pentru speciile păsări, șobolani și câini). După administrarea orală este rapid distribuit în țesuturi fiind regăsit la o concentrație mare în plămâni.

Peak-ul plasmatic este atins după 2-4 ore de la administrare.

Concentrația de tiamulin în plaman de 8 micrograme/g a fost constantă între 2 și 8 ore de la administrare. La 32 de ore de la administrare valoarea concentrației este de aproape 4 micrograme/g.

#### Biotransformare și Excreție

Tipic pentru tiamulin este faptul că 90% din doza administrată este eliminată.

Tiamulinul este metabolizat în mai mult de 20 de metaboliti, unii dintre ei având activitate antibacteriană. Aproape 30% din acești metaboliti sunt eliminați prin urină, iar restul prin fecale.

## Obiective

Studiul pentru determinarea reziduurilor de tiamulin in carnea de porc a fost efectuat pentru a stabili timpul de asteptare pentru produsul Crida Pharm: **Tiagen 80%** -pulbere hidrosolubilă (care conține tiamulin fumarat 80%).

Studiul propune determinarea timpului in care reziduurile de tiamulin din carnea de porc au ajuns mai mici decat MRL-urile stabilite de Comunitatea Europeana<sup>9</sup>. Lucrarea se înscrie în preocupările colectivului și europene pe această temă (1, 2, 3, 4, 5).

## Materiale și metode

### Metoda:

#### Solutia etalon:

100 mg tiamulin hidrogen fumarat a fost dizolvat in 50 ml de acid tartric. 5 ml din acesta solutie a fost adusa cu acelasi solvent in alt balon de 50 ml. Concentratia = 200 µg/ml.

#### Conditii de lucru:

- Coloana NUCLEOSIL C18: 5 µm (150 x 4,6 mm);

#### Faza mobila:

- 50ml Methanol HPLC grade: 32ml

Acetonitril : 18ml Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1‰;

- Debit: 0,75 ml/min;

- Lungime de undă: 242nm

TR: 6,0 minute.

#### Proba:

125 mg proba s-a dizolvat in 50 ml de acid tartric. 5 ml din acesta solutie a fost adusa cu acela solvent intr-un balon de 50 ml.

### Animalele:

Experimentul s-a desfasurat la Agro Sud Otlenita. Înaintea experimentului animalele au fost acomodare timp de 15 zile.

Studiul depletiei tiamulinului s-a realizat pe 12 porci clinic sanatosi cu greutatea medie de 90 kg. Acestea au fost hrănite cu furaj concentrat medicamentat și primit apa la discreție.

**Dozaj:** Tiagen 80%, 8-12 mg/kg/zi timp de 5 zile consecutiv.

#### Prelevarea probelor:

Cate doi porci au fost sacrificati în zilele: 1- 2- 3 - 5- 6 și respectiv 7.

#### Depletia reziduurilor in tesuturi:

- țesutul țintă: mușchi;

- marker metabolic: tiamulin. UM = mg/kg

Țesut / zi mg / kg	1	2	3	4	5	6	7
	1.14	-	0,59	-	0,23	0,104	0,067

## Rezultate și discuții

Cea mai bună reprezentare a rezultatelor obținute este o ecuație exponentială.

Ecuația folosită în acest caz a fost:

$$y = 2,2014e^{-0,4771x}$$

Ziua sacrificării	Tiamulin	Valori din ecuație
1	1,1445	1,365
2		0,847
3	0,596	0,527
4		0,330
5	0,226	0,204
6	0,104	0,212
7	0,067	0,078

## Cantitatea și fracția eliminată

Ziua sacrificării	Timp (ore)	Cantitatea de reziduuri in corp	Cantitate eliminata	Fracție eliminata
1	24	1,365	0	-
2	48	0,847	0,518	0,38
3	72	0,527	0,320	0,38
4	96	0,330	0,197	0,38
5	120	0,204	0,126	0,38
6	144	0,121	0,083	0,40
7	168	0,078	0,034	0,39

Determinarea cantitatii de tiamulin in carne cu o zi inainte de sacrificare:

Raport	Valori
2/1	0,62
3/2	0,62
4/3	0,62
5/4	0,62
6/5	0,60
7/6	0,64
	M=0,62

Dacă utilizăm valoarea medie a concentrației de reziduuri din prima zi;

$1,365/0,62 = 2,20$  mg tiamulin regăsit într-un kg de carne înainte de sacrificare; 2,20 mg tiamulin este cantitatea maxima de reziduuri in ultima zi de tratament;

$$C_{max} = 2,20 \text{ mg/kg.}$$

Astfel tabelul devine:

Ziua sacrificării	Timp (ore)	Cantitatea de reziduuri din corp	Cantitatea eliminată	Fracția eliminată
0	0	2.20		
1	24	1,365	0,655	0,35
2	48	0,847	0,518	0,38
3	72	0,527	0,320	0,38
4	96	0,330	0,197	0,38
5	120	0,204	0,126	0,38
6	144	0,121	0,083	0,40
7	168	0,078	0,034	0,39

Timpul pentru a atinge starea de regim stationar este de la 4 la 5 perioade de  $T_{1/2}$  (figura 1)

<sup>9</sup> MRL-urile aprobate de către EMEA sunt de 100 mcg/g pentru muschi și 500 mcg/g pentru ficat

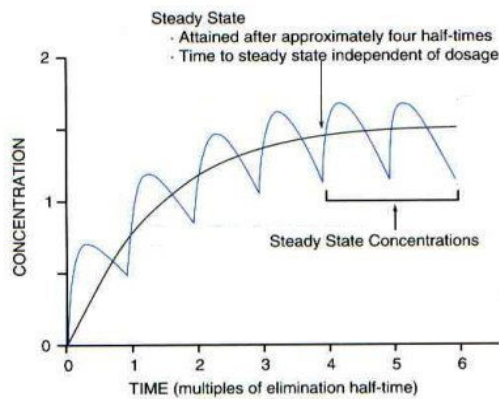


Fig. 1. Steady State pentru Tiagen 80%

### Zile de tratament

Determinarea ( $T_{1/2}$ )

$$T_{1/2} = \ln 2 / K_{el}$$

$$T_{1/2} = 0,693 / 0,38 = 1,8 = 42 \text{ ore};$$

Starea de *steady state* (echilibru dinamic) este de obicei atinsă după 4-5 cicluri de  $T_{1/2}$ , în acest caz: 42 ore x 4 = 168 ore/24 ore = 7 zile de tratament.

### Concluzii

1. După șapte zile concentrația tiamulinului în carne este mai mică decât MRL=

100g/kg;

2.  $C_{max} = 2.20 \text{ mg/kg}$ ;
3. Rata de eliminare a fracțiunilor a fost de  $t = 0,38$

### BIBLIOGRAFIE

1. **CRIVINEANU, MARIA, TRIFAN, V. PARASCHIV, G. CRIVINEANU DELIA** (2008). Tiamulin residue depletion in poultry fat and skin; Bull USAMV. Veterinary Medicine 65(1) 301-304.
2. **GLOSSOP, C., WHITEHEAD, A., RIPLEY, P., BURCH, D.G.S. AND FISCH, R.** (2000) Evaluation of the efficacy of Econor (valnemulin hydrochloride) in the prevention of naturally-occurring porcine colonic spirochaetosis. *Proceedings 16th International Pig Veterinary Society Congress, Melbourne, Australia*, p 12
3. **MCKELLAR Q.A., ESCALA, J, SZANCER, R.J.** (2004) Plasma and tissue kinetic study of tiamulin (Tiamutin®) in pigs. *Proceedings. 18<sup>th</sup> IPVS Congress, Hamburg, Germany. Vol. 2, p. 563.*
4. **STIPKOVITS L., BIRO J., SZATHMARY S., KLEIN U.** (2004). Sensitivity testing of Mycoplasma pathogens to antimicrobials. Proc. 18th IPVS Congress, Hamburg, Germany Vol.2 p.518
5. **TAYLOR, D.J.** (2004) Treatment of *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP) infection by water medication with tiamulin. *Proceedings. 18<sup>th</sup> IPVS Congress, Hamburg, Germany. Vol. 2, p. 509.*



**ROMAVERMECTIN  
B<sub>1</sub> 1%**

Soluție injectabilă

Bovine: 1 ml / 50 kg g.v.  
Ovine: 0,5 ml / 25 kg g.v.

**ROMAVERMECTIN  
B<sub>1</sub> 1% PLUS**

Soluție injectabilă

Bovine: 1ml / 50 kg g.v.

**ROMIVERMECTIN 1%**

Soluție injectabilă

Bovine, ovine, caprine:  
1 ml / 50 kg g.v.  
Porcine: 1 ml / 35 kg g.v.



**ANTHELMINTIC  
CU SPECTRU LARG,  
ACARICID**



**TREMATODICID  
NEMATODICID  
ACARICID  
INSECTICID**



**ANTHELMINTIC  
CU SPECTRU LARG,  
ACARICID**

**PRODUSE RECOMANDATE  
ÎN COMBATEREA  
ENDO- ȘI ECTOPARAZIȚILOR**

- Asigură sănătatea animalelor
- Cresc producția de lapte & carne printr-o bună conversie a furajului
- Reduc morbiditatea & a mortalitatea

**ROMVAC**

COMPANY S.A.



Producător de vaccinuri și medicamente de uz veterinar, cu o experiență de peste 30 de ani în domeniu este partenerul de încredere în asigurarea sănătății animalelor dumneavoastră.

**CU NOI SUNTEȚI ÎN SIGURANȚĂ!**

Șos. Centurii nr.7, Voluntari, jud. Ilfov Tel.: 021/ 350 31 11, 021/ 350 31 09; Fax: 021/ 350 31 10; www.romvac.ro

## Raport asupra studiului colaborativ pentru stabilirea potentei standardului de referinta: colistimethat sodic

### Report concerning the collaborative study for establish of reference standard efficacy of colistimethat sodium

**Simona STURZU, Daniela TIRINOAGA, Rodica STANCU, Georgeta DAN**

Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar

#### Rezumat

Institutul pentru Controlul Produselor Biologice si Medicamentelor de uz Veterinar a participat la studiul colaborativ pentru determinarea potentei colistimethatului sodic CRS, lotul 2, conform protocolului trimis de EDQM (Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor) - coordonatorul studiului.

Scopul studiului a fost de a stabili potentia lotului 2 de colistimethat sodic, in vederea caracterizarii cat mai exacte a substantei de referinta.

Potentia a fost determinata prin metoda microbiologica, bazata pe compararea zonelor de inhibare a creșterii unui microorganism sensibil, cu cele ale unui standard de referință, conform prevederilor din Farmacopeea Europeana «Colistimethate sodic», capitolul 2.7.2. – testarea microbiologica a antibioticelor.

In urma analizei si coroborarii rezultateor primite de la participanti si a prelucrării statistice a acestora de catre EDQM, valoarea potentei lotului 2 de colistimethate sodic – substanta de referinta, a fost stabilita la 285000UI/fiola.

**Cuvinte cheie:** studiu colaborativ, colistimethat sodic, metoda difuzimetrica, patrate latine

#### Abstract

Institute for the Control of Veterinary Biological Products and Medicines participated at the collaborative study for determine the potency of colistimethate sodium CRS, Lot 2, according to the protocol sent by the EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines) - coordinator of the study.

The purpose of the study was to determine the potency of the batch 2 colistimethate sodium in the characterization of the substance as reference standard.

Potency was determined by microbiological method, based on comparing the inhibition zones of growth of micro-organisms sensitive to those of a reference standard, as specified in European Pharmacopoeia "Colistimethate sodium", Chapter 2.7.2. - Microbiological testing of antibiotics.

After analysis of received data from participants and their statistical processing by the EDQM, the potency of the batch 2, colistimethate sodium - reference materials, was established in 285000UI/fiola.

**Keyword:** collaborative study, sodium colistimethat method difuzimetrica, Latin squares

În ultimii ani, comparările interlaboratoare au căpătat o importanță deosebită atât ca instrument de verificare a trasabilității în procesul de asigurare a calitatii, cât și ca instrument de validare a procedurilor de lucru aferente activităților desfășurate în cadrul laboratoare de încercări, acreditate sau în curs de acreditare. Participarea la comparari interlaboratoare se poate face prin inscrierea laboratoarelor candidate la scheme de comparări interlaboratoare sau studii colaborative in scopul unei verificari independente a competentei privind analizele pe care acesta le desfășoară.

Institutul pentru Controlul Produselor Biologice si Medicamentelor de uz Veterinar a participat la studiul colaborativ pentru determinarea potentei colistimethatului sodic CRS, lotul 2, conform protocolului trimis de EDQM (Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor) - coordonatorul studiului.

#### Material si metoda

Probele si Protocolul de lucru au fost transmise de catre EDQM si au fost primite la ICBMV in buna stare.

Metoda de lucru a fost aplicata in cadrul Serviciului Control Microbiologic si Evaluare Biologica Medicamente, Laboratorul Control Microbiologic, cu respectarea conditiilor impuse de Protocolul de lucru al studiului.

Fiecare laborator participant la studiu a primit:

- 3 fiole cu colistimethat sodic, substanta de referinta standardizata WHO (12700 UI/mg)
- 8 fiole de colistimethat sodic, lot 2, pentru determinarea potentei (potenta estimata la 260000UI/fiola)

Estimarea potentei s-a efectuat pe 6 probe prin metoda difuzimetrica, utilizand ca microorganism test *Bordetella bronchiseptica* ATCC 4617, prin cultivare pe mediul B,

preparat conform cerintelor Farmacopeei Europene, iar temperatura de incubare a fost de 37°C, timp de 18 ore. Diametrele zonelor de inhibitie au fost masurate vizual utilizand rigla.

**Rezultate si discutii**

Raportarea rezultatelor s-a facut pe e-mail conform specificatiilor din protocolul de testare, utilizand un fisier Excel separat pentru fiecare din cele 6 teste individuale, prin metoda de calcul a patratului latin.

Rezultatele obtinute pentru cele 6 probe lucrate, trimise de Laboratorul Control Microbiologic din cadrul ICBMV, sunt prezentate in figurile 1-6. Initial s-au inregistrat la studiu 9 laboratoare dar numai 5 laboratoare (Danemarca, Portugalia, Polonia, Rusia si Romania) au trimis rezultatele in timp util pentru prelucrare.

Dintre cele 5 laboratoare participante un laborator a fost exclus de la inregistrarea rezultatelor datorita valorilor mult prea mari obtinute, valori care se situeaza in afara potentiei combinate estimate. Laboratorul Control Microbiologic din Institutul pentru

Controlul Produselor Biologice si Medicamentelor de uz Veterinar a avut codul de participant nr. 4.

Din cele 6 rezultate trimise, 3 au fost acceptate ca fiind bune si 3 au fost respinse datorita deviatiei de la liniaritate.

Pentru celelalte 3 rezultate acceptate din punct de vedere al omogenitatii (P a avut valori sub 0,883), valoarea medie a potentiei a fost de 273953 UI / fiola (cu o abatere de ± 2,6%). Rezultatele obtinute de laboratoarele participante au fost analizate comparativ cu cele obtinute in cadrul laboratoarelor EDQM si sunt prezentate in figurile 7, 8 si 9.

Raportul EDQM in care sunt prezentate rezultatele obtinute de participanti, insotite de comentariile organizatorilor studiului legate de intervalul de confidenta, valoarea potentiei, deviatia de la liniaritate, omogenitatea citirilor, media rezultatelor, deviatia standard, deviatia standard relativa, etc. a fost inaintat fiecarui laborator participant.

Evaluarea rezultatelor s-a facut utilizand calculul statistic pentru modelul liniilor paralele utilizand programul System SAS si CombiStats.

Laboratory:		Institutul pentru Controlul Produselor Biologice si Medicamentelor - Microbiologic Control and Biological Evaluation of Medicines Department																																																										
e-mail:		sturzu_simona@icbmv.ro																																																										
Date of analysis:		07/04/2009																																																										
REFERENCE STANDARD					TEST SAMPLE																																																							
Batch number	First WHO ID EDQM code :18113				Batch number	Proposed CRS batch 2 (EDQM code 36041)																																																						
Polency	12700 IU/mg				Polency	about 260000 IU/ml																																																						
Amplitude number	1				Vial number	1																																																						
Weight taken	10,24				Weight taken	21 mg																																																						
Total volume	5 ml				Total volume	10 ml																																																						
Primary dilution	26000 IU/ml				Primary dilution	26000 IU/ml																																																						
Dilution step	1,5				Dilution step	1,5																																																						
Dose	S1	S2	S3		Dose	T1	T2	T3																																																				
Final dilutions	11000 IU/ml	17000 IU/ml	26000 IU/ml		Final dilutions	11000 IU/ml	17000 IU/ml	26000 IU/ml																																																				
Number of doses per preparation (max. 5)				3		Number of replicates per dose (max. 20)				6																																																		
MEASURED RESPONSES OF REFERENCE (S) AND TEST (T) SOLUTIONS																																																												
Dose replicates	S1	S2	S3	+	5	Dose replicates	T1	T2	T3	+	5																																																	
1	130,0	145,0	155,0			1	125,0	145,0	155,0																																																			
2	120,0	145,0	155,0			2	125,0	145,0	160,0																																																			
3	120,0	140,0	150,0			3	125,0	140,0	155,0																																																			
4	125,0	140,0	155,0			4	125,0	140,0	155,0																																																			
5	120,0	140,0	155,0			5	120,0	140,0	155,0																																																			
6	120,0	140,0	155,0			6	125,0	145,0	155,0																																																			
Plate layout (Use the notation S1, S2, S3, T1, T2, T3 to indicate the position of the doses)																																																												
Experimental design		<input type="radio"/> Completely randomized <input type="radio"/> Randomized blocks <input checked="" type="radio"/> Latin Square																																																										
Size of plate (max. 8 x 8)		<table border="1"> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>S1</td> <td>T1</td> <td>T2</td> <td>S3</td> <td>S2</td> <td>T3</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>T1</td> <td>T3</td> <td>S1</td> <td>S2</td> <td>T2</td> <td>S3</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>T2</td> <td>S3</td> <td>S2</td> <td>S1</td> <td>T3</td> <td>T1</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>S3</td> <td>S2</td> <td>T3</td> <td>T1</td> <td>S1</td> <td>T2</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>S2</td> <td>T2</td> <td>S3</td> <td>T3</td> <td>T1</td> <td>S1</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>T3</td> <td>S1</td> <td>T1</td> <td>T2</td> <td>S3</td> <td>S2</td> </tr> </table>											1	2	3	4	5	6	1	S1	T1	T2	S3	S2	T3	2	T1	T3	S1	S2	T2	S3	3	T2	S3	S2	S1	T3	T1	4	S3	S2	T3	T1	S1	T2	5	S2	T2	S3	T3	T1	S1	6	T3	S1	T1	T2	S3	S2
	1	2	3	4	5	6																																																						
1	S1	T1	T2	S3	S2	T3																																																						
2	T1	T3	S1	S2	T2	S3																																																						
3	T2	S3	S2	S1	T3	T1																																																						
4	S3	S2	T3	T1	S1	T2																																																						
5	S2	T2	S3	T3	T1	S1																																																						
6	T3	S1	T1	T2	S3	S2																																																						
Mbr of rows		6																																																										
Mbr of columns		6																																																										
Inhibition zones in mm as positioned on the plate																																																												
	1	2	3	4	5	6																																																						
1	130,0	125,0	140,0	155,0	140,0	155,0																																																						
2	125,0	160,0	120,0	140,0	140,0	155,0																																																						
3	145,0	155,0	140,0	125,0	155,0	125,0																																																						
4	155,0	145,0	155,0	125,0	120,0	145,0																																																						
5	145,0	145,0	150,0	155,0	120,0	120,0																																																						
6	155,0	120,0	125,0	140,0	155,0	140,0																																																						
Et. Inhaled polency:		12888,96888		Lower 95% confidence limit:		12300,08196		Upper 95% confidence limit:		13896,02387																																																		

Fig. 1. Rezultate proba 1

Laboratory: <a href="mailto:sturzu.simona@icbmv.ro">Institute for Control of Veterinary Biological Products and Medicines - Microbiological Control and Biological Evaluation of Medicines Department</a>										
e-mail: <a href="mailto:sturzu.simona@icbmv.ro">sturzu.simona@icbmv.ro</a>										
Date of assay: 07/04/2009										
REFERENCE STANDARD				TEST SAMPLE						
Batch number	Fitz WHO IC ED01 code :18113			Batch number	Proposed C.R.S bath 2 (ED01 code 36041)					
Polency	12700 IU/mg			Polency	about 260000 IU/ml					
Amoude number	1			Vial number	2					
Weight taken	10,24			Weight taken	21,3 mg					
Total volume	5 ml			Total volume	10 ml					
Primary dilution	26000 IU/ml			Primary dilution	26000 IU/ml					
Dilution step	1,5			Dilution step	1,5					
Dose	S1	S2	S3	Dose	T1	T2	T3			
Final dilutions	17000 IU/ml	17000 IU/ml	29000 IU/ml	Final dilutions	17000 IU/ml	17000 IU/ml	29000 IU/ml			
Number of doses per preparation (max. 5): 3				Number of replicates per dose (max. 20): 6						
MEASURED RESPONSES OF REFERENCE (S) AND TEST (T) SOLUTIONS										
Dose replicates	S1	S2	S3			T1	T2	T3		
	1	2	3	+	5	1	2	3	+	5
1	120,0	140,0	150,0			125,0	145,0	150,0		
2	120,0	130,0	155,0			125,0	140,0	160,0		
3	120,0	140,0	150,0			120,0	145,0	150,0		
4	120,0	140,0	150,0			125,0	135,0	155,0		
5	120,0	135,0	150,0			120,0	135,0	150,0		
6	120,0	135,0	150,0			120,0	135,0	150,0		
Plate layout (Use the notation S1, S2, S3, T1, T2, T3 to indicate the position of the doses)										
Experimental design	<input type="radio"/> Complete randomized <input type="radio"/> Randomized block <input checked="" type="radio"/> Latin Square									
Size of plate (max. 8 x 8)	6									
Nbr of rows	6									
Nbr of columns	6									
Inhibition zones in mm as positioned on the plate										
	1	2	3	4	5	6				
1	120,0	125,0	145,0	150,0	135,0	150,0				
2	125,0	150,0	120,0	140,0	135,0	150,0				
3	145,0	155,0	140,0	120,0	150,0	120,0				
4	150,0	130,0	150,0	125,0	120,0	135,0				
5	140,0	140,0	150,0	155,0	120,0	120,0				
6	150,0	120,0	120,0	135,0	150,0	135,0				
Etimated polency:	12666,88867	Lower 95% confidence limit:		12208,81898	Upper 95% confidence limit:		13762,88866			

Fig. 2. Rezultate proba 2

Laboratory: <a href="mailto:sturzu.simona@icbmv.ro">Institute for Control of Veterinary Biological Products and Medicines - Microbiological Control and Biological Evaluation of Medicines Department</a>										
e-mail: <a href="mailto:sturzu.simona@icbmv.ro">sturzu.simona@icbmv.ro</a>										
Date of assay: 07/04/2009										
REFERENCE STANDARD				TEST SAMPLE						
Batch number	Fitz WHO IC ED01 code :18113			Batch number	Proposed C.R.S bath 2 (ED01 code 36041)					
Polency	12700 IU/mg			Polency	about 260000 IU/ml					
Amoude number	2			Vial number	3					
Weight taken	10,24			Weight taken	21,2 mg					
Total volume	5 ml			Total volume	10 ml					
Primary dilution	26000 IU/ml			Primary dilution	26000 IU/ml					
Dilution step	1,5			Dilution step	1,5					
Dose	S1	S2	S3	Dose	T1	T2	T3			
Final dilutions	17000 IU/ml	17000 IU/ml	29000 IU/ml	Final dilutions	17000 IU/ml	17000 IU/ml	29000 IU/ml			
Number of doses per preparation (max. 5): 3				Number of replicates per dose (max. 20): 6						
MEASURED RESPONSES OF REFERENCE (S) AND TEST (T) SOLUTIONS										
Dose replicates	S1	S2	S3			T1	T2	T3		
	1	2	3	+	5	1	2	3	+	5
1	125,0	135,0	150,0			125,0	135,0	150,0		
2	120,0	135,0	145,0			125,0	140,0	150,0		
3	120,0	135,0	150,0			120,0	135,0	150,0		
4	120,0	135,0	150,0			120,0	135,0	155,0		
5	120,0	135,0	150,0			125,0	140,0	155,0		
6	125,0	140,0	150,0			125,0	135,0	155,0		
Plate layout (Use the notation S1, S2, S3, T1, T2, T3 to indicate the position of the doses)										
Experimental design	<input type="radio"/> Complete randomized <input type="radio"/> Randomized block <input checked="" type="radio"/> Latin Square									
Size of plate (max. 8 x 8)	6									
Nbr of rows	6									
Nbr of columns	6									
Inhibition zones in mm as positioned on the plate										
	1	2	3	4	5	6				
1	125,0	125,0	135,0	150,0	135,0	155,0				
2	125,0	150,0	120,0	135,0	140,0	150,0				
3	135,0	145,0	135,0	120,0	155,0	125,0				
4	150,0	135,0	150,0	120,0	120,0	135,0				
5	135,0	140,0	150,0	155,0	125,0	125,0				
6	150,0	120,0	120,0	135,0	150,0	140,0				
Etimated polency:	12970,81808	Lower 95% confidence limit:		12437,76423	Upper 95% confidence limit:		13632,77778			

Fig. 3. Rezultate proba 3

Laboratory:		Institute for Control of Veterinary Biological Products and Medicines - Microbiological Control and Biological Evaluation of Medicines Department					
e-mail:		sturzu.simona@icbmv.ro					
Date of assay:		08/04/2009					
REFERENCE STANDARD			TEST SAMPLE				
Batch number	FIR1/WHO IS 66/25+ (EDQM code :18113)		Batch number	Proposed CRS batch 2 (EDQM code 360+1)			
Polency	12700 IU/mg		Polency	about 260000 IU/ml			
Ampute number	5		Vial number	4			
Weight taken	10,2+		Weight taken	21,28 mg			
Total volume	5 ml		Total volume	10 ml			
Primary dilution	26000 IU/ml		Primary dilution	26000 IU/ml			
Dilution step	1,5		Dilution step	1,5			
Dose	S1	S2	S3	T1	T2	T3	
Final dilutions	17000 IU/ml	17000 IU/ml	26000 IU/ml	17000 IU/ml	17000 IU/ml	26000 IU/ml	
Number of doses per preparation (max. 5)			3			Number of replicates per dose (max. 20)	6
MEASURED RESPONSES OF REFERENCE (S) AND TEST (T) SOLUTIONS							
Dose replicates	S1	S2	S3				
	1	2	3	+	5		
1	125,0	130,0	145,0				
2	120,0	130,0	145,0				
3	120,0	125,0	145,0				
4	120,0	130,0	140,0				
5	120,0	130,0	145,0				
6	125,0	130,0	145,0				
Dose replicates	T1	T2	T3				
	1	2	3	+	5		
1	125,0	130,0	150,0				
2	120,0	130,0	150,0				
3	120,0	135,0	145,0				
4	120,0	130,0	145,0				
5	120,0	130,0	145,0				
6	125,0	130,0	145,0				
Plaque layout (Use the notation S1, S2, S3, T1, T2, T3 to indicate the position of the doses)							
	1	2	3	4	5	6	
1	S1	T1	T2	S3	S2	T3	
2	T1	T3	S1	S2	T2	S3	
3	T2	S3	S2	S1	T3	T1	
4	S3	S2	T3	T1	S1	T2	
5	S2	T2	S3	T3	T1	S1	
6	T3	S1	T1	T2	S3	S2	
Inhibition zones: In mm as positioned on the plate							
	1	2	3	4	5	6	
1	125,0	120,0	135,0	140,0	130,0	145,0	
2	125,0	150,0	120,0	130,0	130,0	145,0	
3	130,0	145,0	125,0	120,0	145,0	125,0	
4	145,0	130,0	145,0	120,0	120,0	130,0	
5	130,0	130,0	145,0	145,0	120,0	125,0	
6	150,0	120,0	120,0	130,0	145,0	130,0	
Et Impled polency: 128 16, 148 18 Lower 95% confidence limit: 12 185,80 12 1 Upper 95% confidence limit: 19543,40938							

Fig. 4. Rezultate proba 4

Laboratory:		Institute for Control of Veterinary Biological Products and Medicines - Microbiological Control and Biological Evaluation of Medicines Department					
e-mail:		sturzu.simona@icbmv.ro					
Date of assay:		08/04/2009					
REFERENCE STANDARD			TEST SAMPLE				
Batch number	FIR1/WHO IS 66/25+ (EDQM code :18113)		Batch number	Proposed CRS batch 2 (EDQM code 360+1)			
Polency	12700 IU/mg		Polency	about 260000 IU/ml			
Ampute number	5		Vial number	5			
Weight taken	10,2+		Weight taken	21 mg			
Total volume	5 ml		Total volume	10 ml			
Primary dilution	26000 IU/ml		Primary dilution	26000 IU/ml			
Dilution step	1,5		Dilution step	1,5			
Dose	S1	S2	S3	T1	T2	T3	
Final dilutions	17000 IU/ml	17000 IU/ml	26000 IU/ml	17000 IU/ml	17000 IU/ml	26000 IU/ml	
Number of doses per preparation (max. 5)			3			Number of replicates per dose (max. 20)	6
MEASURED RESPONSES OF REFERENCE (S) AND TEST (T) SOLUTIONS							
Dose replicates	S1	S2	S3				
	1	2	3	+	5		
1	120,0	130,0	145,0				
2	120,0	130,0	145,0				
3	120,0	135,0	145,0				
4	120,0	130,0	145,0				
5	120,0	130,0	145,0				
6	115,0	130,0	145,0				
Dose replicates	T1	T2	T3				
	1	2	3	+	5		
1	125,0	130,0	150,0				
2	120,0	130,0	150,0				
3	120,0	130,0	145,0				
4	125,0	130,0	145,0				
5	120,0	130,0	145,0				
6	120,0	130,0	145,0				
Plaque layout (Use the notation S1, S2, S3, T1, T2, T3 to indicate the position of the doses)							
	1	2	3	4	5	6	
1	S1	T1	T2	S3	S2	T3	
2	T1	T3	S1	S2	T2	S3	
3	T2	S3	S2	S1	T3	T1	
4	S3	S2	T3	T1	S1	T2	
5	S2	T2	S3	T3	T1	S1	
6	T3	S1	T1	T2	S3	S2	
Inhibition zones: In mm as positioned on the plate							
	1	2	3	4	5	6	
1	120,0	120,0	130,0	145,0	130,0	145,0	
2	125,0	150,0	120,0	130,0	130,0	145,0	
3	130,0	145,0	135,0	120,0	145,0	120,0	
4	145,0	130,0	145,0	125,0	120,0	130,0	
5	130,0	130,0	145,0	145,0	120,0	115,0	
6	150,0	120,0	120,0	130,0	145,0	130,0	
Et Impled polency: 12892,4723 Lower 95% confidence limit: 12393,59606 Upper 95% confidence limit: 19364,93487							

Fig. 5. Rezultate proba 5



Laboratory: Institute for Control of Veterinary Biological Products and Medicines - Microbiological Control and Biological Evaluation of Medicines Department												
e-mail: <a href="mailto:sturzu.simona@icbmv.ro">sturzu.simona@icbmv.ro</a>												
Date of assay: 08/04/2009												
REFERENCE STANDARD					TEST SAMPLE							
Batch number	Firs WVR0 IS 66/25+ (EDQM code :18113)				Batch number	Proposed CRS batch 2 (EDQM code 39041)						
Polency	12700 IU/mg				Polency	about 285000 IU/ml						
Amplitude number	5				Vial number	6						
Weight taken	10,2+				Weight taken	21,3 mg						
Total volume	5 ml				Total volume	10 ml						
Primary dilution	29000 IU/ml				Primary dilution	29000 IU/ml						
Dilution step	1,5				Dilution step	1,5						
Dose	S1	S2	S3		T1	T2	T3					
Final dilutions	17000 IU/ml	17000 IU/ml	29000 IU/ml		17000 IU/ml	17000 IU/ml	29000 IU/ml					
Number of doses per preparation (max. 5)					3							
					Number of replicates per dose (max. 20)							
					6							
MEASURED RESPONSES OF REFERENCE (S) AND TEST (T) SOLUTIONS												
Dose replicates	S1	S2	S3			Dose replicates	T1	T2	T3			
	1	2	3		4	5	1	2	3		4	5
1	120,0	130,0	145,0				125,0	135,0	150,0			
2	120,0	130,0	145,0				120,0	135,0	150,0			
3	120,0	135,0	145,0				120,0	135,0	145,0			
4	120,0	135,0	145,0				120,0	130,0	145,0			
5	120,0	130,0	145,0				120,0	130,0	145,0			
6	120,0	130,0	145,0				120,0	130,0	150,0			
Experimental design												
<input type="radio"/> Completely randomized <input type="radio"/> Randomized blocks <input checked="" type="radio"/> Latin Square												
Size of plate (max. 8 x 8)												
Nbr of rows: 6												
Nbr of columns: 6												
Plate layout (Use the notation S1, S2, S3, T1, T2, T3 to indicate the position of the doses)												
	1	2	3	4	5	6						
1	S1	T1	T2	S3	S2	T3						
2	T1	T3	S1	S2	T2	S3						
3	T2	S3	S2	S1	T3	T1						
4	S3	S2	T3	T1	S1	T2						
5	S2	T2	S3	T3	T1	S1						
6	T3	S1	T1	T2	S3	S2						
Inhibition zones (in mm) as positioned on the plate												
	1	2	3	4	5	6						
1	120,0	120,0	135,0	145,0	130,0	150,0						
2	125,0	150,0	120,0	135,0	130,0	145,0						
3	135,0	145,0	135,0	120,0	145,0	120,0						
4	145,0	130,0	145,0	120,0	120,0	130,0						
5	130,0	135,0	145,0	145,0	120,0	120,0						
6	150,0	120,0	120,0	130,0	145,0	130,0						
Estimated polency: 12755,23939												
Lower 95% confidence limit: 12189,41119												
Upper 95% confidence limit: 13341,88												

Fig. 6. Rezultate proba 6

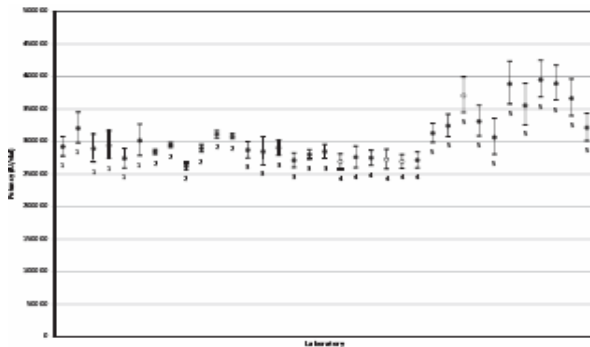


Fig. 7. Rezultatele obtinute pentru estimarea potentiei colistimethate sodic in urma raportarilor laboratoarelor participante

Fig. 7. Rezultatele obtinute pentru estimarea potentiei colistimethate sodic in urma prelucrării statistice de către EDQM

### Concluzii

In urma analizei si coroborarii rezultatelor primite de la participanti si a prelucrării statistice a acestora de către EDQM, valoarea potentiei lotului 2 de colistimethate sodic – substanta de referinta, a fost stabilita la 285000UI/fiola.

### Bibliografie

1. **Farmacopeea Europeana** editia a 3 a: Capitolul 2.7. Teste biologice – testarea microbiologica a antibioticelor
2. **Protocol de lucru** pentru determinarea potentiei colistimethatului sodic CRS, lotul 2 elaborat de EDQ

## Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar: realizari si dificultati ale anului 2009

### Institute for Control of Veterinary Biological products and Medicines: achievements and difficulties of 2009

V. VOICU, Simona STURZU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar

#### Rezumat

Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar (I.C.B.M.V.), autoritate de referință la nivel național pentru domeniul de competență specific, este instituție publică cu personalitate juridică, în subordinea tehnică și administrativă a Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor, conform prevederilor OG nr.42/2004 privind organizarea activității veterinare, aprobată prin Legea nr. 215/2004 cu modificările și completările ulterioare și ale HG nr.130/2006 cu modificările și completările ulterioare. I.C.B.M.V. își desfășoară activitatea în conformitate cu prevederile Regulamentului propriu de organizare și funcționare aprobat prin Ordinul președintelui A.N.S.V.S.A.

Ca institut european de referință în domeniul evaluării și controlului de laborator al produselor medicinale veterinare, biocidelor, aditivilor furajeri, reagenților, seturilor de diagnostic și a altor produse veterinare, I.C.B.M.V. are relații de colaborare în domeniul de competență cu Agenția Europeană pentru Evaluarea Medicamentelor (EMA), Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor – Laborator Oficial pentru Controlul Medicamentului (EDQM – OMCL), instituții omoloage din statele membre ale Uniunii Europene și instituții naționale (Comisia Națională pentru Produse Biocide, Agenția Națională a Medicamentului Uman, Ministerul Sănătății, Institut de Diagnostic și Sănătate Animală, Facultăți de Medicină Veterinară, etc)

Activitățile I.C.B.M.V. sunt descrise sub forma a 13 domenii de responsabilitate, după cum urmează: activități desfășurate de Comitete și Consilii, activitatea de evaluare, activitate de supraveghere a calității produselor medicinale, managementul calitatii, cooperare internațională, activități telematice europene, comunicare externă, politica de resurse umane, activitatea economică, activitatea de administrare generală și patrimoniu, asigurarea comunicării și transparenței în activitate, activitatea juridică și activitatea de audit public intern. Informații detaliate privind activitatea desfășurată de ICBMV în anul 2009, precum și programul cifric al activităților desfășurate pentru fiecare lună în parte, se regăsesc în Raportul de activitate pentru anul 2009, afișat pe siteul ICBMV.

**Cuvinte cheie:** *produse medicinale veterinare, domeniu de competență, misiune, activitate, realizare, dificultate, prioritati*

#### Abstract

Institute for Control of veterinary Biological Products and Medicines (ICBMV), the reference national authority for areas of competence, is a public institution with legal personality, under the technical and administrative National Sanitary Veterinary and for Food Safety Authority, according to the Order 42/2004 on the organization of veterinary activity, approved by Law no. 215/2004 with subsequent amendments and supplements and with Regulation law 130/2006 amended and supplemented. I.C.B.M.V. working in accordance with the rules of organization and operation approved by order of the President of ANSVSA .

As a reference european institution in evaluation and laboratory control of veterinary medicinal products, biocides, feed additives, reagents, diagnostic kits and other veterinary products, ICBMV has cooperation relations in the field of competence with the European Medicines Agency (EMA), European Directorate for the Quality of Medicines – Official Medicines Control Laboratory (EDQM - OMCL), another institutions from EU Member States and national institutions (National Commission for Biocidal Products, the National Agency for Human Medicines, Ministry of Health, Institute for Diagnosis and Animal Health, Faculties of Veterinary Medicine, etc.)

Activities of I.C.B.M.V. are describes in 13 areas of responsibility, as follows: work undertaken by the Committees and Councils, assesment, activities for monitoring quality of medicinal products, quality management, international cooperation, European telematics activities, external communications, human resources, economical activities, general management and heritage activities, ensuring communication and transparency in activities, legal activity and public internal audit activity. Detailed information on ICBMV activities together with the program control of the activities for each month in part will be found in Progress Report for 2009, shown on ICBMV site.

**Keywords:** *veterinary medicinal products, competence field, mision, activity*

Principala misiune a Institutului pentru autoritate europeană competență, este aceea Controlul Produselor Biologice și de a contribui la protejarea și promovarea Medicamentelor de Uz Veterinar, ca sănătății animalelor și implicit a sănătății și

protecției consumatorului. Elementele definitorii și modalitățile identificate pentru realizarea acestei misiuni sunt următoarele:

- evaluarea la un înalt nivel de competență științifică a documentației tehnice de autorizare a produselor medicinale veterinare, reagenților și seturilor de diagnostic în scopul introducerii pe piață și a utilizării în practica medicală veterinară din România, a unor produse medicinale sigure ;
- evaluarea la un înalt nivel de competență a documentației tehnice de autorizare a produselor biocide – tipul TP3 (aria veterinară), în scopul punerii pe piață și utilizării în România, a unor produse dezinfectante sigure și eficiente;
- supravegherea siguranței produselor medicinale veterinare post-autorizare, prin derularea Programului național de supraveghere și control și a sistemului de farmacovigilență, precum și prin participarea la activitățile de supraveghere, recoltare și control a produselor autorizate prin proceduri europene în baza programelor elaborate și coordonate de EDQM-OMLC cu sediul la Strasbourg;
- asigurarea pentru persoanele interesate a accesului la informații utile privind produsele medicinale veterinare autorizate pentru comercializare în România;
- extinderea relațiilor de cooperare internă și internațională cu instituții de prestigiu, în scopul armonizării și implementării cerințelor CE privind produsele medicinale veterinare și alte produse de uz veterinar;

Activitatea serviciilor și compartimentelor din cadrul I.C.B.M.V. a fost deosebit de complexă în anul 2009, în centrul preocupărilor continuând să rămână activitatea de autorizare de punere pe piață.

Intrarea în linie dreaptă a acestei activități, consolidată cu atâta efort în ultimii trei ani este confirmată de numărul crescut de autorizații de punere pe piață emise în anul acesta față de anul trecut.

Astfel, în 2009, au fost întocmite **283 Rapoarte de evaluare** în vederea emiterii autorizației de punere pe piață, față de 115 Rapoarte întocmite pentru întreg anul 2008.

De asemenea, s-au înregistrat un număr de **1420 cereri valide** pentru autorizare, față de 340 înregistrate în 2008.

Tot în acest an au fost întocmite un număr de 2017 Notificări către solicitanți privind autorizarea produselor medicinale

veterinare, comparativ cu 587 înregistrate în 2008.

Implicarea I.C.B.M.V. în activitățile rețelei autorităților competente în domeniul controlului calității medicamentelor din statele membre ale UE s-a concretizat și prin cooptarea de către Directoratul European pentru Controlul Calității Medicamentelor (EDQM), în scopul aplicării Programelor europene de supraveghere, prelevare și testare a medicamentelor autorizate pentru punerea pe piață în UE, prin procedura centralizată (**CAPs Programe**) și a cerințelor specificate în Farmacopeea Europeană.

Tot în acest an, laboratoarele I.C.B.M.V. au participat la **studii colaborative (CEP Study)** și **teste de comparări interlaboratoare (PTS)** cu alte laboratoare oficiale similare, europene și din rețeaua Organizației Mondiale a Sănătății (WHO).

Testele au fost organizate de Directoratul European pentru Controlul Calității Medicamentelor (EDQM), rezultatele obținute fiind apreciate ca fiind bune și comparabile cu cele obținute de alte laboratoare oficiale de control a calității medicamentelor.

Anul 2009 a însemnat și o foarte importantă participare activă la comitetele științifice și grupurile de lucru ale Agenției Europene a Medicamentului (EMA) și ale Rețelei Europene a Laboratoarelor Oficiale de Control al Medicamentelor (OMCL).

Conformitatea activităților desfășurate în cadrul ICBMV, legate de autorizarea și control de laborator sunt evaluate periodic de organisme europene: **Benchmarking European Medicines Agency (BEMA)** pentru implementarea cerințelor standardului ISO 9001 și **European Directorate for Quality Medicines/Mutual Joint Audit (EDQM/MJA)** pentru implementarea cerințelor standardului ISO 17025.

În acest sens, în această perioadă s-a demarat activitatea de pregătire a vizitelor și auditurilor externe efectuate de experți europeni desemnați de EDQM (28 septembrie – 2 octombrie 2009) pentru auditarea și verificarea conformității laboratoarelor cu cerințele europene și de către experții EMA în domeniul managementului calității - BEMA (Benchmarking of European Medicines Agencies) pentru verificarea conformității activităților de organizare, evaluare, autorizare, farmacovigilență și inspecții a produselor medicinale veterinare (mai 2010).

Si în acest an au continuat proiectele și colaborările I.C.B.M.V. cu EU Telematics derulat de Comisia europeana.

Proiectul cuprinde un număr de aplicații care acoperă toate aspectele legale privind produsele medicinale în Europa și la care I.C.B.M.V. a aderat începând din 2007 și este dezvoltat cu scopul de a asigura o comunicare efectivă, protejată și sigură între Comisia Europeană, EMEA și autoritățile competente în domeniul produselor farmaceutice (uman & veterinar) al Statelor Membre EU.

I.C.B.M.V. este cuprins în cadrul Proiectului „Prevenirea și combaterea extinderii gripei aviare”, LN 4839-RO, finanțat de Guvernul României dintr-un împrumut acordat de Banca Mondială, componenta 1, subcomponenta B, punctul 3 – Controlul calității produselor medicinale, ce va oferi echipament, consumabile, asistență tehnică și instruire în metodologia de lucru PCR având ca obiectiv crearea în cadrul institutului a unui laborator PCR, în vederea asigurării controlului calității pentru vaccinuri și alte produse de uz veterinar.

În acest sens I.C.B.M.V. a organizat spațiile ce vor fi destinate acestui laborator prin crearea unui flux obligatoriu în etapele metodologiei PCR.

S-au derulat contractele atribuite prin licitație internațională pentru loturile 1, 2, și 5 în cadrul acestui proiect, acestea cuprinzând aparatură minimă necesară în fluxul metodologiei PCR și s-au semnat procesele verbale de predare-primire și punere în funcțiune.

De asemenea, acest an a însemnat și o activă participare la exprimarea punctului de vedere asupra misiunilor organizate de DG SANCO (DG SANCO 770972008, DG SANCO 2008 - 8003 D651312, DG SANCO 8113 - 2008 și DG SANCO 2009 - 8250).

Managementul de la cel mai înalt nivel al instituției a acordat și în anul 2009 atenția cuvenită sistemului de management al calității, punându-se un mare accent pe abordarea bazată pe proces, urmărind actualizarea documentelor calității în conformitate cu noile acte normative aplicabile I.C.B.M.V. intrate în vigoare și modificărilor intervenite în structura organizatorică a institutului, respectarea procedurilor standard revizuite, aprobate și intrate în vigoare, precum și identificarea de activități și procese noi, care să facă obiectul

unor noi proceduri specifice sau interdepartamentale.

Menționăm că I.C.B.M.V. a obținut Certificatul SRAC și IQNet în februarie 2008, certificat emis de Societatea Română pentru Asigurarea Calității pentru sistemul de management al calității conform cerințelor standardului european 9001:2008.

De asemenea în luna martie a acestui an s-a finalizat și s-a depus la RENAR documentația în vederea obținerii acreditării laboratoarelor conform cerințelor standardului 17025:2005, cerințe dezvoltate și implementate în cadrul laboratoarelor încă din anul 2002.

Institutul în îndeplinirea obligației de a asigura sănătatea și securitatea lucrătorilor în cadrul oricărei activități care implică agenți biologici și agenți chimici periculoși, conform legislației în vigoare, a luat măsuri preventive și de protecție necesare, care să elimine sau să reducă la minimum riscurile în procesele de muncă, astfel a reînnoit avizele de încadrare a locurilor de muncă în condiții deosebite în baza „Buletinului de determinare prin expertizare a condițiilor de muncă” și raportează lunar la ITM - București stadiul realizării planului de prevenire și protecție, etc.

Tot în această perioadă specialiștii din I.C.B.M.V. au participat alături de specialiștii desemnați de A.N.S.V.S.A. la o evaluare privind Certificarea GMP a SC ROMVAC Company și la ședința Comisiei tehnice de evaluare a ICECHIM pentru acordarea autorizației de funcționare sanitară veterinară.

Totodată, în 2009 a fost revizuită baza de calcul pentru tarifele aplicate pentru activitățile desfășurate de serviciile I.C.B.M.V.

Îndeplinirea tuturor activităților, acțiunilor și obiectivelor planificate pentru anul 2009 nu se putea realiza fără o politică financiară adecvată, bazată pe o strictă disciplină financiară, prin respectarea prevederilor legale privind execuția bugetară, de cheltuire judicioasă a resurselor alocate, în conformitate cu bugetul de venituri și cheltuieli aprobat.

Din acest punct de vedere, bugetul anual de venituri și cheltuieli al I.C.B.M.V. a fost folosit echilibrat, cu încadrarea nivelului cheltuielilor în cel planificat.

Insa, cu toate eforturile efectuate pentru completarea schemei cu personal, principala problemă cu care s-a confruntat I.C.B.M.V. și în anul 2009 a fost numărul insuficient de specialiști cu studii superioare (farmaciști,

medici veterinari, chimiști, biochimiști, biologi, economiști), ceea ce va conduce la nerespectarea termenelor prevăzute în legislația UE privind autorizarea și controlul calitatii produselor medicinale veterinare.

Menționăm ca activitatea institutului s-a diversificat ca urmare a cerințelor europene în domeniu, iar volumul de lucru a crescut foarte mult în acest an, comparativ cu anii trecuți.

Aceasta implica o mare responsabilitate și încarcătură/specialist în evaluarea și analiza solicitărilor în termenii legislativi prevăzuți de Directiva CE 82/2001 cu completările și modificările ulterioare și a Regulamentelor CE.

Prioritățile ICBMV pe care se axează politica de dezvoltare a activitatilor proprii sunt sistematizate mai jos:

- asigurarea resurselor umane corespunzătoare unei bune desfășurări a activității în concordanță cu prevederile legislative europene;
- asigurarea îndeplinirii corespunzătoare a activitatilor I.C.B.M.V., așa cum sunt prevăzute în Regulamentul de organizare și funcționare;
- asigurarea dotării cu echipament și aparatura a laboratoarelor, aplicarea și validarea noilor metode de control pentru produsele medicinale, conform cerințelor europene și demonstrarea capacității analitice a laboratoarelor prin participarea la studii și teste de comparații interlaboratoare;
- participarea la instruirii externe organizate de institutii europene abilitate în domeniul controlului de laborator în vederea perfecționării profesionale și funcționării în sistemul european;
- asigurarea fondurilor financiare pentru investiții de capital în vederea demarării construcției unei stații de epurare care va asigura funcționarea I.C.B.M.V. la standarde europene;
- consolidarea prestigiului dobândit în plan intern și internațional, prin prestații calitative superioare atât cu partenerii interni, cât și cu cei externi;
- îndeplinirea tuturor obligațiilor asumate în relațiile cu partenerii interni și externi, colaborarea strânsă cu ANSVSA și alte autorități competente ale statului, participarea activă la acțiunile și activitățile EMEA, EDQM – OMCL și alte organisme de specialitate;

- îmbunătățirea salarizării și motivării personalului de specialitate cu scopul menținerii în instituție a personalului existent și atragerii de personal de specialitate tânăr;

- respectarea strictă a legalității în toate domeniile de activitate și punerea în aplicare a legislației din domeniul medicamentului de uz veterinar în conformitate cu dispozițiile Directivei 82/2001, cu modificările și completările ulterioare și a Programului de supraveghere și control

- îmbunătățirea continuă a sistemului de management al calității.

- îmbunătățirea comunicării cu părțile interesate și a transparenței în activitate.

Toate progresele realizate au fost posibile grație eforturilor I.C.B.M.V. în ansamblul ei, de a adopta și aplica regulile europene în materie, în interesul sănătății animalelor și oamenilor, conform misiunii care-i orientează întreaga activitate.

S.C. ZOOVET IMPEX SRL  
J40/10842/1998, RO 11345161,  
București, Str. Ing. Zossima Dumitru, Nr.51, Sectorul 1,  
IBAN:RO86RZBR0000060007891832 deschis la  
Raiffeisen BANK sc.i.Mihalache - București  
E-mail: zoovetimpex@yahoo.com

**OFERTĂ**

S.C. ZOOVET IMPEX SRL vă pune la dispoziție următoarele produse și servicii:

A. REGLANDIN D-(+)- Cloprostenol, pentru inducerea estrului, etc.  
- Seria 3 cu valabilitatea de 3 ani până în luna iunie 2009;  
- Seria 4 cu valabilitatea de 3 ani până în luna ianuarie 2010.  
Prețul unei fiole de REGLANDIN este de 3,00 lei fără TVA, ambalat în cutii a 10 fiole. Comenzile pot fi date și prin telefon: 021.665.26.92, Mobil: 0723.504.339; fax: 021.223.32.36

MADE IN ROMANIA

Producător / Producer: **S.C. ZOOVET IMPEX SRL**  
BUCUREȘTI, Fax/Tel.: 04-021-665 26 92

10 fiole a 2 ml

**Reglandin®**

D-(+)-CLOPROSTENOL  
(Analog de sinteză al prostaglandinei F2α)

Soluție injectabilă conținând 0,075 mg/ml D-(+)-CLOPROSTENOL  
Doze și administrare: i.m. 2 ml bovine, 1 ml  suine și cabaline  
NUMAI PENTRU UZ VETERINAR

B. Cușete pentru creșterea vițelilor din fibră de sticlă alb opac în greutate de 33kg; L=1,35 m; h=1,02 m; h=1,30 m la prețul de 800 lei fără TVA;  
C. Mănuși pentru I.A.;  
D. Asistență sanitară veterinară pe probleme de reproducție la taurine (anchete ginecologice, I.A., E.T., consultanță, etc.)

Dr. TOBĂ GEORGE FLOREA

## Noi apariții editoriale

### New editorial appearances

**Prof. dr. Valer Teușdea<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Director Executiv ANFPUV

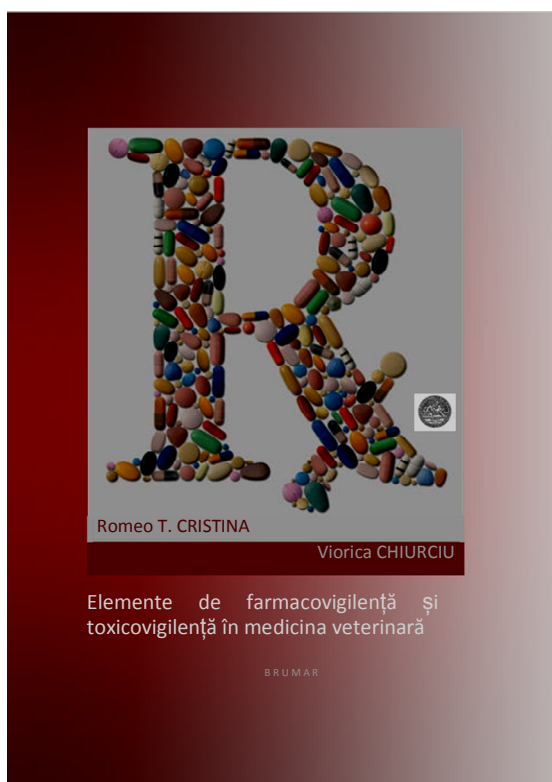
#### Elemente de farmacovigilență și toxicologie în medicina veterinară.

**Autori:**

**Prof. Dr. Romeo - Teodor Cristina**, titularul disciplinelor de farmacologie și farmacie de la FMV Timișoara și

**Dr. Viorica Chiurciu**, Doctor în medicină veterinară, Director producție medicamente ROMVAC București

**Editura:** Bumar Timișoara, Martie, 2010.



Extinsă pe **343 de pagini**, lucrarea se constituie într-un ghid util despre farmacovigilență și toxicovigilența veterinară.

Aflată în fața noilor comandamente europene, România este încă descoperită la acest capitol fie din punct de vedere logistic cât și datorită lipsei competențelor, pașii efectuați pe această direcție (deși prezenți), fiind încă timizi și în spatele statelor vecine.

Materialul a fost conceput ca un *aide* în ideea consolidării Sistemului de farmacovigilență veterinară românesc, în plină implementare de către ANSVSA.

În acest context în preambulul lucrării se prezintă legislația europeană și românească a domeniului, descrierea EMEA, directivele U.E. și implementarea legislației specifice, pașii în certificarea, autorizarea și avizarea medicamentului a.u.v. și metodologia introducerii noilor medicamente în terapeutică.

În capitolul dedicat Farmaciei veterinare sunt prezentate: categoriile de unități farmaceutice veterinare, Condițiile legale și tehnice obligatorii. De asemenea tot aici se prezintă efectele medicamentelor fiind analizați: parametri de cuantificare farmacocinetică, farmacocinetica administrării și absorbției, parametri de cuantificare farmacodinamică, răspunsul organismului animal la medicație, biodisponibilitatea și bioechivalența medicamentelor, răspunsul farmacodinamic și factorii care determină frecvența administrărilor

Intrând în topicul tematicii se prezintă Sistemul de farmacovigilență european *EudraVigilance*, accesul la *EudraVigilance Veterinary Data*, modul de raportare al reacțiilor adverse, sistemul de farmacovigilență național, incompatibilitățile și interacțiunile, asocierea medicamentelor, Reacțiile nedorite la medicamente și sfaturi pentru medicii veterinari despre Farmacovigilență (F.V.)

Ultimul capitol este dedicat Elemente lor de toxicovigilență veterinară – Dopingul la animale. Sunt prezentate sintetic: practicile veterinare interzise la ecvine, introducerea testării fraudelor prin metoda ELISA, confirmarea prin spectrometria de masă, lista substanțelor interzise și uniformizarea clasificării substanțelor interzise precum și ghidul de toxicovigilență în cazul competițiilor.

Din analiza critică a lucrării, ca formă și ca fond pot declara cu convingere că, aceasta este o reușită, un instrument de reală utilitate destinat tuturor specialiștilor domeniului veterinar, constituindu-se într-un punct de referință. Cartea de față este un viu și reușit exemplu al utilității colaborărilor specialiștilor din mediul universitar și a celor din producția de medicamente autohtonă.

## Grila pentru calificarea de Medic Veterinar de la proiect la realitate

În conformitate cu H.G. nr. 1357 / 2005, Agenția Națională pentru Calificările din Învățământul Superior și Parteneriat cu Mediul Economic și Social (ACPART) este autoritatea națională pentru stabilirea Cadrului Național al Calificărilor din Învățământul Superior și actualizarea periodică a acestuia. ACPART elaborează, gestionează și actualizează periodic CNCIS, în parteneriat cu instituțiile de învățământ superior și cu partenerii economici și sociali prin:

- elaborarea, implementarea și actualizarea CNCIS, privind dezvoltarea,
- recunoașterea și atestarea calificărilor pe baza cunoștințelor, abilităților și competențelor dobândite de beneficiarii sistemului de învățământ superior;
- analiza compatibilității curriculei specializărilor din cadrul domeniilor fundamentale ale învățământului superior cu standardele CNCIS;
- implicarea instituțiilor de învățământ superior din România în dezvoltarea unei societăți europene bazate pe cunoaștere și productivitate, cu o economie competitivă și dinamică;
- promovarea deschiderii instituțiilor de învățământ superior spre mediul economico-social;
- prin acțiuni de cooperare între instituții de învățământ superior, operatori economici, cercetarea pieței forței de muncă, dezvoltarea dimensiunii antreprenoriale a universităților din România și pentru transferul de cunoștințe.

Prin proiectul POSDRU, pe perioada 2009-2011, inițiat de către ACPART, denumit: **“Dezvoltarea unui sistem operațional al calificărilor din învățământul superior din România - DOCIS” 2/1.2./S/2/** se urmărește:

- elaborarea și revizuirea descrierii calificărilor corespunzătoare programelor de studiu de nivel licență și/sau masterat din domeniul său de experiență;
- participarea la sesiunile regionale de instruire privind utilizarea metodologiei și a instrumentelor Cadrului Național al Calificărilor din Învățământul Superior;
- participarea la sesiunile de validare a calificărilor universitare, în colaborare cu reprezentanți ai partenerilor economici și sociali;
- participarea la acțiunile (seminarii, reuniuni de lucru) de pilotare și instruire

aferente realizării Registrului Național al Calificărilor din Învățământul Superior (RNCIS).

În vederea îndeplinirii acestor misiuni, ACPART constituie Consiliul pentru calificările din învățământul superior, format din cadre didactice universitare, reprezentanți ai studenților, ai asociațiilor profesionale, mediului economic, administrației publice, comitetelor sectoriale și sindicatelor.

Activitatea ACPART, precum și a Consiliului pentru calificările din învățământul superior, este susținută de comisii organizate pe domenii de specialitate, constituite din experți selectați în urma unui apel deschis la nivel național.

**Expertul pe Termen Scurt nominalizat de către ACPART, va lucra sub coordonarea unui expert pe termen lung (ETL), care pentru Domeniul fundamental: Sănătate este Prof. Dr. Klara Brînzaniuc (de la UMF Târgu Mureș).**

**Pentru Domeniul de studii: Medicină veterinară / Programul de studii: Medicină veterinară expertul nominalizat este Prof. dr. Romeo - Teodor Cristina, de la Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară a Banatului Timișoara, Facultatea de Medicină Veterinară.**

Acesta a colaborat cu reprezentanții universităților în cadrul Consorțiilor care s-au format cu această ocazie.

Aceștia sunt: Prof. Dr. Vlăgioiu (FMV București), Prof. Dr. Andronie (CMV, Univ. Spiru Haret), Prof. Dr. Herman (FMV Timișoara) și Prof. Dr. Săvuța (FMV Iași).

Deja s-a inițiat faza de consultare a mediului social-economic prin completarea formularelor *Fișă pentru culegere de informații*, pentru ca până la finele anului să poată fi Elaborarea descrierii calificării, care va cuprinde toți descriptorii de competențe și abilități pentru profesiunea de medic veterinar.

De menționat că, alături de medicina umană și arhitectură, medicina veterinară este reglementată sectorial, fiind recunoscută în mare măsură de către toate statele UE.

Pentru informarea celor interesați redăm în continuare draftul **GRILEI PENTRU PROFESIA DE MEDIC VETERINAR**

**Prof. dr. Valer Teușdea**

Director executiv A.N.F.P.U.V.R

## Anexa 1.a

Domeniul fundamental: **SĂNĂTATE**Domeniul de studii: **MEDICINĂ VETERINARĂ**Programul de Studii: **Medicină veterinară****Grila 1L – Descrierea domeniului / programului de studii prin competențe profesionale si competențe transversale**

Denumirea calificării:	<u>Ocupații posibile:</u>					
	Doctor Medic Veterinar (DMV)	MEDIC VETERINAR, EPIZOOTOLOG, MEDIC VETERINAR ȘEF, CONSILIER FARMACOLOG, EXPERT FARMACOLOG, EXPERT ECOLOG,	(COD:222302) (COD: 222301) (COD: 122104) (COD: 221209) (COD: 221210) (COD: 221114)			
Nivelul calificării: LICENȚA	CONSILIER BIOLOG, EXPERT ZOOLOG,	(COD: 221101) (COD: 221110)				
<u>Noi ocupații propuse a fi incluse în COR:</u>						
MEDIC VETERINAR IGIENIST, MEDIC VETERINAR LABORATOR, MEDIC VETERINAR CONTROLUL ȘI SIGURANȚA ALIMENTELOR, MEDIC VETERINAR FARMACIST, MEDIC VETERINAR DE INDUSTRIE FARMACEUTICĂ, MEDIC VETERINAR ÎN PROTECȚIA MEDIULUI, MEDIC VETERINAR DE MEDICINĂ VETERINARĂ LEGALĂ, MEDIC VETERINAR MANAGER DE FERMĂ, MEDIC VETERINAR EXPERT TEHNIC EXTRAJUDICIAR.						
<b>Competențe profesionale<sup>10</sup></b> <b>Descriptori de nivel ai elementelor structurale ale competențelor profesionale<sup>11</sup></b>	C1 Consultarea, tratarea prin mijloace medicale si chirurgicale a bolilor/sindroamelor care afectează animalele după examinarea stării de sănătate si stabilirea diagnosticului.	C2 Supravegherea epidemiologică a efectivelor de animale și aplicarea metodelor pentru depistarea, prevenirea și combaterea acestora, inclusiv a zoonozelor.	C3 Avizarea producerii, comercializării și consumului produselor alimentare, controlul calității și siguranței producțiilor animale, alimentare și non-animale, control (HACCP).	C4 Prepararea, conservarea, eliberarea și comercializarea medicamentelor, și a altor produse medicinale veterinare (a.u.v.).	C5 Asigurarea expertizei și managementului în protecția, bunăstarea, creșterea, hrănirea, reproducția și producția animalieră, precum și în cele de protecția mediului.	C6 Efectuarea cercetării științifice și a activităților didactice în domeniile de competență.
<b>CUNOSTINȚE</b>						
<b>1. Cunoașterea, înțelegerea conceptelor, teoriilor si metodelor de bază</b>	C1.1 Precizarea tehnicilor adecvate identificării si tratării bolilor medicale și	C2.1 Precizarea tehnicilor epidemiologice adecvate identificării	C3.1 Precizarea etapelor analizei controlului sanitar veterinar	C4.1 Clasificarea, descrierea acțiunii medicamentelor, caracteristicile, asocierile	C5.1 Precizarea statusului nutrițional și metabolic în consonanță cu	C6.1 Definirea cercetării specifice medicinei veterinare și a

<sup>10</sup> Se vor identifica maximum 6 competențe profesionale<sup>11</sup> Se înscriu în grila descriptorii de nivel prezentați în Matricea Cadrelor Naționale al Calificărilor din Învățământul Superior (Figura 3) în funcție de nivelul calificării (Licență/Masterat/Doctorat)



<b>ale domeniului si ale ariei de specializare; utilizarea lor adecvată în comunicarea profesională</b>	chirurgicale, precum si îngrijirii ante și post operatorii	bolilor infecțioase, prevenirea și combaterea bolilor notificabile si a zoonozelor prin mijloace imunologice.	al produselor și subproduselor alimentare și evaluarea riscului de origine alimentară pentru sănătatea publică.	și posibile, incompatibilitățile, reacții secundare și adverse precum și perioada de interdicție pentru consum.	principiile de întreținere, hrănire, producție, reproducție și selecție a animalelor.	metodologiei didactice a predării orelor în domeniul de competență.
<b>2. Utilizarea cunoștințelor de bază pentru explicarea si interpretarea unor variate tipuri de concepte, situații, procese, proiecte etc. asociate domeniului</b>	C1.2 Interpretarea simptomatologiei bolilor medicale și chirurgicale, utilizând cunoștințe specifice mecanismelor fiziologice și patologice de producere a acestora	C2.2 Interpretarea anchetei epidemiologice, a informațiilor legate de boli și sindroame infecțioase pentru întocmirea programelor de apărarea sănătății animalelor și a sănătății publice.	C3.2 Utilizarea noțiunilor de securitate alimentară în dezvoltarea și aplicarea unor strategii eficiente de management integrat al sănătății animalelor și a produselor acestora.	C4.2 Utilizarea noțiunilor de farmacologie în prescrierea corectă si responsabilă a medicamentelor la animale	C5.2 Stabilirea celei mai potrivite rase, rețete de furajare, tehnologii de creștere, evaluarea impactului asupra mediului, pe baza cunoștințelor de nutriție, reproducție, selecție și biosecuritate.	C6.2 Utilizarea cercetării științifice în descrierea modului de apariție și răspândire a bolilor în scopul emiterii de strategii eficiente împotriva lor, inclusiv testarea de medicamente, vaccinuri, teste de diagnostic etc.

## ABILITĂȚI

<b>3. Aplicarea unor principii si metode de bază pentru rezolvarea de probleme / situații bine definite, tipice domeniului în condiții de asistență calificată</b>	C1.3 Aplicarea principiilor terapeutice în prescrierea și aplicarea tratamentelor bolilor medicale si chirurgicale	C2.3 Aplicarea tratamentelor, a vaccinării, a altor măsuri de prevenire și combatere a bolilor infecțioase, identificarea animalelor și gestionarea circulației acestora	C3.3 Aplicarea principiilor inspecției HACCP, efectuarea analizelor organoleptice și de laborator privind calitatea și siguranța alimentară.	C4.3 Aplicarea principiilor farmacologice în prescrierea și administrarea celui mai potrivit remediu, cu individualizarea tratamentului pe cazuri / grupuri de animale.	C5.3 Aplicarea metodelor de bază specifice pentru creșterea, reproducția, ameliorarea, nutriția, protecția și bunăstarea animalelor.	C6.3 Aplicarea principiilor și metodologiilor specifice cercetării științifice fundamentale și aplicative în științele bio-medicale.
<b>4. Utilizarea adecvată de criterii si metode standard de evaluare, pentru a aprecia calitatea, meritele si limitele unor procese, programe, proiecte, concepte, metode si teorii.</b>	C1.4 Evaluarea continuă a stării de sănătate a animalelor utilizând adecvat metodele diagnosticului clinic, paraclinic si anatomopatologic în bolile medicale și chirurgicale.	C2.4 Evaluarea continuă a stării de sănătate a animalelor conform protocoalelor și standardelor pe categorii de boli și sindroame infecțioase	C3.4 Utilizarea criteriilor HACCP și a metodologiei standard pentru stabilirea calității și siguranței produselor și subproduselor alimentare.	C4.4 Utilizarea criteriilor farmaceutice de bază pentru stabilirea eficacității, toxicității, valabilității și conservabilității produselor medicinale de uz veterinar	C5.4 Evaluarea metodologiilor standard pentru aplicarea tehnologiilor specifice în nutriția, îngrijirea, reproducerea și ameliorarea animalelor.	C6.4 Evaluarea critică în investigația științifică și utilizarea normelor didactice moderne, de cercetare și de valorificare a rezultatelor cercetării științifice.
<b>5. Elaborarea de proiecte profesionale cu utilizarea unor principii si metode consacrate în domeniu</b>	C1.5 Dezvoltarea și implementarea unor noi abordări în formularea de soluții alternative vizând sănătatea animalelor.	C2.5 Elaborarea de protocoale și metode specifice de combatere adecvate în scopul reducerii riscului îmbolnăvirilor la animale și om.	C3.5 Elaborarea și verificarea unui plan sanitar veterinar, cu respectarea principiilor pentru unitățile de procesare, depozitare și de desfacere a produselor alimentare.	C4.5 Implementarea unei scheme de control a unui depozit de medicamente, farmaciei, pet-shop etc și a unor scheme adecvate de terapie la animale	C5.5 Elaborarea și gestionarea unor rații, diete, scheme de ameliorare, de reproducție, a unor principii de sanitație și de tehnologia creșterii animalelor și de protecția mediului.	C6.5 Formularea planului de cercetare in consonanță cu metodologia cercetării și a principiilor eticii în cercetare.
<b>Standarde minimale de performanță pentru evaluarea</b>	Elaborarea unui plan complet de interventie pentru anumite situații	Realizarea unei anchete epidemiologice în situațiile de risc de infectie	Examinarea de abator, prelevarea de probe, identificarea defectelor	Aplicarea principiilor farmacovigilenței	Analiza principalilor parametri de igiena a adăposturilor și a	Efectuarea unui plan de cercetare cu obiective și activități conexe și

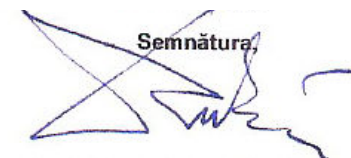
<b>competenței:</b>	(boală/categorie de boli medicale /chirurgicale)	și luarea unor decizii rapide și corecte.	produselor și subproduselor de origine alimentară, într-o aplicație practică	veterinare într-un caz dat de manipulare a produselor de uz veterinar	mediului într-o situație dată	efectuarea unui plan de:curs, lucrare practică sau clinică.
---------------------	--	---	--	---	-------------------------------	---

Descriptori de nivel ai competențelor transversale	Competențe transversale	Standarde minimale de performanță pentru evaluarea competenței
6. Executarea responsabilă a sarcinilor profesionale, în condiții de autonomie restrânsă și asistență calificată	<b>CT1</b> Executarea responsabilă a tuturor sarcinilor și conceperea și prezentarea unor proiecte complexe în domeniul medicinei veterinare	Elaborarea unei strategii în vederea soluționării unei situații problemă aplicând atât cunoștințe, teorii și metode de diagnoză și intervenție, cât și norme și principii de etică profesională
7. Familiarizarea cu rolurile și activitățile specifice muncii în echipă și distribuirea de sarcini pentru nivelurile subordonate	<b>CT2</b> Aplicarea tehnicilor de muncă eficientă în echipă multidisciplinară pe diverse paliere ierarhice (cu potențiali clienți, cu autoritățile sau cu media).	Organizarea unei echipe și alocarea sarcinilor în conformitate cu pregătirea și în funcție de competențele acumulate.
8. Conștientizarea nevoii de formare continuă; utilizarea eficientă a resurselor și tehnicilor de învățare, pentru dezvoltarea personală și profesională	<b>CT3</b> Documentarea în limba română și, cel puțin, într-o limbă de circulație internațională pentru identificarea de noi cunoștințe în domeniu, cu scopul dezvoltării profesionale și personale, prin formare continuă	Elaborarea unei lucrări de specialitate utilizând surse și instrumente diversificate de informare și tehnoredactarea acestora într-o limbă de circulație internațională

**ETS Programul de Studii: MEDICINĂ VETERINARĂ:**

**Prof. Dr. Romeo-Teodor, CRISTINA, USAMVB Timișoara**

Semnătura:



Către,

Editorul șef al Revistei „Veterinary drug/  
Medicamentul veterinar”, România, Prof.  
Dr. Romeo Teodor Cristina<sup>12</sup>

### Formular de transfer a Drepturilor de Autor

Acest formular se refera la articolul care are  
titlul și autorii următori după cum urmează:

Titlul Articolului (Lucrării):

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Autorul(ii):.....

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Filiația.....

.....  
.....

Subsemnatul(ții) autor(i) ai Articolului  
(Lucrării) cu titlul și conținutul mai sus  
menționat, prin prezenta transfer(ă) orice  
formă de drept de autor asupra Articolului,  
Editorului.

Autorul(ii) garantează că Articolul  
(Lucrarea) este original(ă) și că sunt  
autorizați să facă acest transfer.

Este responsabilitatea autorului sa obțină  
acceptul/autorizația scrisă pentru a cita din  
alte lucrări deja publicate sub orice formă.

Editorul recunoaște drepturile și acordă  
autorilor de mai sus dreptul de a reutiliza  
manuscrisul de mai sus.

Autorul(ii) pot reutiliza tot sau părți din  
Articolul (Lucrarea) de mai sus în alte  
lucrări, mai puțin publicarea articolului în  
aceeași formă.

Autorul(ii) pot reproduce sau să autorizeze  
alte persoane să reproducă Articolul  
(Lucrarea) mai sus menționat(ă) pentru uz  
personal sau pentru folosire, dacă se  
menționează dreptul de autor al Editorului  
șef, că materialul nu este folosit încât  
să implice aprobarea Editorului a unui produs  
sau serviciu pentru un angajat și că articolul  
nu este vândut ca atare.

Autorului(lor) i(li) se permite să acorde  
terților dreptul de retipărire, republicare sau  
orice tip de re folosire a articolului.

Autorii pot distribui într-un număr limitat  
părți din lucrare sau tot materialul înainte de  
publicare dacă informează Editorul șef de  
natura și gradul acestei distribuții limitate.

Autorii rămân cu toate drepturile de  
proprietate asupra oricărui proces,  
procedură sau mod de realizare practică  
descriș în acest Articol (Lucrare).

Această înțelegere devine nulă și fără  
validitate, dacă această lucrare nu este  
acceptată pentru publicare sau dacă este  
retrasă de către Autori, înainte să fie  
acceptată de către Editorul șef spre  
publicare.

Nume, .....

Prenume, .....

Semnătura autorizată

(sau specimen, pentru TOȚI AUTORII):

1. ....
2. ....
3. ....
4. ....

Semnătura și ștampila părților terțe  
(instituții)(doar dacă este necesar):

.....

Localitatea, .....

Data: .....

<sup>12</sup> Prof. Dr. Romeo – Teodor Cristina

Disciplina de Farmacologie și Farmacie Veterinară  
Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara, Calea Aradului 119,  
300645, RO.

Tel / Fax: 0256 277140

e-mail: [rtcristina@yahoo.com](mailto:rtcristina@yahoo.com)

Web: [www.veterinarypharmacon.com](http://www.veterinarypharmacon.com)



## ▼ Instrucțiuni pentru autori

Revista *Medicamentul veterinar/Veterinary Drug (Med. Vet./Vet. Drug)* este publicația oficială a *Asociației Naționale a Fabricanților de Produse de Uz Veterinar din România (ANFPUVR)* cu apariție semestrială.

Sunt așteptate spre publicare lucrări din domeniul conexe topicului acestei reviste, care să fie asimilabile următoarelor:

**a. Articole științifice originale** care să prezinte rezultate originale ale cercetării fundamentale ale medicamentului sau conexe; extindere 4-6 pagini; rezumat, în engleză, 200-300 cuvinte; 3-5 cuvinte cheie; 10-12 referințe bibliografice,

**b. Sinteze**, extindere maximum 8 pagini, rezumat, în engleză, 200-300 cuvinte; 5-7 cuvinte cheie; referințe bibliografice conexe.

**c. Rapoarte de caz**, care să prezinte rezultate originale ale practicii terapeutice; extindere 1-3 pagini; rezumat, în engleză, 100-200 cuvinte; 3-5 cuvinte cheie; 6-8 referințe bibliografice,

**d. Comunicări scurte**, în care se poate face prezentarea unor rezultate parțiale sau scurte observații punctuale din cadrul fazelor cercetării științifice sau a practicii curente veterinară, opinii științifice etc, extindere 1-3 pagini; rezumat, în engleză, 100-200 cuvinte; 3-5 cuvinte cheie; fără referințe bibliografice sau, excepțional, doar una - două titluri strict legate de tematică.

**e. Traduceri din literatura de specialitate**, extindere 1-2 pagini; 3-5 cuvinte cheie; referințe bibliografice.

**f. Anunțuri și reclame**, din domeniile conexe (apariții editoriale, evenimente, prezentări produse noi, agenda manifestărilor asociației etc).

**Structura editorială și acoperirea tematică a publicației**

1. Legislația medicamentului veterinar,
2. Marketingul medicamentului veterinar,
3. Biotehnologia medicamentului,
4. Cercetarea medicamentului
5. Varia

În vederea publicării prezentarea lucrărilor către secretariatul științific se poate face personal, prin poștă pe adresa: **Dr. Romeo Teodor Cristina** (F.M.V. Timișoara, Calea Aradului 119, 300645, tel. 0256277140, fax. 0256277140, sau ca fișier atașat, la adresa de e-mail: [rtcristina@yahoo.com](mailto:rtcristina@yahoo.com) sau la [www.veterinarypharmacon.com](http://www.veterinarypharmacon.com).

Lucrările vor fi supuse analizei *peer-review* de către **Comitetul Științific** al revistei, cu notificarea autorilor (în cazul lucrărilor acceptate în forma finală pentru publicare sau pentru scurte corecturi care se impun).

**Refuzarea unei lucrări de la publicare nu este obligatoriu notificată autorului. Întreaga**

**responsabilitate privind autenticitatea, exactitatea și onestitatea datelor prezentate în materialele prezentate spre publicare revine exclusiv autorilor !**

### Copyright®

Legea *Copyright*-ului impune ca toți autorii să semneze un formular tipizat *Copyright*, prin care aceștia transferă către revistă, reprezentată de Editorul șef, dreptul de publicare al materialului trimis. Autorii lucrărilor acceptate la publicare vor primi din partea editorului șef un formular foarte simplu în format Word, care va trebui completat, semnat și retrimis acestuia. După publicare, autorii vor putea folosi întotdeauna și oriunde, fără nici un fel de notificare sau permisiune prealabilă articolul propriu (mai puțin publicarea în aceeași formă), în conformitate cu deontologia redactării lucrărilor științifice, cu citarea ca sursă primară de publicare a revistei: *Medicamentul veterinar / Veterinary drug*

### Instrucțiuni de redactare a lucrărilor științifice originale:

Număr pagini: în conformitate cu tipul de articol,  
 Lucrările: redactate în limba română sau engleză,  
 Rezumatul: obligatoriu în engleză și română,  
 Format pagină: tip pagina: A4 (29,7 x 21cm),  
 Oglinda paginii: în cm  
 top-2,7;  
 left-2,5;  
 right-2,5;  
 bottom-2,5;  
 gutter-0,  
 Header/Footer: 1,25 cm.,  
 Paginare: centru - jos,  
 Fonturi: Arial, cu diacritice ă,â, î, ș, ț, Ă, Â, Î, Ț, Ț,  
 Tabs-uri: 0,5 cm.

**1. Titlul lucrării: majuscule, bold, centrat, 12 pt., bilingv, mai întâi în limba română, apoi în engleză.**

**2. Autorii: centrat 10 pt., bold, întâi prenumele, apoi numele de familie.**

- prenumele bărbaților - numai inițiala, prenumele femeilor - în întregime.

**Instituția** (sub autori imediat) de care aparține fiecare autor (fără prescurtari), centrat, 9 p.

- când autorii aparțin mai multor instituții se marchează fiecare autor la sfârșitul numelui, cu un număr corespunzător (ca exponent),

- fiecare număr va fi asociat unei instituții.

**Exemplu:**

### STUDIUL EFICIENȚEI UNOR PRODUSE QUINOLONICE

### STUDIES ON SOME QUINOLONES EFFICACY

R.T. Cristina<sup>1</sup>, Eugenia Dumitrescu<sup>1</sup>, Valer Teușdea<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara,

<sup>2</sup>Facultatea de Medicină Veterinară București

**3. Cuvinte cheie:** aliniat stânga la un tab, 9 pt., **nebolduit, italic**, blingv, în limba română, apoi în limba engleză, cât mai concis și într-o ordine logică.

**Exemplu:**

Cuvinte cheie: *quinolone*, *eficacitate*,  
*farmacodinamie*

Key words: *quinolones, efficacy, pharmacodinamy*

**4. Rezumatul** obligatoriu atât în limba engleza, (cu titlul: **Abstract**), cât și în limba română - **bold, 10 p.**, va fi **centrat**.

- conținutul rezumatului, conform tip de articol, 9 pt., aliniat stânga - dreapta (justify)

**5. Introducere** - dacă se impune, fără titlu, aliniat stânga - dreapta (justify), 9 p.

**6. Subtitlurile lucrării:**

**Material și metodă  
Rezultate și discuții  
Concluzii**

Toate aceste subtitluri: cu **majuscule, bold, centrat, 12 p.**, numerotate. Corpul textului lucrării: **11p.**, aliniat stânga-dreapta (justify).

**7. Mulțumirile** (Acknowledgements), dacă este cazul, **normal, centrat, italic, 9 p.**

- pot fi înscrise mulțumiri la adresa unei anumite persoane, sponsor, sau se poate folosi formularea de tipul: „Lucrarea a fost realizată pe baza grantului nr..... obținut de către.... din partea ... etc.”

**8. Bibliografia:** cu majuscule, bold, centrat, 10 p.:

Conținutul: aliniat stânga - dreapta justify bold, 9 p.,

Redactarea bibliografiei se face în ordinea strict alfabetică a primului autor. Se vor scrie:

- numărul curent;
- autorii (bold):
- primul autor -numele, apoi prenumele, apoi ceilalți autori.
- la bărbați, doar inițiala prenumelui,
- la femei, prenumele întreg;
- anul în paranteze drepte,
- denumirea publicației citate, preferabil în întregime sau folosind prescurtările consacrate în literatură,
- pentru reviste: autor(i), anul apariției denumirea articolului (normal), urmat de denumirea revistei (italic), volumul (cu bold), numărul (in paranteza), paginile (normal);
- pentru cărți: autor(i), anul apariției, denumirea cărții, capitoului, ediție, editură, oraș, (toate normal);
- pentru teze: autor, anul apariției, denumirea tezei, universitatea unde a fost susținută, localitatea, (toate normal).
- citarea autorilor, în ordinea din lucrare.
- în cazul lucrărilor scrise cu litere slave, arabe, asiatice etc. va fi efectuată transcrierea în alfabetul arab.

**Exemple:**

**a. pentru cărți:**

**Cristina R.T. (2006).** Introducere în farmacologia și terapia veterinară. Ed. Solness, Timișoara.

**b. Lucrări științifice:**

**CERNEA, M., COZMA, V., CRISTINA CERNEA, SAS, C., ANCA MĂRCULESCU, (2004).** Testarea *in vitro* a rezistenței cyathostomelor la albendazol. *Lucr. Șt., Med. Vet. Timișoara*, 37, 357-360.

**c. Lucrările unor congrese sau organizații:**

\*\*\* **FEDESA (2000)** - Antibiotics for animals. A FEDESA perspective on antibiotics, Animal Health and the Resistance Debate, vol. February: 6;

\*\*\* **EMEA Committee for Veterinary Medicinal Products** - Doxycycline hyclate, Summary report (1), EMEA/MRL/270 /97- Final June 1997.

**d. site-uri web**

[www.noahcompendium.co.uk](http://www.noahcompendium.co.uk)

*J. Antimicrob. Chemother.* (2003)

[www.jac.oupjournals.org/cgi/content/abstract/dkh007v1](http://www.jac.oupjournals.org/cgi/content/abstract/dkh007v1)

**Citarea autorilor sau a lucrărilor în text:**

- autorii vor fi citați în text între paranteze simple, numele autorului fiind urmat de anul apariției lucrării.

- ex.: (Paștea, 1990).

- dacă sunt doi autori, vor fi citați ambii: ex. (Teușdea și Mitrănescu, 1999).

- dacă sunt mai mulți de doi: ex. (Taylor și col., 2004).

- dacă se face referire la un autor, care la rândul lui este citat de către alt autor: (Trif și col. cit. de Oros, 2006).

- verificați ca toți autorii din bibliografie să fie citați în text și viceversa, toți autorii din text să apară la bibliografie.

- citarea lucrărilor se face înscriind numărul de ordine al lucrării (lucrărilor) în paranteze drepte, de regula, la sfârșitul frazei. ex.: „Aceste aspecte au fost relevate de numeroși autori din literatura de specialitate [1, 3, 15, 33]”.

**Italicele:**

se scriu obligatoriu cu italice:

- cuvintele în limba latină: *ad libitum, in vitro, in vivo, et al., per se, ad hoc, inter alia, inter se* etc.

- denumirile științifice ale speciilor: *Haemonchus contortus, Brachyspira spp., Datura stramonium, Candida albicans* etc.

- constante și necunoscut matematice,

- prima folosire în text a unui termen special,

- denumirile anatomice în limba latină: mușchiul *latissimus dorsi*, osul *humerus*, vena *cava caudalis*.

nu se scriu obligatoriu cu italice: corpus luteum, via, N.B., i.m., i.v., s.c., post mortem, post partum etc.;

**Liniuța de unire:**

- nu se recomandă despărțirea în silabe la capătul rândului, ci scrierea cuvântului întreg.

- poate fi utilizată după prefixe: anti-estrogenic, pre-tratament, non-activ, post-partum,

**Nerecomandabil**

- nu se admite limbajul echivoc, neștiințific și imprecis.

- nu sunt recomandate expresii ca: „Un bine cunoscut cercetător ...”, „de la 10 la 12 ore” etc.

#### Parantezele:

- se pot utiliza toate cele trei tipuri, fără să existe o regulă generală.

#### Se scriu cu majusculă:

- toate denumirile științifice ale speciilor, numele claselor, ordinelor și familiilor (bacteriene, virale, parazitare etc).

- numele proprii ale persoanelor, instituțiilor, abrevierile.

- numele bolilor nu vor fi capitalizate.

#### Numeralele:

- se folosesc litere pentru numeralele de la unu la nouă (ex.: doi, cinci, șapte) și cifre peste nouă (ex.: 10, 11, 231 etc.);

- separarea zecimalelor: prin virgula în cazul redactării în limba română și prin punct, în cazul limbii engleze;

- pentru numerele mari din text se vor adopta formulări cât mai scurte, ex.: 10.000.000 / 10<sup>7</sup>;

- pentru înmulțire se folosește semnul x; ex. 129 x 236,

- pentru împărțire, semnul /. Exemplu: 129/236.

#### Unitățile de măsură:

- se vor exprima conform standardelor internaționale agreeate și utilizate în literatura de specialitate.

- exprimarea concentrației și a compoziției: se preferă exprimarea în moli (M sau mM) sau echivalenți (Eq sau mEq) (cu excepțiile legate de procentul de mortalitate, exprimarea procentuală (%)) a soluțiilor sau alte valori simple care se pretează la această formă de prezentare fiind folosită recomandabil în aceste situații).

#### Simbolurile:

- conform standardelor matematice: ex. >, <, =, ±, ≠, ≥, ≤, ≠, ≈, ∞, ♂, ♀ etc.

- semnele statistice: ex. \*P<0,05, \*\*P>0,01, \*\*\*P<0,001 etc.

#### Abrevierile:

- vor fi cele standard ex: FSH, LH, ACTH, DNA, RNA, approx., I.U.- internațional units; vs - versus etc.

#### Redactarea tabelelor:

- tabelele vor fi concepute astfel încât să ocupe toată lățimea oglinzii paginii, fără să o depășească.

- dacă un tabel trece pe pagina următoare, el va fi precedat de o linie care să cuprindă repetarea capătului de tabel.

- numerotarea tabelelor se face aliniat dreapta, italic, astfel: Tabelul 1, iar sub el, în engleză: **Table 1**

- titlul tabelului va fi redactat în limba română și în limba engleză, bold, centrat.

- numerotarea și titlul tabelelor vor fi redactate cu corpul de litera 9.

- textul tabelului, în interiorul acestuia, va fi redactat de asemenea bilingv.

- titlurile tabelelor să fie suficient de detaliate și fără prescurtări.

- tabelele (ca și figurile) vor fi obligatoriu citate în text și comentate.

- dacă există tabele care conțin note, acestea, ca și legenda, se vor scrie imediat sub tabel.

#### Materialul ilustrativ:

- este reprezentat de figuri (noțiunea incluzând fotografii, desene, scheme, grafice etc.).

- toate figurile vor fi prezentate în alb-negru sau color, cu un contrast cât mai bun.

- dimensiunea acestora să nu depășească ¼ din lățimea oglinzii paginii.

- numerotarea figurilor se face sub figură, cu bold:

#### Fig. 1.

- titlul, urmează după numerotare, simplu, centrat, 9 pt.

- notările din cadrul figurilor se vor face cu corpul literă 8.

- numerotarea și textul figurilor vor fi redactate în limba română, apoi în limba engleză.

- adnotările din figuri vor fi de asemenea redactate bilingv, întâi în limba română apoi, dedesubt, în limba engleză.

- toate figurile vor fi citate în text (și comentate).

#### Notele de subsol (footnotes)

- acestea se vor marca cu cifre, mărimea fontului 8.

- notele de pe o pagina trebuie să se regăsească în subsolul paginii respective.

Head Editor

Prof. dr. Romeo T. Cristina

