Prof. Dr., Romeo T. Cristina

Suport curs

farmacovigilență și toxicovigilență

în medicina veterinară

1.

Legislația medicamentului a.u.v.

1.1. Legislația europeană a medicamentului a.u.v.

1.1.1. Scurt istoric, descrierea EMEA

Organismul care este răspunzător de coordonarea evaluării şi supravegherii produselor medicamentoase de uz uman şi veterinar în Uniunea Europeană este Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency - EMEA) cu sediul la Londra. Pentru înțelegerea mecanismului de funcționare a acestui for se impune prezentarea succinta a menirii și organismelor sale, care au menirea de a armoniza normele europene cu cele naționale din fiecare stat membru.

Asociația funcționează din ianuarie 1995 și are numeroase contacte apropiate cu Comisia Europeană, cu cele 27 de state membre ale UE, și cele trei EEA-EFTA (Islanda, Liechtenstein și Norvegia dar şi cu multe alte organizații din sectorul guvernamental şi din cel privat.

Statutul EMEA este acela al unui organism descentralizat al Uniunii Europene, principala sa responsabilitate fiind protejarea şi promovarea sănătății publice şi animale, prin activitățile specifice de evaluare şi supraveghere centralizată a medicamentelor de uz uman şi veterinar. Aceasta actualmente funcționează în baza Reglementării directivă (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European şi al Consiliului din 31 martie 2004.

Datorită dezvoltării foarte rapide a standardelor legate de testarea medicamentelor, directivele UE (Consiliului CEE 851/81 (21.09.1981) şi 852/81 (28.09.1981), directiva Consiliului CEE 667/90 (13.12.1990) precum şi 74/92 (22.09.1992)) au fost codificate inițial într-un singur text, în directiva CE 82/2001 (06.11.2001), care a fost şi ea la rândul ei amendată prin Directiva 28/2004/EC, şi anexele de la I la IV, sub denumirea: Community code relating to veterinary medicinal products, în ideea armonizării legislației medicamentului veterinar.

Agenția se bazează pe capabilitățile ştiințifice a peste 40 de autorități naționale din cele 30 de state amintite ajungându-se la o rețea până în anul 2008 de peste 4.000 de experți proprii. Aceast corp contribuie la dezvoltarea relațiilor internaționale ale Uniunii Europene în domeniu, în asociere și cu alte organisme (Farmacopeea Europeană, Organizația Mondială a Sănătății). Deasemenea prin conferințele trilaterale (UE - Japonia - SUA) se urmărește armonizarea dintre organizații şi diferitele inițiative internaționale.

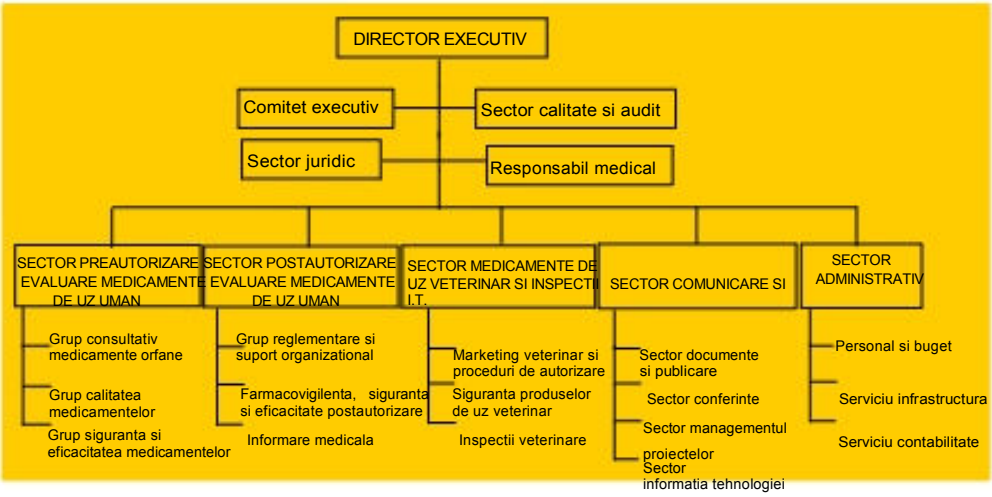
EMEA are menirea printre altele de a emite certificate în UE pentru produsele medicinale (umane sau veterinare) respectând metodologiile trasate de către OMS. Aceste certificate garantează că medicamentele sunt autorizate pentru comercializare precum și că au respectat buna practică de fabricație (Good Manufacturing Practice = GMP) pentru produs și sunt (în baza acesteia) posibil de a fi exportate către parteneri non-UE.

1.1.2. Structura și responsabilitățile EMEA

Agenția Europeană a Medicamentului este condusă de un director executiv și un consiliu de administrație şi un corp propriu de specialiști alcătuit, în 2007, din circa 450 de membri ai personalului.

Consiliul de administrație este un organism de supraveghere al EMEA, responsabil, în special, de probleme bugetare.

Staff-ul permanent al EMEA este împarțit în colective care reprezintă sectoare și grupe de activități după schema:



Schema 1.1. Schema organigramei EMEA
(Sursa: http://www.emea.europa.eu)

1.1.3. Responsabilitățile EMEA

Principalele responsabilități ale Agenției sunt:

- evaluarea ştiinţifică a cererilor de emitere a autorizației europene de introducere pe piață a produselor medicamentoase (prin procedurile centralizate). În cadrul procedurii centralizate, companiile depun la EMEA o singură cerere de eliberare a autorizației de introducere pe piața UE.
- aprobarea (prin intermediul procedurilor centralizate) a produselor medicamentoase de uz uman şi veterinar, obținute cu ajutorul biotehnologiei şi/sau al altor procese de înaltă tehnologie[1].

---

1 Aceeaşi regulă se aplică în cazul tuturor medicamentelor de uz uman destinate tratării HIV/SIDA, cancerului, diabetului sau maladiilor neuro-degenerative, precum şi în cazul tuturor medicamentelor orfane, destinate tratării bolilor rare.
În mod similar, toate medicamentele de uz veterinar destinate utilizării ca amelioratori de performanță pentru a promova creşterea animalelor tratate sau pentru a spori producția obținută de la animalele tratate, trebuie să treacă prin procedura centralizată. pentru produsele medicamentoase care nu se încadrează în niciuna dintre categoriile menționate mai sus, companiile pot depune o cerere la EMEA pentru obținerea unei autorizații

• monitorizarea constantă a siguranței medicamentelor printr-o rețea de farmacovigilență și adoptarea măsurilor corespunzătoare în cazul în care rapoartele privind reacțiile adverse la medicamente necesită modificări în raportul beneficiu-risc al unui produs medicamentos.

• stabilirea unor limite sigure pentru reziduurile de medicamente din alimentele de origine animală, în cazul produselor medicamentoase a.u.v.,

• stimularea inovației şi cercetării în sectorul farmaceutic, consilierea ştiințifică şi asistența la elaborarea protocolului pentru dezvoltarea de noi produse medicamentoase[2],

• proceduri de sesizare legate de produsele medicamentoase care sunt aprobate sau în curs de evaluare de către statele membre.

1.1.4. Comitetele profesionale EMEA

Fiind un organism viu, în plină evoluție și adaptare la cerințele moderne EMEA este divizată in comitete profesionale. Activitatea ştiințifică a EMEA este structurată în comitete ştiințifice, dintre care, pentru domeniul produselor medicinale de uz veterinar îşi desfăşoară activitatea Comitetul pentru Produse Medicinale de Uz Veterinar (CVMP) si Grupul de Coordonare pentru Procedura de Recunoaştere Mutuală şi Procedura Descentralizată (CMDv)

Actualmente in cadrul EMEA funcționează comitetele:

1. Comitetul pentru produse medicinale de uz uman

(Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP).

Este cel care răspunde de analiza și răspunsurile care trebuiesc date de către Agenție în legătură cu produsele medicale umane, în acord cu Reglementarea UE 726/2004.

CHMP joacă un rol vital în stabilirea procedurilor de autorizare a medicamentelor în Uniunea Europeană, fiind organismul responsabil în conducerea modelelor experimentale inițiale de introducere a acestora pe piața UE, dar și de activitățile post-autorizare legate de medicamentele comercializate.

De asemenea Comitetul poate avea rol de arbitru (‘arbitration procedure’) în procedurile descentralizate de recunoaștere mutuală între statele membre în situații de dezacord.

CHMP publică Raportul Public de Evaluare Europeană (European Public Assessment Report - EPAR) in toate limbile oficiale ale UE pentru fiecare produs autorizat la comercializare.

---

centralizate de introducere pe piață prin procedura centralizată, cu condiția ca produsul medicamentos să constituie o inovație terapeutică, ştiințifică sau tehnică importantă sau ca produsul să fie, din orice alt punct de vedere, în interesul sănătății pacienților sau a animalelor.

2 Aceasta publică orientări privind cerințele de testare a calității, siguranței şi eficacității. Un birou dedicat acestei activități a fost înființat în anul 2005 și are menirea de a oferi asistență specială întreprinderilor mici şi mijlocii (IMM) din spațiul european.

2. Comitetul pentru produse medicinale orfane

(Committee for Orphan Medicinal Products - COMP).

Este un comitet înființat în anul 2001 responsabil cu evaluare și implementarea unor produse noi pentru diagnosticul, prevenția sau tratamentul unor boli rare (dar care afectează un număr mare de oameni din Europa).

3. Comitetul pentru produsele medicamentoase obținute din plante

(Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC)

Acesta a fost înființat în 2004 și are în sarcină avizarea științifică cu referire la medicamentele tradiționale obținute din plante medicinale și asistă la armonizarea procedurilor și prevederilor comunitare referitoare la acestea.

4. Comitetul pediatric

(Paediatric Committee - PDCO)

A fost ultimul înființat, în iulie 2007. Comitetul are în sarcina sa avizarea ştiinţifică cu privire la medicamentele pediatrice și adoptă opinii în respectul Reglementării (UE) 1901/2006.

5. Comitetul pentru produse medicinale de uz veterinar

(Committee for Medicinal Products for Veterinary Use - CVMP).

Acesta este responsabil de pregătirea opiniilor Agenției în legătură cu produsele veterinare în concordanță cu Reglementările (UE) No 726/2004.

CVMP joacă un rol esențial în marketingul medicamentelor a.u.v. în Uniune și inițierea prin proceduri centralizate a evaluării inițiale și post-autorizare pentru acestea.

De asemenea Comitetul poate avea rol de arbitru ("arbitration procedure") în procedurile descentralizate de recunoaștere mutuală între statele membre în situații de dezacord.

Evaluările inițiate de către CVMP sunt bazate pe criterii științifice și respectă legislația UE și în mod particular Directiva 82/2001.

Aceste proceduri asigură faptul că produsele medicinale a.u.v. odată ajunse pe piață vor avea o balanță risc - beneficiu favorabilă populației de animale la care a fost destinată.

De asemenea, consecutiv monitorizării siguranței produselor autorizate alături de experții veterinari și reprezentanții Comisia furnizează informații către agențiile naționale ale medicamentului. In acest context CVMP joacă un rol major în dezvoltarea rețelei de farmacovigilență și buna desfășurare a acestei activități, la nevoie având posibilitatea de a face recomandări tehnice către Comisia Europeană în legătură autorizarea de comercializare a medicamentelor sau cu suspendarea ori amânarea punerii pe piață a unor medicamente a.u.v.

Deci, CVMP are atribuții în:

- autorizarea produselor medicinale de uz veterinar, fiind responsabil pentru efectuarea evaluării solicitării de obținere a autorizației valabile pe întreg teritoriul Comunității Europene (procedura centralizată - CP);

• activitățile post-autorizare, evaluarea modificărilor ("variații") sau extinderilor aduse autorizațiilor de comercializare acordate prin procedura centralizată;
• arbitrajul eventualelor situații conflictuale dintre statele membre, pe parcursul procedurilor de recunoaştere mutuală şi descentralizată;
• aprobarea ghidurilor ştiinţifice şi de reglementare elaborate în cadrul grupurilor de lucru, pentru industria farmaceutică veterinară;
• evaluarea solicitărilor referitoare la stabilirea limitelor maxime de reziduuri pentru substanțe incluse în produse destinate administrării la specii de interes economic şi elaborarea unor propuneri care se înainteaza Comisiei Europene pentru aprobare;
• cooperarea cu parteneri internaționali referitor la armonizarea cerințelor de reglementare pentru produsele medicinale de uz veterinar;
• activitatea de farmacovigilență, prin monitorizarea problemelor potențiale legate de siguranță şi după caz, recomandă Comisiei Europene modificări ale autorizațiilor de punere pe piață sau suspendare/retragere a produselor de pe piață;

CVMP îşi desfăşoară activitatea prin 6 grupuri de lucru permanente si/sau 3 temporare, compuse din membrii cu experiență şi competenta în domeniul ştiinţific, specific acestora.

În activitatea desfăşurată, CVMP consultă grupurile sale de lucru cu privire la un anumit domeniu de activitate, prin delegarea unor sarcini către aceste grupuri de lucru, asociate cu evaluarea solicitărilor de obținere a autorizațiilor de comercializare sau întocmirea şi revizuirea unor ghiduri ştiinţifice.

Grupurile de lucru permanente ale CVMP sunt:

• Grupul de lucru pentru eficacitate;
• Grupul de lucru pentru produse imunologice;
• Grupul de lucru comun CHPM/CVPM pentru calitate;
• Grupul de lucru pentru farmacovigilență;
• Grupul de lucru pentru consiliere ştiinţifică;
• Grupul de lucru pentru siguranță.

1. Grupul de lucru pentru Eficacitate (EWP -V)

Acest grup de lucru furnizează recomandări CVMP cu privire la aspectele referitoare la eficacitatea produselor medicinale veterinare.

De asemenea, la solicitarea CVMP, grupul de lucru pentru eficacitate este implicat în:

• activități legate de probleme specifice,
• elaborarea, revizuirea şi actualizarea ghidurilor ştiinţifice internaționale
• organizarea sesiunilor de instruire pe probleme specifice,
• furnizarea de consiliere ştiinţifică referitor la aspecte generale şi specifice ale unui produs.

Problemele adresate grupului de lucru pot fi dezbătute şi de alte grupuri de lucru, Grupul de Coordonare pentru Procedura de Recunoaştere Mutuală şi Procedura Descentralizată (CMDv), statele membre UE şi alte părți interesate.

Grupul de lucru poate contribui la desfăşurarea unor sesiuni de instruire a evaluatorilor din cadrul autorităților naționale competente, referitor la evaluarea eficacității produselor medicinale de uz veterinar.

2. Grupul de lucru pentru Produse Imunologice (IWP)

Grupul de lucru furnizează recomandări CVMP cu privire la aspectele referitoare la produsele medicinale veterinare imunologice respectiv :

- elaborarea, revizuirea şi actualizarea ghidurilor specifice,
- participarea la evaluarea dosarelor produselor supuse autorizarii,
- asigurarea de consiliere ştiințifică la solicitarea CVMP, CMDv,
- participarea la sesiunile de instruire pe probleme specifice,
- colaborarea cu alte grupuri de lucru din cadrul EMEA şi alte părți interesate, pentru asigurarea unei abordări unitare în elaborarea cerințelor europene pentru reglementarea autorizării acestor produse asa cum sunt :
- IFAH Europe (Federația Internațională pentru Sănătate Animală, Europa), ce reprezintă producătorii de medicamente, produse imunologice şi alte produse de uz veterinar;
- Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor (EDQM).

3. Grupul de lucru comun CHMP/CVMP pentru Calitate (QWP)

Acest grup de lucru formuleaza recomandări cu privire la aspectele legate direct sau indirect de calitatea produselor medicinale de uz uman/uz veterinar.

Obiectivul general al grupului de lucru este asigurarea unui forum de dialog între experții/ evaluatorii din domeniu, pentru realizarea unei abordări armonizate pe problemele de calitate, evitarea divergențelor la nivel național în evaluarea calității produselor medicinale şi interpretarea ghidurilor specifice.

Grupul de lucru este implicat în:

- elaborarea, revizuirea şi actualizarea ghidurilor referitoare la calitate;
- evaluarea solicitărilor de obținere a unei autorizații de punere pe piață prin procedura centralizată;
- furnizarea de consiliere ştiințifică în domeniul calității produselor medicinale;
- comunicarea cu părțile interesate, cooperare interanțională;
- instruirea evaluatorilor pe probleme de calitate.

O altă activitate desfăşurată de grupul de lucru sunt colaborările cu:

- Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor (EDQM):
- Farmacopeea Europeană (monografii şi metode generale, terminologie, impurități, scheme de certificare)

- Rețeaua OMCL (Laboratoare Oficiale de Control al Medicamentelor) - trecere în revistă şi comentarii referitoare la rezultatele testării produselor autorizate prin procedura centralizată şi studii de supraveghere a pieței.

4. Grupul de lucru pentru farmacovigilență (PhVWP - V)

Acest grup de lucru gestioneaza datele referitoare la siguranța produselor medicinale veterinare autorizate în Uniunea Europeană şi investigarea reacțiilor adverse semnalate, în scopul identificării, evaluării, gestionării şi comunicării riscurilor prezentate pentru sănătatea animalelor şi a oamenilor.

Grupul de lucru pentru farmacovigilență este implicat în: supravegherea generală a reacțiilor adverse ale acestor produse, din punctul de vedere al cerințelor de raportare electronică a acestor reacții şi centralizarea datelor pentru toate produsele într-o bază de date comună.

În timp ce grupul de lucru are responsabilitatea deciziilor şi modului de acțiune în cazul produselor autorizate centralizat, pentru cazul produselor autorizate prin procedură , de recunoaştere mutuală , procedura descentralizată,procedura nationala, fiecare stat membru (SM) este responsabil pentru aceste acțiuni.

Activitățile desfăşurate în cadrul grupului se refera la:

- evaluarea riscurilor potențiale care rezultă din raportarea spontană a unor reacții adverse
- furnizeazarea la solicitarea CVMP a recomandărilor referitoare la: rapoartele periodice actualizate privind siguranța (PSUR), consiliere ştiințifică pentru studilei de siguranță post-autorizare, la planuri de gestionare a riscului asociat utlizării produselor, la elaborarea şi revizuirea ghidurilor specifice,la instruirea persoanelor implicate în acest tip de activitate.

5. Grupul de lucru pentru Consiliere Ştiințifică (SAWP-V)

Acest grup de lucru a fost înființat pentru a furniza consiliere stiintifica cu privire la toate aspectele referitoare la produsele medicinale veterinare (inclusiv limite maxime de reziduuri, specii minore şi utilizare minoră), indiferent dacă produsul este autorizat prin procedură centralizată sau prin alt tip de procedură comunitara .

Grupul de lucru sprijină CVMP/CMDv în furnizarea recomandărilor ştiințifice referitoare la :

- -specii minore şi utilizări minore „MUMS”
- -interpretarea ştiințifică a ghidurilor,
- -identificarea necesitatii de elaborare a ghiduri noi,
- -colaborarea cu alte organisme ştiințifice (US FDA) si/sau reprezentanți ai industriei farmaceutice

6. Grupul de lucru pentru Siguranță (SWP-V)

Acest grup de lucru furnizează recomandări comitelelor,cu privire la aspectele legate direct sau indirect de siguranța produselor medicinale veterinare.

De asemenea, la solicitarea CVMP, grupul de lucru pentru siguranță este implicat în activități legate de probleme specifice:

- elaborarea, revizuirea şi actualizarea ghidurilor ştiințifice, în principal în cadrul armonizării internaționale (VICH),
- furnizarea de consiliere ştiințifică referitor la aspecte generale şi specifice unui anumit produs,
- formularea de răspunsuri la întrebările adresate CVMP de către reprezentanții companiilor de produse medicinale referitor la interpretarea ghidurilor şi a aspectelor legate de siguranță,
- colaborarea cu părțile interesate (asociații ale consumatorilor, asociații ale producătorilor de medicamente de uz veterinar, farmacişti, etc.) şi cu alte grupuri de lucru, pe probleme legate de siguranță,
- asigurarea de consiliere ştiințifică pe probleme legate de siguranță pentru Grupul de Coordonare pentru Procedura de Recunoaştere Mutuală şi Procedura Descentralizată (CMDv), la cerere, prin intermediul CVMP,
- participarea la instruirea evaluatorilor pe probleme de siguranță

În situațiile în care este necesară o activitate temporară sau de natură adhoc, CVMP poate stabili grupuri temporare de lucru, implicate în subiecte ştiințifice specifice, pregătirea răspunsurilor la întrebări specifice adresate de către CVMP sau întocmirea ori revizuirea ghidurilor ştiințifice aferente

B. Grupurile de lucru temporare ale CVMP sunt:

- Grupul de lucru pentru Evaluarea Riscului pentru Mediu (ERAWP)
- Grupul de lucru pentru Consiliere Ştiințifică referitoare la Antimicrobiene (SAGAM)
- Grupul de lucru pentru Revizuirea Calității Documentelor (QRD)
- Grupul de Coordonare pentru Procedura de Recunoaştere Mutuală şi Procedura Descentralizată (CMDv)

Acest ultim grup de lucru a fost infiintat pe baza legislației farmaceutice revizuite (Directiva 2004/28/CE care modifică Directiva 2001/82/CE) şi îşi desfăşoară activitatea din noiembrie 2005.

Grupul are ca obiectiv examinarea întrebărilor / dezacordurilor apărute în cursul procedurii de examinare a unei solicitări de obținere a autorizației de comercializare în două sau mai multe state membre, conform procedurii de recunoaştere mutuală sau procedurii descentralizate.

CMDv dezbate dezacordurile apărute între statele membre implicate, în legătură cu raportul de evaluare, rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare, prospect, în legătură cu posibilul risc pentru sănătatea omului, sănătatea animalelor sau mediului.

1.1.5. Definițiile UE

Primul pas pentru a putea uniformiza metologia specifică a domeniului medicamentului veterinar este de a uniformiza terminologia domeniului.

În consecință, în acceptiunea Reglementării Consiliului CEE 2377/90, în conformitate cu Directiva Parlamentului European 83/2001 și în baza Reglementării Parlamentului European şi al Consiliului CEE 726/2004, au fost propuse spre adoptare următoarele definiții:

Produs medicinal veterinar (ad usum veterinarum, a.u.v.):

a) substanță sau combinație de substanțe destinate tratării sau prevenirii bolilor la animale;

b) orice substanță sau combinație de substanțe care poate fi utilizată sau administrată la animale pentru restabilirea, corectarea sau modificarea funcțiilor fiziologice, prin exercitarea unei acțiuni farmacologice, imunologice sau metabolice sau pentru a stabili un diagnostic medical.

Produs medicamentos veterinar gata preparat:

Orice produs medicamentos mai înainte, dar care nu satisface definiția produsului patentat şi care este comercializat într-o formă farmaceutică care poate fi folosit fără o procesare ulterioară.

Substanță: orice materie, indiferent de origine, care poate fi:

a) de origine umană, de exemplu: sânge uman sau produse derivate din sânge uman;

b) de origine animală, de exemplu: microorganisme, animale întregi, părți de organe, secreții animale, toxine, extracte, produse derivate din sânge;

c) de origine vegetală, de exemplu: microorganisme, plante, părți din plante, secreții sau extracte vegetale;

d) de origine chimică, de exemplu: elemente sau substanțe chimice naturale şi combinațiile acestora obținute prin transformare chimică sau prin sinteză.

Premix pentru furaje medicamentate: orice produs medicinal veterinar preparat în prealabil pentru fabricarea ulterioară a furajelor medicamentate;

Furaj medicamentat: orice amestec rezultat din combinarea unui produs sau mai multor produse medicinale veterinare cu unul sau mai multe furaje destinat administrării la animale pentru tratarea unor afecțiuni, fără o prelucrare ulterioară;

Produs medicinal veterinar imunologic: preparatul medicinal veterinar administrat animalelor, pentru a induce o imunitate activă sau pasivă sau pentru a testa statusul imunologic al unui animal sau al unui efectiv;

Produs medicamentos patentat: orice produs medicamentos gata preparat pus pe piață sub un nume şi un ambalaj special.

Produs medicinal veterinar homeopatic: orice preparat medicinal veterinar obținut din substanțe denumite stocuri homeopate, în conformitate cu o procedură de fabricație homeopată descrisă de Farmacopeea Europeană sau, în absența acesteia, de farmacopeea actuală utilizată oficial în România. Un produs

medicinal veterinar homeopat poate conține unul sau mai multe principii homeopate;

Perioada de aşteptare: intervalul de timp dintre ultima administrare a produsului medicinal veterinar la animale, în condiții normale de utilizare, în conformitate cu prevederile prezentei norme sanitare veterinare, până în momentul în care se obțin alimente provenite de la astfel de animale, necesar pentru a proteja sănătatea publică şi pentru a garanta că aceste alimente nu conțin reziduuri în cantități care depăşesc limitele maxime de reziduuri pentru substanțele active stabilite conform prevederilor Regulamentului Consiliului 2377/90/CEE;

Reacție adversă: un răspuns organic nedorit, apărut la un animal sau la mai multe animale în urma administrării unui produs medicinal veterinar în dozele prescrise în mod normal la animale pentru profilaxia, diagnosticul sau tratamentul unei afecțiuni sau pentru a restabili, corecta sau modifica o funcție fiziologică.

Reacție adversă umană: stare reactivă anormală apărută la o persoană sau la un grup de persoane în urma expunerii la un produs medicinal a.u.v.;

Reacție adversă gravă: stare reactivă de intensitate mare, apărută la animalele tratate şi care are ca rezultat alterarea gravă a stării de sănătate sau chiar moartea sau care poate induce o anomalie sau malformație congenitală sau care poate determina simptome permanente ori definitive la animalele tratate;

Reacție adversă neaşteptată: stare reactivă a cărei natură, severitate sau rezultat nu corespunde cu proprietățile farmacodinamice menționate în rezumatul caracteristicilor produsului respectiv;

Raport periodic de actualizare privind siguranța: documentele informative care actualizează ultimele evidențe referitoare la farmacovigilența produselor medicinale veterinare, prevăzute la art. 80;

Reziduurile produselor medicinale veterinare, după definiția Uniunii Europene sunt substanțe famacologic active (fie principii activi, fie produşi de degradare) şi metaboliții lor care rămân în produsele animaliere obținute de la animalele la care a fost administrat produsul în cauză.

Studiu de supraveghere după punerea pe piață: un studiu farmaco-epidemiologic sau un studiu clinic realizat conform condițiilor menționate în autorizația de comercializare, efectuat în scopul identificării şi studierii unor potențiale riscuri privind siguranța unui produs medicinal veterinar autorizat;

Utilizare în afara indicațiilor de pe etichetă (extra label): utilizare incorectă a unui produs medicinal veterinar în contradicție cu prospectul;

Comerțul "en gros" cu produse medicinale veterinare: orice activitate comercială care include achiziționarea, vânzarea, importul, exportul sau orice altă operațiune comercială cu produse medicinale veterinare, indiferent dacă scopul acesteia este sau nu obținerea de profit, cu excepția:

a) furnizării de către un producător a produselor medicinale veterinare fabricate de el;

b) furnizării cu amănuntul a produselor medicinale veterinare de către persoane împuternicite să efectueze astfel de livrări, în conformitate cu prevederile art. 70.

Reprezentantul deținătorului autorizației de comercializare: persoana oficială recunoscută ca reprezentant legal, desemnată de deținătorul autorizației de comercializare să-l reprezinte în relațiile comerciale interne şi internaționale, în limita mandatului de reprezentare;

Agenție: Agenția Europeană a Medicamentului (EMEA)

Studii de supraveghere după comercializare: studiul farmaco-epidemiologic sau un experiment clinic efectuat în scopul identificării şi investigării vreunui risc referitor la siguranța unui medicament veterinar autorizat.

1.1.6. Monitorizarea reziduurilor

Reziduurile produselor medicinale veterinare, după definiția UE sunt substanțe famacologic active (fie principii activi, fie produşi de degradare) şi metaboliții lor care rămân în produsele animaliere obținute de la animalele la care a fost administrat produsul în cauză.

În documentele UE mai sunt definite: furajul medicamentat, produsul veterinar imunologic, produsul veterinar homeopatic, perioada de aşteptare, reacția adversă, umană, cea neaşteptată, folosirea extra-label, vânzarea en-gros de medicamente, etc.

In Europa, terapia medicamentoasă rațională trebuie să țină cont de:

- formularea medicamentului,
- regimul dozelor,
- limita de siguranță (IT),
- contraindicațiile,
- reacțiile adverse,
- interacțiunile medicamentoase şi
- de asocierile de bună natură care stau la îndemâna practicienilor.

Folosirea medicamentelor veterinare este strict controlată de către legislația UE şi solicită în mod expres stabilirea perioadei de retragere (sin. de aşteptare, interzicere)

Aceasta este timpul care trece între ultima doză administrată animalului şi timpul la care nivelul reziduurilor din țesuturi (mușchi, ficat, rinichi, piele, țesut adipos) sau produse (lapte, ouă, miere) este mai mic sau egal cu valoarea MRL.

Una din activitățile EMEA este stabilirea MRL (eng. Maximum Residues Level = Nivelul Maxim al Reziduurilor) care este limita maxima de reziduuri de medicamente în produsele animale destinate consumului uman (produse din lapte, carne, miere etc.)

Aceste limite trebuie să fie stabilite pentru toate substanțele farmacologic active prezente întrun produs medicinal înainte ca acesta să obțină autorizație de comercializare.

Conținutul maxim de reziduuri rezultate in urma utilizarii unui medicament de uz veterinar (exprimat in mg/kg sau in µg/kg produs proaspat), care poate fi permis sau recunoscut legal pe sau in produsele de origine animala.

Aceasta limită se bazeaza pe tipul si pe cantitatea de reziduuri, considerandu-se ca nu prezintă niciun risc toxicologic pentru sănătatea umana. De asemenea, limita maximă ține seama de alte riscuri privind sanatatea publica.

Responsabilitatea de a păstra reziduurile sub valorile MRL leagă producătorii de medicamente de medicii veterinari şi de fermieri, prin promovarea, pe de-o parte şi folosirea unor produse care să respecte în totalitate regulile GMP pentru medicamente.

Produsele şi subprodusele animaliere nu se vor admite în consumul uman până când nu va trece această perioadă.

Conform legislației UE, perioada de retragere trebuie inscripționată obligatoriu pe fişa de instrucțiuni a produselor veterinare, fermierii şi medicii veterinari fiind obligați la înregistrarea acestor condiționări în evidențele lor pentru monitorizarea trecerii acestei perioade şi pentru a asigura consumatorul uman asupra siguranței alimentelor.

În octombrie 2001 Comisia Europeană a publicat propunerile proprii de amendare a legislației care reglementa regimul medicamentelor de uz uman și veterinar (Reglementarea nr. 2309/93/EC[3] şi Directivele 2001/82/EC respectiv 2001/83/EC) şi a realizat noile reglementări ghid privind produsele de uz uman şi cele de uz veterinar în respectul noilor reglementări legislative ale UE, Reglementarea (EC) Nr. 726/2004, Directiva 2004/27/EC şi Directiva 2004/28/EC, şi anexele de la I la IV (cea care amendează vechea directivă UE 2001/82/EC: Community code relating to veterinary medicinal products), în ideea armonizării legislației internaționale şi al progresului ştiințific şi tehnic.

Determinările MRL sunt cerințe exprese ale legislației Europene şi sunt incluse în Reglementarea Consiliului Nr. 2377/90.

Sub această reglementare substanțele active trebuie să intre întruna din cele patru anexe:

Anexa I: MRL finale. Datele din dosare sunt considerate a fi suficiente şi relevante pentru stabilirea valorilor reziduale maxim admise definitive,

Anexa II: Calculul MRL nu este necesar. Datele din dosare demonstrează ca substanțele active nu prezintă risc pentru consumatorul uman si stabilirea MRL nu este necesară.

---

3 Reglementarea 2309/93 stabilea o procedură de autorizare centralizată pentru produsele medicamentoase de uz uman sau veterinar şi a stat la baza înființării EMEA (European Medicines Agency = Agenția Europeană a Medicamentelor).

Anexa III: MRL provizorii. Aceasta este destinată medicamentelor la care valorile MRL pot fi stabilite dar care mai solicită unele clarificări care pot fi stabilite prin studii ulterioare.

Anexa IV: Medicamente riscante pentru consumatorul uman. Reziduurile de medicamente pun consumatorul uman la un risc pentru consumator sau nu sunt încă date suficiente pentru a permite o determinare de reziduuri completă.

Produsele incluse în anexa IV sunt interzise de la utilizare în tările UE.

Ghidurile de procedură au fost formulate de către CE în colaborare cu EMEA, reprezentanții țărilor membre din Uniune şi a experților tehnici interesați. Aceştia în final au trasat un ghid general al procedurilor, al cerințelor şi activităților în domeniu şi au adăugat înțelegerile tehnice la care s-a ajuns în cadrul International Conference on Harmonisation (ICH) care a avut loc în 2001 la Bruxelles. Astfel a apărut ghidul de procedură Volume nr. 9 al Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Implementarea noii legislații EU a fost inițiată din anul 2005, primul stat care a introdus la nivel legislativ national Reglementarea 726/2004 a fost Marea Britanie în 20 nov. 2005.

Terminologia specifică, normele de raportare şi cerințele pentru protocoalele testelor analitice, preclinice şi clinice pentru produsele de uz veterinar sunt publicate în Directiva UE 2004/28/EU a Parlamentului European.

Sistemul european de urmărire a reacțiilor adverse EudraVigilance, înființat de către EMEA încă din anul 2000 în cadrul EudraNet, care mai culege informații legate şi despre regulile de:

- bună practică de fabricație a medicamentelor GMP prin EudraGMP,
- despre studiile clinice asupra medicamentelor, EudraCT,
- despre studiile de farmacie, EudraPharm, dar şi
- prezintă legislația din acest domeniu (prin EudraLex).

In UE fermierii şi veterinarii au posibilități excelente de a urmări şi a înregistra perioadele de aşteptare la medicamente. Reglementările şi măsurile luate sunt menite să asigure stabilitatea lucrurilor. Ca o parte a acestui efort, Directoratul pentru Medicamentele Veterinare (VMD) operează două programe complementare de monitorizare a reziduurilor de medicamente veterinare în produsele de origine animală, pentru a se asigura că reziduurile respectă limitările MRL din UE. De exemplu, în Anglia se derulează un program sub Directiva 96/23 EC. Această directivă a extins limitele de reziduuri testând programul pe păsările de carne şi acvacultură (somon, păstrăv), ouă, animale sălbatice şi miere şi care au schimbat regimul anterior stabilit pentru carnea roşie prin solicitarea unui număr mai mare de probe preluate la abatoare.

In fiecare an probele colectate randomic de la ferme şi abatoare au fost analizate în laboratoare autorizate de referință (în Anglia Laboratory of the Government Chemist).

De exemplu, în 2003 s-au recoltat 30975 de probe din care s-au efectuat 35399 de analize. Rezultatele acestor analize au fost publicate trimestrial de către

Veterinary Medicines Directorate şi anual de către Veterinary Residues Committee (VRC).

Toate rezultatele sunt prezentate şi de către Food Standards Agency. MRL se stabileşte de către Comisia Europeană a Medicamentului după adoptarea opiniilor Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP), producătorii de medicamente solicitând efectuarea MRL prin depunerea la autoritate a două dosare:

a. Dosarul de siguranță a produsului

Conține toate studiile farmacologice şi toxicologice care s-au efectuat în medicină pe animalele de laborator.

Aceste studii examinează ce se petrece cu substanța în organism şi stabileşte cât de mult se poate administra din aceasta fără a induce nici un fel de reacție adversă. Dosarul de siguranță al medicamentelor mai conține valorile stabilite pentru:

- ADI, (Admitted Daily Intake) rezultate înregistrate pe animalele de laborator;
- NOEL (No-Observed-Effect Level) doza cu nici un fel de efect observabil la cel mai sensibil test utilizat.

OMS recomandă ca odată ce s-a stabilit NOEL se poate atribui ADI un factor de siguranță între 100 şi 1000, în funcție de tipul efectului determinat.

b. Dosarul de reziduuri

Conține toate datele referitoare la formarea, natura, comportamentul şi dispariția reziduurilor după ce un medicament a fost administrat la un animal de fermă:

(în original)

1. Information to be provided in an application for the establishment of MRLs for a pharmacologically active substance to be used in veterinary medicinal products

An application for the establishment of MRLs should be prepared in accordance with the order of presentation given below (equivalent to Annex V of Regulation (EEC) No 2377/90, as amended). All volumes should be clearly numbered and paginated. Continuous pagination of the complete dossier is the best option. Particular care should be taken to ensure that there is adequate cross-referencing between volumes and between the expert report and the original data. Where reference is made to publish information, complete copies of the relevant articles should be inserted at the relevant point of the documentation.

The dossier shall comprise:

• An application form (bearing the original signature of the applicant)

• A Safety and a Residue File including expert reports (bearing the original signature of the expert(s)).

• A copy of the completed application form should also be inserted at the beginning of the Safety File and the Residue File, as often-different experts will evaluate the two parts of the dossier. Where the extension of existing MRLs to other animal species or specific food commodities, e.g. milk, eggs, is requested, normally only a dossier consisting of an application form and a residue file shall be submitted. In the Expert Report reference should be made to the existing ADI and previously established MRLs.

Contents of the dossier

A. Safety file

A.0. Expert Report

Presented in accordance with the guidance given in section 2 of this chapter

A.1. Precise identification of the substance concerned by the application

1.1 International non-proprietary name (INN)
1.2 International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) name
1.3 Chemical Abstract Service name
1.4 Classification
- Therapeutic
- Pharmacological
1.5 Synonyms and abbreviations
1.6 Structural formula
1.7 Molecular formula
1.8 Molecular weight
1.9 Degree of impurity
1.10 Qualitative and quantitative composition of impurities
1.11 Description of physical properties
- Melting point
- Boiling point
- Vapour pressure
- Solubility in water and organic solvents expressed in g/l, with temperature indication - Density
- Refractive index, rotation etc.

A.2. Pharmacology

A summary of the results of the various pharmacological studies, with particular emphasis on results which may be relevant to the evaluation of the safety of residues of the substance.

2.1 Pharmacodynamics
2.2 Pharmacokinetics

A.3. Toxicological studies

3.1 Single dose toxicity

3.2 Repeated dose toxicity
3.3 Tolerance in the target species of animal
3.4 Reproductive toxicity, including teratogenicity
3.4.1 Study of the effects on reproduction
3.4.2 Embryotoxicity/foetotoxicity, including teratogenicity
3.5 Mutagenicity
3.6 Carcinogenicity

A.4. Studies of other effects
4.1 Immunotoxicity
4.2 Neurotoxicity
4.3 Microbiological properties of residues
4.3.1 Potential effects on the human gut flora
4.3.2 Potential effects on the micro-organisms used for industrial food processing
4.4 Observations in humans

A5 Safety evaluation of residues
5.1 Proposal for an acceptable daily intake (ADI)
5.2 Alternative limits
5.3 When no limit can be set

B. Residue File

B.0. Expert report

Presented in accordance with the guidance given in section 2.

B.1. Precise identification of the substance concerned by the application

The substance concerned should be identified in accordance with point A. 1. However, where the application relates to one or more veterinary medicinal products, the product itself should be identified in detail, including:

- Qualitative and quantitative composition; -
Purity;
- Identification of the manufacturer's batch used in the studies; relationship to the final product;
- Specific activity and radio-purity of labelled substances; -
Position of labelled atoms on the molecule.

B.2. Residue studies

2.1 Pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism, excretion)
2.2 Depletion of residues
2.3 Elaboration of MRLs

B.3. Analytical method for the detection of residues

3.1 Description of the method
3.2 Validation of the method
- Specificity
- Accuracy
- Precision
- Limit of detection

- Limit of quantification
- Practicability and applicability under normal laboratory conditions - Susceptibility to interference
- Stability

Informații și date care trebuie să figureze într-o cerere de stabilire a limitei maxime de reziduuri pentru o substanță farmacologic activă utilizată în medicamentele a.u.v.

(03/vol. 8 RO Jurnalul Oficial al Uniunii Europene 35)

1. Informații administrative

1.1. Numele persoanei sau numele firmei și domiciliul sau sediul social ale celui care răspunde de punerea în circulație a medicamentelor de uz veterinar.

1.2. Denumirea medicamentului sau a medicamentelor de uz veterinar.

1.3. Compoziția calitativă și cantitativă a medicamentului de uz veterinar în ce privește principiile active, cu denumirea comună internațională recomandată de OMS, dacă această denumire există.

1.4. Autorizație de fabricare, dacă este cazul.

1.5. Autorizație de punere în circulație, dacă este cazul.

1.6. Rezumatul caracteristicilor medicamentului sau ale medicamentelor de uz veterinar, elaborat conform articolului 5a din Directiva 81/851/CEE.

2. Identitatea substanței

2.1. Denumirea comună internațională.

2.2. Denumirea dată de Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată (IUPAC).

2.3. Denumirea din Chemical Abstract Service (CAS).

2.4. Clasificare:
- terapeutică,
- farmacologică.

2.5. Sinonime și abrevieri.

2.6. Formula structurală.

2.7. Formula moleculară.

2.8. Masa moleculară.

2.9. Gradul de impurități.

2.10. Compoziția calitativă și cantitativă în ceea ce privește impuritățile.

2.11. Descrierea proprietăților fizice:
- punctul de fuziune,
- punctul de fierbere,
- presiunea vaporilor,
- solubilitatea în apă și în solvenți organici exprimați în g/l, cu indicarea temperaturii,
- densitatea,
- spectrul de refracție, rotație etc.

3. Studii toxicologice

3.1. Studii toxicologice pe termen scurt.
3.2. Studii toxicologice pe termen lung.
3.3. Studii asupra procesului de reproducție.
3.4. Studii asupra efectelor teratogene.
3.5. Studii asupra efectelor mutagene.
3.6. Studii asupra efectelor cancerigene.
3.7. Studii asupra efectelor imunologice.
3.8. Studii asupra efectelor microbiologice.
3.9. Efecte asupra omului.
3.10. Alte efecte biologice.

4. Studii asupra metabolismului și reziduurilor

4.1. Absorbția, distribuția, excreția și biotransformările.
4.2. Determinarea reziduurilor, inclusiv metodele de analiză a reziduurilor.
4.3. Toleranțe maxime existente pentru reziduuri.

5. Concluzii

5.1. Doza fără efecte toxicologice.
5.2. Estimarea provizorie a unei doze zilnice acceptabile pentru om.
5.3. Estimarea dozelor maxime de reziduuri în produsele alimentare, cu specificarea reziduului respectiv.
5.4. Metode de analiză de rutină care pot fi utilizate, pe care autoritățile competente le pot utiliza pentru depistarea reziduurilor.
5.5. Alte informații: cerute, dorite.

6. Certificări

7. Raport de expertiză

Împreună, rezultatele acumulate despre reziduuri şi comportamentul acestora la animalele de fermă alături de ADI preluate din dosarul de siguranță sunt utilizate pentru a calcula MRL prezumptiv (la un consum stabilit pentru om de 500 de grame de carne şi 1,5 litri de lapte zilnic).

Organismele din România a căutat ralierea la aceste deziderate prin: -

Adaptarea, cel mai adesea din mers, a legislației

- Preluarea ad literam a pasajelor legislative, însă fără dezvoltarea în acelaşi pas şi a facilităților tehnice de evaluare a reziduurilor.

Situația creată a antrenat, aşa cum era previzibil, dificultăți în rândul fabricanților de medicamente autohtoni care s-au văzut în fața unor solicitări de ordin tehnic, care nu pot fi surmontate în termen foarte scurt.

Una dintre ele este şi obligativitatea de a pune la dispoziția autorităților competente perioadele de aşteptare la medicamentele a.u.v.

Situația este perfect justificată şi de dorit dar implementarea celor solicitate este nerealizabilă în următoarea perioadă.

Comisia Europeană a Medicamentului a lansat dealtfel o consultare publică europeană la care a fost invitată şi țara noastră, până la data de 17 martie 2006, în legătură cu aspecte de interes comun cum ar fi:

- obiectivele şi regulile de procedură,
- măsurile de management al riscului, schimb de idei inițiat de către Pharmacovigilance Working Party = Comitetul de lucru pentru farmacovigilență (subdivizie EMEA).

Ca urmare a acestui fapt, numeroase informații complete despre medicamentele a.u.v., provenite din țările membre au fost şi incluse în listele actualizate EMEA.

Din acest considerent, o soluțiile de rezolvare a impedimentelor legate de prezentarea reziduurilor medicamentoase pentru producătorii indigeni de medicamente a.u.v. ar fi:

- utilizarea substanțelor active de calitate (care obligatoriu să întrunească condițiile de calitate stricte descrise în Farmacopeea Europeană şi GMP) medicamentele să aibă în fişa lor tehnică prezentate perioadele de aşteptare unanim recunoscute preluate din literatura de specialitate consacrată şi/sau din tabelele cu perioadele de retragere pentru medicamentele a.u.v.

În tabele cu perioadele de aşteptare, dacă un produs este indicat pentru uz la o specie, atunci perioada de aşteptare este prezentată în ore sau zile.

In mod tradițional cuvântul nil este utilizat pentru a descrie 0 zile perioadă de aşteptare, adică nu este necesară o perioadă de aşteptare.

Dacă un medic veterinar va prescrie utilizarea unui produs la o specie pentru care nu este indicată perioadă de aşteptare, atunci acesta trebuie să stabilească el însuşi această perioadă.

EMEA indică perioade de retragere considerate standard care sunt:

28 zile pentru carne de pasăre şi mamifere, inclusiv tesut adipos şi subproduse

7 zile pentru lapte

7 zile pentru ouă

500° (zile grad) pentru carnea de peşte

Aceste informații din tabele sunt cele mai bune informații de la companiile consacrate despre produsele lor, posesorii autorizațiilor de comercializare având obligația de a da puncte de referință absolute, de încredere despre fiecare informație legată de produsele lor.

Acest lucru este întărit și prin Directivele 2001/82/EC și 2004/28/EC. (conform paragrafului din 12, lege) și prin Ordinul ANSVSA 69/2005, (cel în care ANSVSA își însuşeşte noua legislație europeană a medicamentului). Fabricantul este cel care îşi asumă răspunderea în legătură cu dosarul de reziduuri.

Considerații specifice despre lapte

În general laptele trebuie să fie exclus de la vânzare în condițiile UE dacă vacile sunt: într-o stare precară, în special dacă acestea sunt afectate mamar sau la tractul reproductiv şi dacă producția per mulsoare este sub 2 litri.

Acolo unde este posibil, se va indica perioada de asteptare şi pentru laptele de oaie şi capră.

Acolo unde produsele intramamare sunt utilizate în afara fişei cu recomandări, de exemplu:

- perioada de tratament este îndelungată
- perioada dintre administrări este mai scurtă
- tratamentul a fost înlocuit cu alt produs
- administrarea simultană a altor antimicrobiene pe calea intramamară sau pe alte rute

Atunci medicul veterinar va trebui sa stabilească perioada de asteptare la nu mai puțin de perioada standard, de 7 zile pentru lapte şi 28 zile pentru carne.

În concluzie, scopul oricărei legi UE pentru producerea şi distribuirea produselor medicamentoase veterinare trebuie să fie garantarea siguranței sănătății populației, dar acest obiectiv trebuie realizat prin mijloace care să nu împiedice dezvoltarea industriei şi comerțului produselor în Comunitate.

În măsura în care statele membre au deja anumite prevederi stabilite prin lege, reglementare sau acțiune administrativă care guvernează produsele medicamentoase veterinare, asemenea prevederi pot diferi în părțile esențiale.

Aceste obstacole se pot îndepărta de comun acord, deoarece, doar astfel se vor putea armoniza temporal prevederile UE.

1.1.7. Directivele U.E.

Directive şi Reglementări Comunitare importante transpuse în domeniul produselor medicinale de uz veterinar care vor fi implementate treptat:

Directive 90/167/EEC laying down the conditions governing the preparation, placing on the market and use of medicated feedingstuffs in the Community;

Directive 96/22/EC concerning the interdiction of the marketing and administration of some thyreostatic substances and of beta agonists in farm animals, repealing Directives 81/602/EEC, 88/846/EEC and 88/2999/EEC;

Directive 87/18/EEC on the harmonization of the laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of GLP and the verification of their application for tests on chemical substances;

Directive 88/320/EEC on the inspection and verification of Good Laboratory Practice (GLP);

Directive 78/25/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to the colouring matters which can be added to medicinal products, as amended by the Directive 81/464/EEC;

Council Regulation 1768/92/EC concerning the creation of a supplementary protection certificate for medicinal products

Directive 84/539/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to electro-medical equipment used in human or veterinary medicine

Council Regulation 2309/93/EEC laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing an European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA);

Directive 91/412/EEC laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for veterinary medicinal products;

Council Regulation 1085/2003/EC concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorization falling within the scope of the Council Regulation 2309/93/EC

Council Regulation 1084/2003/EC concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorization by the competent authority of a Member State;

Commission Regulation 540/95/EC laying down the arrangements for reporting suspected unexpected adverse reactions which are not serious whether arising in the Community or in a third country, to medicinal products for human and veterinary use authorized in accordance with the provisions of the Council Regulation 2309/93

Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products

Directive 2004/28/EC amending Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products

Regulation 2377/90 laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin, with the subsequent amendments

Directive 1993/41/EEC repealing Directive 87/22/EEC on the aproximation of national measures relating to the placing on the market of hight-technology products, particulary those derived from biotechnology

Regulation 1831/2003/EC on additives for use in animal nutrition

1.2. Legislația românească a medicamentului a.u.v.

1.2.1. Actualizarea legislației veterinare în Romania

Inițial s-a urmărit crearea noului cadru legislativ și implementarea noii legislații legată de Organizarea activitatii sanitare veterinare pe teritoriul României, în consonanță cu directivele europeane ale domeniului, care a fost reglementată prin:

Ordonanța de urgență nr. 88/2004 din 04/11/2004 pentru modificarea şi completarea Ordonanței Guvernului nr. 42/2004 privind organizarea activității sanitar-veterinare şi pentru siguranța alimentelor

Ordonanța nr. 42/2004 din 29/01/2004 privind organizarea activității veterinare

Legea nr. 215/2004 din 27/05/2004 pentru aprobarea Ordonanței Guvernului nr. 42/2004 privind organizarea activității veterinare

Ordonanța de urgență nr. 49/2006 din 28/06/2006 pentru modificarea şi completarea unor acte normative care reglementează identificarea şi înregistrarea ecvinelor şi constituirea unei baze de date pentru acestea

Legea nr. 127/2005 din 17/05/2005 privind aprobarea Ordonanței de urgență a Guvernului nr. 88/2004 pentru modificarea şi completarea Ordonanței Guvernului nr. 42/2004 privind organizarea activității sanitar-veterinare şi pentru siguranța alimentelor

Hotărârea nr. 130/2006 din 29/01/2006 privind organizarea şi funcționarea Autorității Naționale Sanitare Veterinare şi pentru Siguranța Alimentelor şi a unităților din subordinea acesteia.

1.2.2. Implementarea legislației specifice

În România legislația referitoare la produsele farmaceutice de uz veterinar este reglementată de Ordinul Nr. 101 /27.07.1999, completată cu Ordinul Nr. 174 /13.09.2000 şi Ordinul M.A.A. 356 /14.09.2001 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind limitele maxime stabilite pentru reziduuri de pesticide, reziduuri de medicamente de uz veterinar si pentru alți contaminanti in produsele de origine animala și a Normei sanitare veterinare privind producerea, prelucrarea, depozitarea, transportul, comercializarea şi utilizarea produselor farmaceutice veterinare şi a altor produse de uz veterinar.

Odata cu înființarea Comitetului pentru Produse Medicinale Veterinare, prin Ordinul nr. 1/2005 din 11/01/2005 (privind aprobarea Regulamentului de organizare şi funcționare a Comitetului pentru Produse Medicinale Veterinare), ca

organism de supraveghere a fabricării și comercializării medicamentelor, legislația din domeniul medicamentelor veterinare a fost mult dezvoltată și direcționată etapizat în principal spre implementarea la noi în țară a reglementărilor specifice ale U.E. care făceau referire la legislația referitoare la:

1. Unitățile farmaceutice veterinare, prin:

Ordinul nr. 731/2003 din 29/09/2003 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind activitatea Agenției Naționale Sanitare Veterinare în domeniul inspecției farmaceutice veterinare. Acesta a fost abrogat prin:

Ordinul 16/2008 din 27/02/2008 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind condițiile de organizare şi funcționare a unităților farmaceutice veterinare şi a unităților destinate comercializării animalelor de companie

Ordinul nr. 184/2006 din 14/08/2006 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind formularele de prescripție medicală cu regim special şi cu timbru sec pentru eliberarea produselor medicinale veterinare şi a normelor metodologice referitoare la utilizarea acestora

Ordinul nr. 185/2006 din 14/08/2006 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind condițiile de organizare şi funcționare a unităților farmaceutice veterinare

2. Autorizarea și Circulația Produselor Medicinale Veterinare, prin:

Ordinul nr. 4/2004 din 30/04/2004 pentru aprobarea Normei veterinare privind producerea, prelucrarea, depozitarea, transportul, comercializarea şi utilizarea produselor medicinale veterinare şi a altor produse de uz veterinar

Ordinul nr. 18/2005 din 01/02/2005 privind aprobarea Normei sanitare veterinare şi pentru siguranța alimentelor privind măsurile naționale referitoare la punerea pe piață a produselor medicinale de înaltă tehnologie, în special cele derivate din biotehnologie

Ordinul nr. 82/2004 din 29/09/2004 pentru modificarea şi completarea Ordinului preşedintelui Agenției Veterinare şi pentru Siguranța Alimentelor nr. 4/2004 pentru aprobarea Normei veterinare privind producerea, prelucrarea, depozitarea, transportul, comercializarea şi utilizarea produselor medicinale veterinare şi a altor produse de uz veterinar

Ordinul nr. 69/2005 din 04/08/2005 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind Codul produselor medicinale veterinare

Ordinul nr. 728/2003 din 29/09/2003 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind coloranții care pot fi adăugați pentru colorarea produselor medicinale veterinare

Ordinul nr. 1108/2003 din 23/12/2003 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind procedura de evaluare a cererilor pentru variații în termenii unei autorizații de punere pe piață, acordată în conformitate cu prevederile Normei sanitare veterinare privind procedurile naționale pentru autorizarea şi supravegherea produselor medicinale de uz veterinar

Ordinul nr. 1109/2003 din 23/12/2003 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare cu privire la examinarea variațiilor în termenii unei autorizații de comercializare pentru produsele medicinale veterinare, acordată de autoritatea veterinară a României

Ordinul nr. 1110/2003 din 23/12/2003 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind procedura națională pentru raportarea reacțiilor adverse neaşteptate, suspecte, ce nu sunt evaluate ca fiind grave, ale produselor medicinale veterinare autorizate oficial şi care apar pe teritoriul României

Ordinul nr. 199/2006 din 24/08/2006 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind interzicerea utilizării în creşterea animalelor de fermă a unor substanțe cu acțiune hormonală sau tireostatică şi a celor betaagoniste

Ordin nr. 207/2006 din 25/08/2006 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare referitoare la echipamentul electromedical utilizat în medicina veterinară. Acesta a fost abrogat de către abrogat de către:

Ordinul nr. 72 / 14.08.2008

Ordinul nr.187/2007 din 31/10/2007 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind Codul produselor medicinale veterinare

Ordinul nr. 78/2008 din 12/09/2008 pentru aprobarea Ghidului privind cadrul legal care reglementează importurile paralele de produse medicinale veterinare pentru care s-a acordat deja o autorizație de comercializare şi a Procedurii simplificate de obținere a autorizațiilor de comercializare pentru produse medicinale veterinare

De asemenea au fost implementate în legislație Reglementările U.E.:

Regulamentul Comisiei (CE) nr. 540/1995 din 10 martie 1995 de stabilire a dispozițiilor de comunicare a reacțiilor adverse neaşteptate suspectate care nu sunt grave, care apar fie în Comunitate, fie într-o țară terță, la medicamentele de uz uman sau veterinar autorizate în conformitate cu dispozițiile din Regulamentul Consiliului (CEE) nr. 2.309/1993

Regulamentul Comisiei (CE) nr. 1.084/2003 din 3 iunie privind examinarea modificării condițiilor unei autorizații de comercializare acordate pentru medicamentele de uz uman şi veterinar de o autoritate competentă a unui stat membru

Regulamentul Comisiei (CE) nr. 1.085/2003 din 3 iunie 2003 privind examinarea modificării condițiilor unei autorizații de comercializare acordate pentru medicamentele de uz uman şi veterinar care face parte din domeniul de aplicare al Regulamentului Consiliului (CEE) nr. 2.309/1993

Regulamentul Consiliului (CEE) nr. 1.768/1992 din 18 iunie 1992 privind crearea unui certificat suplimentar de protecție pentru medicamente

3. Buna Practica de Laborator - GLP prin:

Hotărârea nr. 63/2002 din 24/01/2002 privind aprobarea Principiilor de bună practică de laborator, precum şi inspecția şi verificarea respectării acestora în cazul testărilor efectuate asupra substanțelor chimice

Hotărârea nr. 266/2006 din 22/02/2006 pentru modificarea şi completarea Hotărârii Guvernului nr. 63/2002 privind aprobarea Principiilor de bună practică de laborator, precum şi inspecția şi verificarea respectării acestora în cazul testărilor efectuate asupra substanțelor chimice

Ordinul nr. 455/2006 din 06/07/2006 pentru aprobarea Procedurilor privind efectuarea inspecțiilor instalațiilor de testare şi verificarea studiilor în vederea respectării principiilor de bună practică de laborator

Hotărârea nr. 448/2006 din 22/02/2006 pentru modificarea şi completarea Hotărârii Guvernului nr. 63/2002 privind aprobarea Principiilor de bună practică de laborator, precum şi inspecția şi verificarea respectării acestora în cazul testărilor efectuate asupra substanțelor chimice

4. Buna Practica de Fabricatie - GMP prin:

Ordinul nr. 1107/2003 din 23/12/2003 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind stabilirea principiilor şi liniilor directoare referitoare la buna practică de fabricație pentru produsele medicinale de uz veterinar

5. Furaje medicamentate, prin:

Ordinul nr. 476/2001 din 05/12/2001 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind condițiile pentru prepararea, comercializarea şi folosirea furajelor medicamentate pe teritoriul României

Ordinul nr. 197/2006 din 23/08/2006 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare ce stabileşte condițiile care reglementează prepararea, punerea pe piață şi utilizarea furajelor medicamentate în Comunitate

6. Determinarea reziduurilor (LMR) de medicamente, prin:

Ordinul nr. 82/2005 din 29/08/2005 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind măsurile de supraveghere şi control al unor substanțe şi al reziduurilor acestora la animalele vii şi la produsele lor, precum şi al reziduurilor de medicamente de uz veterinar în produsele de origine animală

Ordinul nr. 14/2006 din 27/01/2006 privind modificarea şi completarea Ordinului preşedintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare şi pentru Siguranța Alimentelor nr. 82/2005 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind măsurile de supraveghere şi control al unor substanțe şi al reziduurilor acestora la animalele vii şi la produsele lor, precum şi al reziduurilor de medicamente de uz veterinar în produsele de origine animală

7. Aditivi medicamentoşi prin:

Ordinul nr. 196/2006 din 23/08/2006 privind aprobarea Normei sanitare veterinare şi pentru siguranța alimentelor de implementare a reglementărilor pentru aditivii utilizați în nutriția animalelor

și :

Regulamentul Consiliului nr. 2377/90/CE (cu amendamentele şi completările ulterioare) referitoare la limitele admise pentru reziduurile de medicamente,

8. Produsele biocide

Hotărârea nr. 956/2005 din 18/08/2005 privind plasarea pe piață a produselor biocide

Ordinul nr. 114/2005 din 08/11/2005 pentru aprobarea componenței Comisiei Naționale pentru Produse Biocide şi a regulamentului de organizare şi funcționare a acesteia

Ordinul nr. 132/2006 din 20/06/2006 pentru modificarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății, al ministrului mediului şi gospodăririi apelor şi al preşedintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare şi pentru Siguranța Alimentelor nr. 1.182/1.277/114/2005 pentru aprobarea componenței Comisiei Naționale pentru Produse Biocide şi a Regulamentului de organizare şi funcționare a acesteia

Ordinul nr. 1173/2005 din 02/11/2005 pentru modificarea şi completarea anexelor nr. 1 şi 3 la Hotărârea Guvernului nr. 956/2005 privind plasarea pe piață a produselor biocide

Hotărârea 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 Dar și legislație conexă la legislația specifică a medicamentului, ca de exemplu:

Legea nr. 581/2004 din 14/12/2004 privind certificatul suplimentar de protecție pentru medicamente şi produse de uz fitosanitar

Ordinul nr. 729/2003 din 29/09/2003 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind crearea unui certificat de protecție suplimentar pentru produsele medicinale veterinare.

1.2.3. Definițiile adoptate în Romania

a). Produse farmaceutice de uz veterinar:

Medicamente şi alte produse de uz veterinar preparate în industrie sau farmacie după o formulă rețetă care se administrează în scop profilactic sau terapeutic.

1. Medicamente de uz veterinar: orice substanță sau amestec de substanțe chimice ori produse de origine vegetală sau animală destinate combaterii bolilor la animale, apărării sănătății şi refacerii funcțiilor deficitare ale organismului animal.

2. Imunomodulatori: preparate medicamentoase utilizate în scopul modulării răspunsului imun prin: stimulare, supresie, restaurare, compensare, etc., acționând prin inducerea capacității de reacție a efectorilor imunității, în scopul creşterii posibilităților de apărare specifică sau nespecifică a organismului.

3. Produse fitofarmaceutice: plante medicinale, simple sau în asociere, ceaiuri sub formă de doze unitare, comprimate din pulberi vegetale.

4. Produse radiofarmaceutice: substanțe de contrast şi elemente chimice marcate radioactiv.

5. Concentrate vitaminice: substanțe organice naturale, sintetizate de plante sau de animale, ce se administrează în hipo şi avitaminoze, capabile să corecteze specific tulburările metabolice şi să amelioreze simptomele bolilor carențiale.

6. Produse stomatologice de uz veterinar: substanțe chimice cu acțiune antiseptică şi/sau detartrantă la nivelul cavității bucale, respectiv a danturii.

7. Produse biologice de uz veterinar: vaccinuri, seruri terapeutice, reagenți, seturi de diagnostic şi altele, utilizate în medicina veterinară în scopul inducerii unei imunități active sau pasive, precum şi cele utilizate în scop de diagnostic.

8. Medii de cultură: reprezintă suporturile nutritive stabile care permit dezvoltarea şi studierea unor microorganisme în afara condițiilor naturale de viață.

9. Forma farmaceutică: formă finită sub care se prezintă produsul de uz veterinar (comprimate, drajeuri, capsule, fiole, unguente, soluții, bujiuri, pesarii, supozitoare, pulberi, emulsii, boluri, pilule, ovule, ceaiuri, paste, linimente, oficinale şi magistrale).

10. Preparat galenic: tincturile, extractele, apele aromatice, licorile şi unele săpunuri.

b) Alte produse de uz veterinar

1. Antiseptice şi dezinfectante: substanțe sau produse chimice care au acțiune distructivă sau neutralizantă asupra germenilor infecțioşi.

2. Insecticide: substanțe chimice cu efect de distrugere a insectelor dăunătoare şi combaterea ectoparaziților la animale.

3. Raticide sau deratizante: substanțe chimice anorganice, vegetale sau de sinteză cu acțiune toxică lentă sau rapidă, folosite în scopul distrugerii rozătoarelor dăunătoare.

4. Produse cosmetice de uz veterinar: şampoane, săpunuri, spray-uri şi alte produse igenico-cosmetice.

5. Repelenți: substanțe respingătoare pt. insecte, conferind suprafețelor pe care sunt aplicate o protecție temporară față de atacul insectelor.

6. Aditivi furajeri: ingredienți chimici, naturali sau artificiali care se adaugă în anumite proporții în nutrețurile combinate, cu scopul de a satisface unele cerințe privind stimularea ritmului de creştere a producției animaliere, diminuarea consumului specific, profilaxia şi combaterea unor boli, corectarea gustului şi mirosului, exceptând biostimulatorii, tranchilizantele, substanțele hormonale şi alte asemenea produse.

7. Hrană concentrată pentru animale: concentrat proteino-vitamino-mineral sub formă uscată sau conserve utilizate în hrana animalelor

8. Produse parafarmaceutice: articole țesute şi/sau nețesute, din fibre naturale şi/sau sintetice (vată, tifon, feşe, comprese) dispozitive biomedicale, ambalaje din sticlă/plastic pentru medicamente şi produse biologice, instrumentar şi aparatură de uz veterinar, mănuşi, zgărzi şi altele.

c). Documente oficiale necesare comercializării în România

1. Certificatul de înregistrare: este actul emis de Ministerul Agriculturii şi Alimentației prin Autoritatea Națională Sanitară Veterinară şi pentru Siguranța Alimentelor, potrivit concluziilor Comisiei pentru avizarea, testarea, înregistrarea şi supravegherea produselor farmaceutice veterinare şi a altor produse de uz veterinar (pe scurt Comisia pentru Avizarea Medicamentului Veterinar).

Certificatul de înregistrare permite circulația, comercializarea şi utilizarea produselor de uz veterinar indigene şi din import in conformitate cu reglementările în vigoare.

2. Autorizația de fabricație: este actul emis de Ministerul Agriculturii şi Alimentației prin Autoritatea Națională Sanitară Veterinară şi pentru Siguranța Alimentelor pentru unitățile de producție abilitate în activitatea de fabricație, a produselor farmaceutice şi a altor produse de uz veterinar.

Autorizația de fabricație este însoțită în mod obligatoriu de Certificatul de înregistrare în cazul produselor de uz veterinar din producția indigenă.

3. Avizul sanitar veterinar este actul emis de Ministerul Agriculturii şi Alimentației prin Autoritatea Națională Sanitară Veterinară şi pentru Siguranța Alimentelor pentru produse de uz veterinar, care nu se supun certificării în vederea utilizării acestora în practica medicală veterinară.

4. Acordul sanitar veterinar de import este documentul emis de Ministerul Agriculturii şi Alimentației prin Autoritatea Națională Sanitară Veterinară şi pentru Siguranța Alimentelor, în baza certificatului de abilitare, pentru produse farmaceutice veterinare şi alte produse de uz veterinar din import.

5. Autorizația de comercializare: este actul emis de agenția centrală sau locală veterinară, agenților economici care sunt autorizați să comercializeze produse farmaceutice veterinare şi alte produse de uz veterinar, (vezi Anexa I).

1.2.4. Certificarea, autorizarea şi avizarea medicamentelor a.u.v.

Conform legislației românești în vigoare Ministerul Agriculturii şi Alimentației prin Autoritatea Națională Sanitară Veterinară şi pentru Siguranța Alimentelor, organizează şi coordonează întreaga activitate sanitar veterinară, inclusiv aceea de control a medicamentelor şi produselor biologice necesare pentru depistarea, prevenirea şi combaterea bolilor la animale, aprobă introducerea în practica medicală veterinară a produselor biologice, medicamentelor, dezinfectantelor, insecticidelor, raticidelor şi a altor produse de uz veterinar noi, fabricate în țară sau din import, asigură omologarea şi controlul de stat al acestora.

Este interzisă deținerea, manipularea sau utilizarea în orice scop a tulpinilor microbiene (tulpini bacteriene, virale, de referință sau vaccinale, linii celulare, etc.), fără autorizarea Ministerul Agriculturii şi Alimentației prin Autoritatea Națională Sanitară Veterinară şi pentru Siguranța Alimentelor.

Activitatea de control de stat a produselor de uz veterinar se realizează de Ministerul Agriculturii şi Alimentației prin Institutul pentru Controlul Produselor Biologice şi Medicamentelor de uz veterinar (ICPBMV).

Produsele biologice (vaccinuri, seruri terapeutice, reagenți, seturi de diagnostic), medicamentele, premixurile medicamentate, aditivi furajeri, concentratele proteice şi vitamino-minerale, dezinfectantele, raticidele, insecticidele, repelenții, şampoanele antibacteriene şi antiparazitare, produsele fitofarmaceutice, radiofarmaceutice, stomatologice, se supun procedurii de înregistrare.

Vitaminele furajere, mediile de cultură, premixurile cu excepția celor medicamentate, produsele cosmetice de uz veterinar, reactivii, substanțe inoculante pentru conservarea furajelor cu excepția celor care conțin tulpini microbiene, antioxidanții, concentratele lipido-proteino-minerale şi alte asemenea produse fac obiectul avizării.

1.2.5. Metodologia introducerii noilor medicamente în terapeutică

Legislația în vigoare prevede reglementări asupra metodologiei, etapelor cercetării, autorizarea fabricației şi înregistrarea produselor şi medicamentelor.

Astfel se vor parcurge etapele:

Autorizarea

Este actul prin care se acordă unităților producătoare dreptul de a fabrica medicamente.

Înregistrarea

Este operația pe baza căreia se emite actul prin care se permite deținerea şi eliberarea de către farmacii şi depozite, precum şi uzul de către medici a unui medicament fabricat în țară sau din import.

Cererea de autorizare şi / sau înregistrarea unui medicament

Se adresează Comisiei pentru Avizarea şi Înregistrarea Medicamentului Veterinar de către instituția sau persoana responsabilă de introducerea în circuitul terapeutic (fabricant, producător, cumpărător, comisionar).

Aceasta va cuprinde: numele şi adresa solicitantului; numele producătorului şi numărul autorizației sale; denumirea medicală a medicamentului precum şi D.C.I.; forma farmaceutică; compoziția completă; formula chimică a substanței active; excipienții; proprietățile produsului şi clasificarea terapeutică; indicațiile terapeutice, dozele, mod de utilizare, căi de administrare, efectele adverse,

contraindicații, precauții, interacțiuni; ambalaje; etichetă; termen de valabilitate; conservare şi nu în ultimul rând la produsele importate - înregistrarea în străinătate (țara, nr. autorizației).

La cerere se va anexează obligatoriu și dosarele medicamentului farmaceutic, farmacologic preclinic, toxicologic preclinic şi clinic după instrucțiunile EMEA. De asemenea, se mai anexează: prospectul de ambalaj cu descrierea şi prezentarea ambalajelor şi etichetelor; probe pentru analize de laborator; proiectul Standardului tehnic de ramură pentru produsele indigene; copia de înregistrare din țara de origine (pentru medicamentele care urmează metodologia de înregistrare în România); chitanțele pentru plata taxelor de înregistrare.

În cazul unor produse noi, în cazul în care experimentele farmacologice clinice au avut rezultate pozitive Comisia Medicamentului acordă avizul terapeutic, care se comunică în scris producătorilor.

Aceştia vor prezenta comisiei probe din seria cu şarja zero (0) alături de proiectul de prospect şi cel de normă internă.

Probele vor fi primite de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice şi Medicamentelor de Uz Veterinar (ICPBMUV), care va definitiva proiectul de normă internă alături de producător şi cel care a făcut cererea de autorizare şi/sau înregistrare.

În cazul unor rezultate favorabile şi redactării normei interne într-o formă finală, Comisia pentru Avizarea şi Înregistrarea Medicamentului Veterinar va elibera avizul de fabricaţie şi înregistrare.

În cazul când se doreşte introducerea în terapeutică a unor medicamente străine (cunoscute şi înregistrate în țara de origine), ICPBMUV are obligația de-a solicita firmelor străine documentațiile pentru produsele noi ale acestora.

Comisiei pentru Avizarea şi Înregistrarea Medicamentului Veterinar este anunțată în legătură cu documentațiile primite de ICPBMUV şi îşi rezervă dreptul de a acorda avizul doar acelor produse care prezintă interes pentru România.

Pentru medicamentele avizate, ICPBMUV are obligația de a solicita firmelor străine mostrele necesare pentru testări de laborator şi experimentale clinice.

Experimentele clinice pot fi efectuate şi de către laboratoarele sau clinicile veterinare ale facultăților de profil la cererea producătorului sau proprietarului.

În cazul existenței unui produs în mai multe forme farmaceutice, pentru fiecare formă se va elibera separat un certificat de înregistrare separat. în aceeaşi categorie se înscriu şi produsele având o compoziție identică realizate de mai multe firme, certificatele de înregistrare fiind eliberate separat pentru fiecare firmă.

În toate cazurile autorizația de fabricare şi certificatul de înregistrare se va emite de către Autoritatea Națională Sanitară Veterinară şi pentru Siguranța Alimentelor pe baza documentației întocmite de către Comisiei pentru Avizarea şi Înregistrarea Medicamentului Veterinar în virtutea avizului de fabricaţie şi înregistrare acordat.

Condiții prohibitive:

Autoritatea Națională poate anula un certificat de înregistrare şi radia înregistrarea când medicamentul în cauză are o eficacitate necorespunzătoare, nu corespunde parametrilor de calitate sau prezintă multipli factori de risc, la apariția de reacții adverse necunoscute grave, când medicamentul respectiv este depăşit de progresele terapeutice contemporane sau când producătorul solicită oprirea fabricației medicamentului.

Reguli le de buna practică de fabricație

Legea prevede că: Produsele de uz veterinar se fabrică numai în unități specializate şi după procedee tehnice aprobate de către Ministerul Agriculturii şi Alimentației prin Autoritatea Națională Sanitară Veterinară şi pentru Siguranța Alimentelor.

Unitățile care produc şi prelucrează produse farmaceutice veterinare şi alte produse de uz veterinar sunt obligate să dețină Autorizația Sanitară Veterinară de funcționare, în care să se precizeze obiectul şi profilul de activitate conform reglementărilor în vigoare.

Unitățile producătoare autorizate trebuie să respecte Regulile de bună practică de fabricație sau: Good Manufacturing Practices - GMP şi reglementările sanitare veterinare în vigoare.

În funcție de stadiul de implementare a regulilor de bună practică de fabricație (echivalent GMP) se stabilesc următoarele:

1) În termen de un an de la date intrării în vigoare a prezentului ordin, vor fi inspectate toate unitățile de producție pentru produsele farmaceutice şi a altor produse de uz veterinar în vederea stabilirii stadiului de implementare a Regulilor de bună practică de fabricație (GMP) şi a termenului în care aceste unități urmează să îndeplinească toate aceste reguli.

2) Pentru unitățile în care producția se desfăţoară în conformitate cu Regulile de bună practică de fabricație, Autorizația Sanitară Veterinară de funcționare se avizează anual conform reglementărilor în vigoare.

Certificatul are valabilitate 5 ani de la data emiterii şi nu condiționează importul pentru alte produse străine cu condiția nemodificării compoziției sau calității produsului medicamentos.

Legislația actuală prevede de asemenea reglementări privind supravegherea medicamentelor pe tot parcursul utilizării lor terapeutice.

În acest context Comisiei pentru Avizarea şi Înregistrarea Medicamentului Veterinar este însărcinată cu analiza eficienței şi calitatea tuturor preparatelor farmaceutice, colectând din toate sursele disponibile date despre interacțiuni, intoxicații, reacții adverse sau alte observații privind medicamentele.

3) Unitățile producătoare de produse farmaceutice veterinare şi de alte produse de uz veterinar autorizate, trebuie să îşi organizeze laboratoare de

control propii în termen de un an de la primirea autorizației sanitare veterinare de funcționare.

Unitățile producătoare autorizate sanitar veterinar pentru fabricarea de produse de uz veterinar au obligația să respecte reglementările legale referitoare la procedura de fabricație, depozitare şi circulație a produselor de uz veterinar.

Toate loturile de materii prime din producția indigenă sau import, precum şi monstrele de produse de uz veterinar primite în vederea înregistrării în România, se supun controlului de laborator la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice şi Medicamentelor de uz Veterinar (ICPBMV).

Conduita de supraveghere şi control a unităților care produc, depozitează, comercializează şi utilizează produse de uz veterinar, se execută conform Programului de acțiuni strategice de supraveghere, profilaxie şi combatere a bolilor la animale, de prevenire a transmiterii de boli de la animale la om şi protecția mediului.

Unitățile producătoare autorizate pentru producerea şi comercializarea produselor farmaceutice şi a altor produse de uz veterinar au obligația să elibereze aceste produse numai persoanelor fizice sau juridice autorizate potrivit legii.

Unitățile care depozitează şi comercializează produse farmaceutice şi alte produse de uz veterinar, precum şi unitățile care asigură asistență veterinară sanitară, autorizată sanitar veterinar, conform reglementărilor în vigoare, trebuie să respecte Regulile de bună practică farmaceutică, care constau în:

1) Asigurarea unei asistențe corespunzătoare privind aprovizionarea unităților farmaceutice cu medicamente şi alte produse de uz veterinar, precum şi pentru întreaga gamă de servicii pe care medicul veterinar trebuie să o pună în slujba crescătorilor de animale.

2) Medicul veterinar, prin pregătirea sa este specialist şi cu atribuții de farmacist veterinar.

3) Medicul veterinar este specialistul autorizat al unității farmaceutice veterinare căruia îi revine toată responsabilitatea privind utilizarea produselor de uz veterinar: medicamente, biopreparate, raticide, insecticide, dezinfectante şi alte produse de uz veterinar care fac obiectul acestei activități.

4) Pentru îndeplinirea îndatoririlor, medicul veterinar este obligat să îşi înşuşească şi să respecte Codul de deontologie medicală veterinară.

5) Medicul veterinar liber profesionist este un specialist cu opțiuni decizionale, care trebuie să stabilească mijlocul şi schema de tratament în cazul asocierilor de tratamente şi să aibă în vedere prevenirea riscului accidentelor medicamentoase la animale şi securitatea consumatorului.

6) Medicul veterinar cu atribuțiuni de farmacist este obligat să fie la curent cu noutățile terapeutice pe plan național şi internațional şi să cunoască legislația sanitar veterinară, care se referă la activitatea farmaceutică de aprovizionare, transport, depozitare şi comercializare a produselor de uz veterinar.

7) Medicul veterinar răspunde de toată activitatea farmaciei veterinare în ansamblul ei.

8) Unitatea de desfacere a produselor de uz veterinar trebuie să deţină un exemplar din Farmacopeea Română în vigoare, Nomenclatorul medicamentelor veterinare indigene şi a celor înregistrate în România.

9) În farmaciile veterinare au dreptul să prepare şi să elibereze produse farmaceutice şi alte produse de uz veterinar, numai medicii veterinari.

10) Substanţele active folosite se vor aproviziona de la producători autorizaţi şi însoţite de buletine de analiză emise de unităţi autorizate.

11) Produsele de uz veterinar indigene şi din import pot fi folosite în practica medicală veterinară numai dacă sunt înscrise în Registrul naţional al produselor farmaceutice veterinare şi a altor produse de uz veterinar înregistrate în România de la Autoritatea Naţională Sanitară Veterinară şi pentru Siguranţa Alimentelor din cadrul Ministerului Agriculturii şi Alimentaţiei, potrivit reglementărilor legale în vigoare.

12) Condiţiile de aprovizionare, transport, conservare, depozitare şi comercializare a produselor de uz veterinar, inclusiv a produselor toxice şi stupefiante trebuie să corespundă legislaţiei în vigoare pentru fiecare produs.

13) Unităţile farmaceutice cu profil veterinar vor respecta normele privind recepţia, aprovizionarea, respectarea termenului de valabilitate şi urmărirea calităţii acestora pe perioada valabilităţii produselor farmaceutice şi a altor produse de uz veterinar. Unităţile farmaceutice veterinare vor respecta normele legale şi actele specifice acestei activităţi. Evidenţa preparatelor magistrale şi galenice se va ţine într-un registru, iar eliberarea în ambalaje a acestora trebuie să le asigure conservarea corespunzătoare, etichetarea lor cu date privind farmacie care le-a elaborat,

14) Numărul de înregistrare, modul de administrare şi semnătura preparatorului. Etichetele pentru produsele înregistrate vor fi de culori diferite conform Farmacopeei Române.

15) În spaţiile farmaciei veterinare unde se efectuează prepararea unor formule magistrale de medicamente veterinare sau se execută operaţinui intermediare acestora are acces numai personal de specialitate, angajat al farmaciei respective.

16) Eliberarea produselor farmaceutice veterinare din grupele: antibiotice, chimioterapice, sulfamide, antihelmintice, antiparazitare externe, desensibilizante, antidiareice, hemostatice, analeptice cardiorespiratorii, hormoni, raticide se va face pe bază de reţetă şi/sau direct medicilor veterinari liber profesionişti atestaţi în condiţiile legii.

17) Produsele biologice de uz veterinar, vor circula în exclusivitate prin depozite de produse de uz vete-rinar şi dispensare sanitare veterinare.

18) Eliberarea medicamentelor prevăzută la Venena şi unele produse de la Separanda se face pe bază de reţetă cu timbru sec în conformitate cu prevederile Farmacopeei Române în vigoare, conform Anexei I, precum şi a celor din grupele:

narcotice, analgezice, neuroleptice, parasimpatico-mimetice, parasimpaticolitice, simpaticomimetice, simpaticolitice.

19) Medicul veterinar este obligat să țină evidența actelor care atestă calitatea şi valabilitatea produselor de uz veterinar.

20) Înregistrarea, deținerea, difuzarea, utilizarea şi evidența produselor toxice şi stupefiantelor folosite în practica medicală veterinară se face cu respectarea reglementărilor legale.

21) Achiziționarea, depozitarea şi livrarea produselor de uz veterinar folosite în practica medical veterinară poate fi efectuată numai de unitățile autorizate, în ambalaje originale.

22) Prin rețeaua de unități medicale veterinare specializate, se pot comercializa şi produse de tehnică medicală, dietetice, igieno-cosmetice, plante medicinale şi alte produse auxiliare care sunt compatibile.

23) Inspectorii cu atribuții de poliție sanitară veterinară în controlul de stat al produselor de uz veterinar controlează aplicarea şi respectarea: regulilor de bună practică de fabricație în unitățile de producție; reguli de bună practică farmaceutică în unitățile de depozitare, comercializarea şi utilizarea produselor farmaceutice şi a altor produse de uz veterinar.

24) În toate unitățile de producție, depozitare şi comercializare, produsele necorespunzătoare vor fi nominalizate şi denaturate conform actului sanitar de rebut, procesului verbal de confiscare şi a procesului verbal de degradare,care fac parte din prezentul ordin.

25) În situațiile în care se impune prelevarea de probe aceasta se face în baza procesului verbal de prelevare. (vezi Anexe).

Nerespectarea legislației în vigoare se sancționează administrativ, contravențional sau penal, după caz, conform legislației în vigoare.

Anexa I

ROMÂNIA
MINISTERUL AGRICULTURII ŞI ALIMENTAŢIEI
AGENŢIA NAŢIONALĂ SANITARĂ VETERINARĂ

Bd. Carol I nr.24 - sector 3 - Bucureşti

Nr...

Data...

AUTORIZAŢIE DE COMERCIALIZARE

produse de uz veterinar

In baza certificatului de înregistrare nr... .....din ..... se autorizează comercializarea în România a produsului ...

Forma de prezentare...

Compoziție...

produs de firma... .... conform autorizației nr... .....din...

Distribuitori autorizați:

Firma...

Adresa...

Telefon... ....fax...

Reprezentant oficial...

Se autorizează comercializarea produsului în condițiile respectării legislației în vigoare privind producerea, prelucrarea, depozitarea, transportul şi desfacerea produselor farmaceutice veterinare.

Nerespectarea condițiilor care au stat la baza emiterii prezentei autorizații, atrage după sine anularea acesteia.

DIRECTOR GENERAL

(Semnătura)

Anexa II

VIZAT,

AUTORITATEA
SANITARĂ VETERINARĂ

ACT SANITAR VETERINAR DE REBUT

Nr.....din...

Produs...

Producător...

Cantitatea...

Proprietar...

Adresa...

Motivul rebutului şi degradării...

Măsuri privind degradarea...

Nerespectarea măsurilor dispuse atrage, după caz, sancționarea contravențională, conform reglementărilor în vigoare.

Medic veterinar autorizat

L.S.Semnătura şi parafa

Luat la cunoştință

Proprietar
Semnătura

Anexa III

MINISTERUL AGRICULTURII ŞI ALIMENTAȚIEI
AGENȚIA NAȚIONALĂ SANITARĂ VETERINARĂ
DSVJ/ INSTITUTUL

Proces verbal

de confiscare a produselor de uz veterinar
Încheiat la data de ...

Subsemnatul Dr... ..... .,în calitate de inspector al Poliției Sanitar Veterinare, posesor al legitimației nr... ..... din cadrul..... ....., în urma controlului efectuat în unitatea... .....localitatea... ....nr... .jud..... ...telefon... .....fax..... .., am constatat următoarele:

1. Produsul (e)...
2. Valabilitatea...
3. Seria de fabricație, lotul...
4. Producătorul (adresa completă)...
5.Firma distribuitoare...
6. Mod de ambalare...
7. Cantitatea confiscată...
8. Motivul confiscării...

Nerespectarea măsurilor dispuse atrage după sine sancționarea contravențională în conformitate cu dispozițiile în vigoare.

INSPECTOR
POLIȚIA SANITAR VETERINARĂ

REPREZENTANT UNITATE

L.S. (semnătura şi parafa)

(semnătura)

Anexa IV

VIZAT,

AUTORITATEA
SANITARĂ VETERINARĂ

PROCES VERBAL DE DEGRADARE

Încheiat astăzi...

Produsul...

Producătorul...

Data fabricaţiei...

Seria de producţie...

Cantitatea produsă...

Cantitatea rebutată...

Buletin de analiză...

Cauza rebutului...

Modul de degradare...

Subsemnaţii reprezentând Comisia tehnică pentru supravegherea degradării în urma rebutului produsului de uz veterinar înscris mai sus, am procedat la distrugerea acestuia, drept pentru care am încheiat prezentul proces verbal.

INSPECTOR
POLIŢIA SANITAR VETERINARĂ

Comisia tehnică
1 ...
2 ...
3 ...

L.S. (semnătura şi parafa)

(nume, prenume, funcţia, semnătura)

Anexa V

VIZAT,

AUTORITATEA
SANITARĂ VETERINARĂ

PROCES VERBAL DE PRELEVARE PROBE
Încheiat astăzi...

Unitatea...

Produsul...

Producătorul...

Data fabricaţiei...

Seria de producţie...

Cantitatea prelevată...

Motivul prelevării...

Medic veterinar autorizat
LS.Semnătura şi parafa

Proprietar
Semnătura

1.3. Farmacia veterinară - condiții legale

Datorită specificului său de activitate, medicul veterinar practician este nevoit să performeze și în activitatea de farmacist veterinar fiind pus în situația de a-şi prepara și / sau de a folosi produse medicinale a.u.v. pentru utilizare în terapia animalelor bolnave.

Medicul veterinar prin pregătirea sa, în cei șase ani, beneficiază de acele discipline (biologie celulară, histologie, botanică medicală, biofizică, biochimie, farmacologie, toxicologie, farmacie, legislație și marketingul produselor medicinale de uz veterinar etc.) care îi asigură pe deplin necesarul de cunoștiințe pentru comercializarea medicamentului veterinar.

În contradicție, Legea nr. 266/2008 a farmaciei, publicată in M.O., Partea I nr. 765 din 13/11/2008 include dreptul de vânzare a medicamentelor veterinare de către farmacistul uman.

Aceasta deși în curiculla scolară a facultăților de farmacie, nu există incluse cursuri de patologie veterinară, farmacologie și terapeutică veterinară care să aducă informația necesară ESENȚIALĂ despre aspectele total diferite de om ale Bolilor, metabolismului și tratamentelor la animale și deci lipsa de calificare în acest sens a farmaciștilor care nu au competența de a recomanda un tratament la animale!

1.3.1. Categoriile de unități farmaceutice veterinare

În accepțiunea legislației UE în domeniu, unitățile farmaceutice veterinare sunt de mai multe categorii după cum urmează:

a. Farmacie veterinară

Este unitatea unde pe baza ordonanței medicale se prepară formule medicamentoase şi se asigură asistența veterinară cu specialități farmaceutice autorizate: condiționări medicamentoase de uz veterinar, produse de igienă, cosmetice, produse naturiste veterinare, substanțe active, hrană pentru animale, suplimente nutritive şi alte produse de uz veterinar şi instrumentar veterinar.

Produsele medicinale veterinare pot fi eliberate de orice farmacie veterinara autorizata de autoritatea competenta, conform actelor normative in vigoare. Farmaciile veterinare elibereaza, pe baza de prescriptie medicala, numai acele produse medicinale veterinare care sunt autorizate de Institutul pentru Controlul Produselor Biologice si Medicamentelor de Uz Veterinar (ICPBMUV)

pentru a fi comercializate in Romania. Ultimul act care consfințește organizarea și funcționarea unităților farmaceutice veterinare este Ordinul ANSVCA nr. 16/2008:

Ordin nr. 16/2008
din 27/02/2008

pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind condițiile de organizare şi funcționare a unităților farmaceutice veterinare şi a unităților destinate comercializării animalelor de companie

Publicat in MOF nr. 176 - 07/03/2008 Publicat in Monitorul Oficial, Partea I nr. 176 din 07/03/2008

Actul a intrat in vigoare la data de 07 martie 2008

Văzând Referatul de aprobare nr. 71.870 din 12 noiembrie 2007, întocmit de Direcția de control şi coordonare a activității farmaceutice veterinare din cadrul Autorității Naționale Sanitare Veterinare şi pentru Siguranța Alimentelor,având în vedere prevederile art. 10 lit. b) din Ordonanța Guvernului nr. 42/2004 privind organizarea activității sanitar-veterinare şi pentru siguranța alimentelor, aprobată cu modificări şi completări prin Legea nr. 215/2004, cu modificările şi completările ulterioare, în temeiul art. 3 alin. (3) şi al art. 4 alin. (3) din Hotărârea Guvernului nr. 130/2006 privind organizarea şi funcționarea Autorității Naționale Sanitare Veterinare şi pentru Siguranța Alimentelor şi a unităților din subordinea acesteia, cu modificările şi completările ulterioare, preşedintele Autorității Naționale Sanitare Veterinare şi pentru Siguranța Alimentelor emite următorul ordin:

Art. 1. - Se aprobă Norma sanitară veterinară privind condițiile de organizare şi funcționare a unităților farmaceutice veterinare şi a unităților destinate comercializării animalelor de companie, prevăzută în anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 2. - Autoritatea Națională Sanitară Veterinară şi pentru Siguranța Alimentelor, prin Direcția de control şi coordonare a activității farmaceutice veterinare, direcțiile sanitar-veterinare şi pentru siguranța alimentelor județene, respectiv a municipiului Bucureşti, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice şi Medicamentelor de Uz Veterinar şi Colegiul Medicilor Veterinari vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

Art. 3. - Prezentul ordin va fi publicat în Monitorul Oficial al României, P. I.

Art. 4. - La data intrării în vigoare a prezentului ordin se abrogă Ordinul ministrului agriculturii, pădurilor, apelor şi mediului nr. 731/2003 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind activitatea Agenției Naționale Sanitare Veterinare în domeniul inspecției farmaceutice veterinare, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 749 din 27 octombrie 2003, şi Ordinul preşedintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare şi pentru Siguranța Alimentelor nr. 185/2006 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind condițiile de organizare şi funcționare a unităților farmaceutice veterinare, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 713 din 21 august 2006.

Preşedintele Autorităţii Naţionale Sanitare Veterinare şi pentru Siguranţa Alimentelor,

Radu Roatiş Cheţan

Bucureşti, 27 februarie 2008.

Conform Ordinului ANSVSA 185/2006, personalul farmaciei va fi angajat pe bază de contract de muncă, va fi compus din:

- medic veterinar,
- personal cu pregătire de specialitate corespunzătoare,
- personal administrativ

Organizarea şi funcţionarea unităţilor farmaceutice veterinare, a care comercializează produse de uz veterinar, hrană pentru animale de companie, produse cosmetice şi echipament veterinar trebuie să respecte reglementările în vigoare şi să funcţioneze după autorizare.

Ele trebuie să-şi desfăşoare activităţile pe baza autorizaţiei sanitară veterinară de funcţionare este eliberată unităţilor, numai dacă sunt respectate prevederile sanitare veterinare.

Toate condiţiile sunt reglementate prin Ordinul ANSVSA nr. 185 din 21 august 2006 pe baza prevederilor art. 10 lit. b) din Ordonanţa Guvernului 42/2004 privind organizarea activităţii sanitar - veterinare şi pentru siguranţa alimentelor, aprobată cu modificări prin Legea 215/2004 şi în temeiul art. 3 alin. (3) şi al art. 4 alin. (3) din Hotărârea Guvernului nr. 130/2006, privind organizarea şi funcţionarea Autorităţii Naţionale Sanitare Veterinare şi pentru Siguranţa Alimentelor.

Autoritatea Naţională Sanitară Veterinară şi pentru Siguranţa Alimentelor, prin Direcţia de control şi coordonare a activităţii farmaceutice veterinare, controleaza modul de aplicare şi respectare a dispozitiilor prezentei norme sanitare veterinare, precum şi a regulilor de bună practică farmaceutică şi de distribuţie şi, după caz, propune măsuri de sancţionare, conform legislaţiei în vigoare.

În farmaciile veterinare este interzisă comercializarea produselor biologice de uz veterinar. Eliberarea medicamentelor se poate face cu amănuntul dar este interzisă divizarea lor sau autoservirea.

În afara reţelei de farmacii veterinare individuale se mai pot organiza şi farmacii ale clinicilor şi spitalelor veterinare mari. Conform legislaţiei, medicii veterinari mai au dreptul şi pot înfiinţa şi unităţi mai mici denumite:

b. Punctul farmaceutic veterinar

Punctul farmaceutic veterinar este unitatea farmaceutică veterinară, aprobată sanitar-veterinar, care are ca obiect de activitate comercializarea produselor medicinale de uz veterinar care se elibereaza fără prescriptie medicală, sau Over-the-Counter (sau non-prescription drugs) (OTC), care sunt procurate din unităţi farmaceutice care deţin autorizatie de distribuţie eliberată de ANSVSA.

Punctul farmaceutic veterinar poate deține şi elibera inclusiv:

• produse biocide,

• produse din plante care nu sunt supuse legilor speciale,

• produse de igiena si cosmetice destinate animalelor,

• instrumentar medical care este procurat din unitati farmaceutice autorizate de ANSVSA,

• hrana completă sau complementară pentru animale

• diete specifice si

• accesorii pentru animale.

Conform legislației în vigoare în punctele farmaceutice veterinare este interzisă comercializarea produselor biologice de uz veterinar şi a produselor medicinale de uz veterinar care se eliberează pe baza de prescripție medicală veterinară.

Localul punctului farmaceutic veterinar trebuie să fie situat în spații adecvate, la parterul clădirilor, iar intrarea în localul punctului farmaceutic veterinar se va face direct din stradă.

b. Pet shop

Este magazinul destinat comercializării hranei pentru animale de companie, accesorii şi altele, care achiziționează, depozitează şi comercializează hrană pentru animalele de companie, produse cosmetice, accesorii şi alte produse de uz veterinar care nu sunt supuse înregistrării.

c. Depozit de produse de uz veterinar

Este unitatea aprobata sanitar-veterinar in conformitate cu legislatia in vigoare, care are ca obiect de activitate comerțul cu ridicata al produselor medicinale de uz veterinar, incluzând achiziția, stocarea, asigurarea calității acestora si distribuția produselor medicinale de uz veterinar.

Spațiul în care funcționează depozitul farmaceutic veterinar trebuie să aiba o suprafață utilă suficientă şi adecvată pentru desfaşurarea activătății.

Distribuția produselor medicinale de uz veterinar se face prin distribuitori autorizati, numai către farmacii veterinare, puncte farmaceutice veterinare, cabinete şi clinici medicale veterinare autorizate.

Aici pot fi stocate şi distribuite:

- produse medicinale de uz veterinar,
- reactivi,
- produse biologice,
- kituri pentru diagnosticul bolilor la animale,
- substante biocide,
- ambalaje de uz farmaceutic,
- produse de igiena şi cosmetice,
- instrumentar şi aparatura medicala,

- OTC-uri,
- hrana pentru animalele de companie,
- accesorii pentru animale si
- produse biologice de uz veterinar.

Depozitul farmaceutic veterinar va distribui numai acele produse medicinale de uz veterinar care sunt autorizate.

Depozitul trebuie să fie asigurat cu sisteme de prevenirea şi stingerea incendiilor, cât şi antiefractie. Depozitul farmaceutic veterinar trebuie să respecte regulile de:

- bună practica de distribuție și
- bună practica farmaceutică

Pentru depozitarea substantelor toxice si stupefiante se va amenaja un spatiu special, conform reglementarilor în vigoare.

Reprezentantul legal al depozitului farmaceutic veterinar are obligația de a prezenta la cererea reprezentanților ANSVSA listele cuprinzând produsele medicinale veterinare distribuite în cadrul inspecțiilor, controalelor sau acțiunilor de verificare. Personalul depozitului farmaceutic veterinar poate fi compus din:

- medic veterinar;
- personal cu pregatire de specialitate corespunzătoare;
- personal administrativ.

Atributiile personalului din cadrul depozitului farmaceutic veterinar vor fi incluse în fişa postului.

Nu vor fi considerate locații pentru amplasarea farmaciilor, punctelor farmaceutice şi nu se vor elibera autorizații de funcționare în barăci, pavilioane, construcții provizorii, garaje, şoproane etc.

În vederea obținerii autorizării Ordinul ANSVSA nr. 185/2006 prezintă în Norma sanitară veterinară anexată, condițiile de organizare şi funcționare a unităților farmaceutice veterinare.

Pentru buna desfăşurare a activității în farmacia veterinară se impune respespectarea unor exigențe de ordin legal şi tehnic

1.3.2. Condiții legale obligatorii

- "în aceste unități pot activa doar medicii veterinari cu atestat de liberă practică emis de către Colegiul Medicilor Veterinari din România (CMVR), precum şi personal de specialitate medicală veterinară cu pregătire corespunzătoare" (Art. 2.(1) Normă).
- "domeniul principal este activitatea medicală veterinară şi comerțul cu ridicata şi amănuntul cu produse de uz veterinar, produse de igienă, cosmetice, instrumentar, produse din plante medicinale, hrană pentru animale, suplimente nutritive şi alte produse de uz veterinar" (Art. 2.(1) Normă).

• farmaciile veterinare pot deține şi pot comercializa numai produse medicinale de uz veterinar pentru care au autorizație de comercializare pe teritoriul României.

• sunt înregistrate în Registrul unic al unităților medicale veterinare (care se ține la Biroul Executiv al Consiliului Național al Colegiului Medicilor Veterinari din Romania (BECNCMVR)) şi dețin certificat de înregistrare aprobat de (BECNCMVR).

• "Pregătirea personalului medical veterinar de specialitate, care îşi desfăşoară activitatea în unitățile farmaceutice trebuie să fie continuă, prin asigurarea a cel puțin a unui curs de perfecționare pe an" (Art. 3.(1) Normă).

• farmaciile veterinare vor avea ca semn distinctiv sigla de culoare albastră pe fond alb, formată dintr-o cruce cu laturile egale, circumscrisă într-un cerc.

• pe firma unității farmaceutice se va scrie, în mod obligatoriu, cu litere de culoare albastră pe fond alb, denumirea unității, precedată de tipul de unitate: farmacie veterinară, depozit farmaceutic veterinar, punct farmaceutic veterinar, pet shop, conform instrucțiunilor CMVR. (Art. 4 şi 5. Normă).

• "schimbarea sediului sau încetarea activității unităților farmaceutice se va face obligatoriu cu notificarea ANSVSA şi a Colegiului Județean al Medicilor Veterinari, respectiv a municipiului Bucureşti, cu 30 de zile înainte de data de la care urmează schimbarea sediului sau încetarea activității". (Art. 6. Normă).

1.3.3. Condiții tehnice obligatorii

1.3.3.1. Condiții generale

• amplasarea în locuri salubre, cu vecinătăți lipsite de surse poluante, care să permită desfăşurarea activităților specifice;

• clădirile trebuie să fie racordate la rețelele de apă potabilă[4], canalizare şi electricitate sau să dispună de surse şi amenajări corespunzătoare proprii;

• spațiile interioare şi exterioare trebuie să poată fi uşor igienizate;

• unitățile farmaceutice veterinare trebuie să asigure condiții pentru respectarea măsurilor de profilaxie generală, protecția obiectivelor, locuințelor şi terenurilor din jur, a normelor de protecție a muncii şi regulilor de prevenire şi stingere a incendiilor;

• evidența tehnică privind activitatea desfăşurată trebuie să fie întocmită şi ținută la zi, conform formularisticii oficiale;

[4] In cazul în care calitatea apei potabile din rețeaua de aprovizionare a farmaciei veterinare nu corespunde condițiilor de calitate chimică şi microbiologică, se va folosi numai apă potabila livrată de o unitate autorizată de către Ministerul Sănătății Publice.

1.3.3.2. Condiții specifice

a. Farmacia veterinară

Amplasament

Conform legislației, localul farmaciei veterinare trebuie sa fie situat la parterul clădirilor.

In cazul construcțiilor în care se desfaşoară doar activități veterinare, farmacia veterinara poate fi situată şi la etaj sau la demisol când nu poate fi amplasata la parter.

Mărime

Mărimea unei farmacii depinde de volumul de lucru şi de cantitatea medicamentelor gestionate.

O farmacie-cabinet trebuie să dispună de un spațiu care să asigure cerințele minime de desfăşurare corespunzătoare a activității curente (o suprafață recomandabilă minimă ar fi de 70 m^2), compusă din următoarele încăperi:

- officină - receptură;
- laborator - încăpere pentru preparări;
- depozit;
- vestiar cu grup sanitar.

Incăperile farmaciei vor fi legate funcțional între ele, nefiind permisă dispersarea acestora în interiorul aceleiaşi clădiri iar în cazul amplasarii farmaciei veterinare la parterul clădirilor, accesul se va face direct din stradă.

În cazul în care farmacia veterinară este situată la parterul unui bloc de locuințe, este obligatoriu ca intrarea în aceasta să fie diferită de intrarea locatarilor clădirii.

Incăperile destinate preparării rețetelor magistrale şi oficinale, precum şi cele ale grupului sanitar vor avea pavimentul şi pereții acoperiți cu materiale lavabile, rezistente coroziune şi la foc.

Organizarea spațiilor şi dotarea cu mobilier şi utilaje se efectuează astfel încât să se asigure desfăşurarea rațională a activităților, ținîndu-se seama de destinația fiecărei încăperi, de legăturile funcționale între ele şi de menținerea în permanență a curățeniei.

În clădirile în care se află şi locuința medicului veterinar, farmacia veterinara trebuie obligatoriu să fie complet separată de aceasta.

Officina - receptura

Este spațiul accesibil publicului, în care se face primirea rețetelor, vânzarea şi eliberarea produselor. Aici se prepara prescriptiile magistrale si oficinale

Receptura

Este separată de officină prin zid sau mobilier specific şi este încăperea în care are acces numai personalul farmaciei.

Produsele de uz veterinar se expun în rafturi şi vitrine, cu respectarea condițiilor de păstrare menționate în instrucțiunile sau pe etichetele produselor şi în conformitate cu prevederile Farmacopeei în vigoare.

Laboratorul

Este încăperea destinată preparărilor unor condiționări galenice, formule magistrale de utilizare repetată, divizare de substanțe etc.

In încăpere trebuie să existe o boxă sau un spațiu adecvat, destinat preparării în condiții aseptice şi un alt spațiu pentru analizarea substanțelor farmaceutice, potrivit reglementărilor în vigoare.

Depozitul farmaciei

Este o încăpere amenajată cu mijloace frigorifice sau cu suprafața minimă de 10-15m^2, dotat cu dulapuri şi rafturi, împărțit pe sectoare, asigurându-se condițiile necesare de lumină, temperatură, umiditate şi ventilație.

Depozitul se amplasează într-o încăpere cu o temperatură constantă de 12-18°C şi o umiditate relativă care să nu depăşească 60%, cu bune posibilități de aerisire şi cu o luminozitate potrivită.

Pentru aceasta depozitul va avea un sistem de asigurare a temperaturii şi umidității, cu consemnarea şi păstrarea înregistrărilor, în vederea păstrării integrității produselor.

Dulapurile rafturile şi paleții pentru stocare, vor fi din confecționate din materiale uşor lavabile, rezistente la foc şi la substanțele corozive.

Frigiderele sau instalațiile frigorifice vor fi dotate cu termometre verificate metrologic şi vor avea ataşate termograme (fişele de înregistrare zilnică a evoluției temperaturii) pentru conservarea produselor medicinale de uz veterinar care necesită condiții speciale de temperatură.

Pentru produsele toxice şi intens active să fie organizate sectoarele "Venena" şi "Separanda", cu ținerea unei evidențe stricte privind administrarea lor.

Dulapurile in care se păstrează, în regim de strictă evidență, substante toxice, stupefiante, psihotrope si precursori ai acestora vor fi asigurate permanent sub cheie şi se vor fi inscripționa distinct, conform legislatiei în vigoare.

Produsele şi substanțele active comercializate trebuie să fie procurate numai de la producătorii autorizați din țară sau din străinătate, omologate şi înregistrate în România şi/sau UE, conform reglementărilor în vigoare.

Mobilierul

Constă din dulapuri vitrină unde se expun medicamente ambalate şi etichetate, dulapuri-magazie (fig. 1.1.).

Fig. 1.1. Dulap - magazie

Obligatoriu

încăperea va fi dotată cu două dulapuri fără vitrină, care se închid cu cheie şi în care se ţin substanţele puternic active (Separanda), iar în celălalt medicamentele toxice şi stupefiantele (Venena).

Cheia de la aceste dulapuri o deţine medicul veterinar (fig. 1.2.).

Mobilierul şi recipientele vor fi etichetate conform nomenclatorului în vigoare, iar medicamentele şi celelalte produse farmaceutice vor fi grupate pe forme farmaceutice în ordine alfabetică şi în funcţie de calea de administrare, separat pentru uz intern şi separat pentru uz extern.

Farmacia trebuie să aibe un registru pentru înregistrarea reţetelor şi prescripţiilor magistrale executate şi eliberate, conform prevederilor legale.

Preparatele magistrale şi galenice vor fi eliberate în ambalaje care să le asigure conservarea corespunzătoare, şi vor fi etichetate cu înscrierea: datei, farmaciei care le-a eliberat, numărului de înregistrare în registrul de înregistrare a reţetelor, modului de administrare şi semnătura preparatorului.

Fig. 1.2. Dulap metalic pt. grupele Separanda şi Venena

Încăperea de lucru

Va avea obligatoriu masă de receptură pe care se prepară diverse forme medicamentoase. Aici se vor găsi balanțele şi diferite ustensile şi instrumentar de preparare (fig. 1.3.).

Încăperile vor fi dotate cu instalații de apă, canalizare, utilaje frigorifice, instalații de încălzire. Adesea la aceste clădiri se asociază şi cabinetul veterinar, care poate funcționa în acest spațiu, în această situație trebuind să se respecte obligatoriu şi condițiile tehnice solicitate.

Medicul veterinar farmacist are obligația de a efectua recepția calitativă şi cantitativă a produselor medicinale de uz veterinar şi a celorlalte produse de uz veterinar, la primirea lor in farmacia veterinară şi va răspunde de activitatea de farmacovigilență.

În acest sens el va întocmi şi transmite trimestrial către DSVSA județene, Serviciul farmacovigilență (care la rândul lor vor transmite trimestrial situatia centralizata la Direcția de Control şi Coordonare a Activității Farmaceutice Veterinare din cadrul Autorității Naționale Sanitare Veterinare şi pentru Siguranța Alimentelor) rapoartele cu descrierea reactiile adverse semnalate.

De asemenea are obligația de a cunoaşte legislația sanitară veterinară şi în special reglementările în vigoare privind produsele medicinale de uz veterinar şi supravegheaza activitatea personalului cu pregatire de specialitate[5] din cadrul farmaciei.

---

5 În accepțiunea legislației actuale, personalul cu pregatire de specialitate corespunzătoare trebuie să fie cel puțin absolvent al liceului cu profil veterinar, al şcolii postliceale cu profil veterinar sau al altor forme de

Fig. 1.3. Încăpere de lucru dotată cu blat de receptură

Programul de lucru din zilele lucrătoare şi unde este cazul, programul de gardă sau cel al zilelor nelucrătoare şi al sărbătorilor legale va fi stabilit de către medicul veterinar responsabil şi se va afişa la loc vizibil. Î

n absență, medicul veterinar sef de farmacie va fi înlocuit doar de către alt medic veterinar desemnat. Din inventarul necesar unei farmacii veterinare asociate cu un cabinet veterinar enumerăm:

I. Instrumentar pt. măsurători:

• gravimetrice (balanțe farmaceutice, tehnice, analitice, electronice, cumpene, greutăți şi cutiuțe pt. tară)

• volumetrice: menzuri, pahare conice gradate, cilindri gradați, baloane cotate, biurete, pipete, micropipete, picătoare, etc

II. Aparatură de încălzit şi sterilizat:

• etuvă (cuptor Pasteur);

• autoclav (perete dublu sau simplu);

• sterilizatoare electrice sau cu flacără;

• baie de apă;

• surse de încălzire (plite electrice, cu gaz, Teclu sau Bunsen, lămpi de spirt, pirostii, site azbest, vase emailate pt. fiert, patentule).

învățământ postliceal veterinar (absolvenți colegiilor cu profil veterinar), ale cărui studii au fost echivalate. Personalul cu pregatire de specialitate îşi desfăşoară activitatea în farmacie fiind îndrumat de către medicul veterinar şi poate elibera numai produse medicinale de uz veterinar care se comercializeaza fără prescripție medicală. Este interzisă manipularea şi eliberarea de către acesta a produselor toxice, stupefiante si psihotrope.

III. Instrumentar de preparare:

• pilulare (de două mărimi);
• forme pt. supozitoare, ovule, bujiuri;
• prese pentru bujiuri şi supozitoare;
• forme pentru capsule gelatinoase;
• site farmaceutice;
• mojare cu pistile (porțelan, sticlă);
• linguriţe (metal, porțelan, plastic);
• spatule (metalice, din plastic);
• scafe, cartele, foarfeci, bisturie.

IV. Instrumentar de administrare:

• seringi de diverse tipuri;
• ace de diverse tipuri pentru injecții;
• sticle pentru breuvaje;
• aruncător de boluri, tuburi pt. pilule şi capsule;
• pense lungi pt. administrări capsule;
• sonde (naso-esofagiene, buco-esofagiene, ingluviale);
• căluşuri pentru sonde, speculumuri bucale pentru diferite specii;
• irigatoare, pere de cauciuc, aparat de suflerie (pt. lichide şi pulberi);
• găleți, saci de pânză pt. inhalații şi fumigații;
• instrumentar de contenție (iavaşa, mucarniță, căpăstru, frânghii, platlonje, chiostecuri).

Aparatura trebuie verificată şi atestată metrologic anual sau ori de câte ori este nevoie!

V. Bază informațională şi registre:

a. Lucrări de specialitate (farmacia veterinară trebuie să dispună, în mod obligatoriu de:

• un exemplar al Farmacopeei în vigoare,
• nomenclatorul produselor medicinale de uz veterinar in vigoare
• legislatia sanitara veterinara in vigoare si, in mod special, cea referitoare la produsele medicinale veterinare.
• tarife farmaceutice oficiale şi

b. Acte specifice activității farmaceutice: -
tratate, cursuri de specialitate,
- nomenclatoare,
- rețetare,
- monografii;

- documente care să ateste proveniența[6] şi calitatea produselor medicinale de uz veterinar,

- buletine de analiza ale lotului,

- certificate de calitate.

- documente de evidență a rețetelor magistrale şi a elaboratelor: (caiet de elaborate şi registru de evidență a prescripțiilor care nu se rețin în farmacie, prescripții care vor fi marcate pe verso cu data eliberării produselor medicinale de uz veterinar etc).

- ştampila farmaciei veterinare;

- documente care sa ateste receptia calitativa a substantelor farmaceutice şi calitatea apei distilate (fişe pentru reactii de identificare a acestora, conform Farmacopeei Române in vigoare);

- documente (registru) care să ateste, în conformitate cu reglementarile în vigoare, eliberarea substantelor toxice, stupefiante, psihotrope şi a altor grupe terapeutice care se elibereaza pe baza de prescripție medicală şi care se rețin în farmacia veterinara.

• facultativ, dar foarte necesar, un computer dotat cu programe de gestiune, scheme terapeutice, rețete pe grupuri de afecțiuni etc.

Documentele se vor arhiva şi se vor păstra în farmacia veterinară în spații special amenajate, pe toata perioada prevazută de legislația în vigoare.

b. Punctul farmaceutic veterinar

Punctul farmaceutic veterinar trebuie sa fie constituit din încăperile:

• officina;

• depozit;

• grup sanitar

Incadrarea cu personal de specialitate se face astfel incât să se asigure funcționarea corespunzătoare a punctului farmaceutic veterinar pe perioada programului declarat si corelat cu volumul de activitate.

Programul de functionare al punctului farmaceutic veterinar va fi stabilit de către medicul veterinar al punctului farmaceutic veterinar în funcție de volumul activității şi de încadrarea cu personal de specialitate, respectandu-se timpul de lucru prevăzut de legislația in vigoare. In lipsa medicului veterinar, activitatea punctului farmaceutic veterinar poate fi asigurată de către personal de specialitate cu studii corespunzatoare. Personalul care deserveşte un punct farmaceutic veterinar va fi compus din medicul veterinar, pe baza atestatului de libera practică; personal de specialitate cu pregatire corespunzatoare, conform art. 13 alin. (1) Ord. ANSVSA 185/2006 şi personal administrativ.

Personalul punctului farmaceutic veterinar va fi angajat pe baza de contract de munca, conform prevederilor legale in vigoare. Activitatea personalului angajat

---

6 Pe documentele de achiziție trebuie să fie consemnate în mod obligatoriu atât denumirea şi seria de fabricație, cât şi valabilitatea fiecarui produs in parte

se va desfasura conform fisei postului, intocmita potrivit pregatirii profesionale si semnata de fiecare angajat.

Officina

Este încăperea accesibilă publicului, în care se face primirea rețetelor şi vînzarea produselor. Spațiul trebuie sa fie dotat cu mobilier specific şi mijloace frigorifice, recipiente şi ustensile pentru manipulare. Produsele se expun în rafturi sau vitrine, cu respectarea condițiilor menționate în instrucțiunile sau pe etichetele produselor şi conform prevederilor Farmacopeeii în vigoare.

Depozitul

Este destinat păstrării stocului de produse, dotat cu rafturi, dulapuri şi mijloace frigorifice. Pentru produsele toxice şi puternic active, trebuie să fie organizate sectoarele Venena şi Separanda cu ținerea unei evidențe stricte a circulației lor.

La sediul punctului farmaceutic trebuie să existe documentele:

- acte care sa ateste provenienta si calitatea produselor,
- facturi sau note de transfer,
- buletine de analiza si certificate de conformitate;
- lista furnizorilor;
- documentele de atestarea receptiei calitative a produselor;
- nomenclatorul produselor medicinale de uz veterinar.

Ca şi în cazul farmaciei veterinare, documentele se vor arhiva si se vor pastra in punctul farmaceutic veterinar intr-un spatiu special amenajat, pe toata perioada prevazuta de legislatia in vigoare.

d. Pet shop

Este magazinul pentru comercializarea hranei pentru animalele de companie, accesoriilor şi altele. Acesta trebuie să dispună de încăperile:

• spațiu (încăpere) accesibil publicului, în care se face eliberarea produselor solicitate;

• depozit

În spațiul accesibil publicului produsele se vor expune în rafturi şi vitrine cu respectarea condițiilor menționate în instrucțiunile sau etichetele acestora.

Depozitul trebuie să fie dotat şi amenajat cu dulapuri şi rafturi, recipiente şi mijloace frigorifice, împărțit pe sectoare în funcție de produs, asigurîndu-se condițiile necesare de lumină, temperatură, umiditate şi ventilație.

e. Depozitul de produse de uz veterinar

Acesta va avea spații mari de depozitare împărțite pe grupele mari de produse şi care să răspundă cerințelor fluxului.

Astfel se va organiza un spațiu pentru produsele farmaceutice, produsele de igienă, hrană şi premixuri, zonă frigorifică pentru produsele biologice, zonă de afluire produse, zonă de livrare, birouri şi alte facilități.

Spațiile depozitului trebuie să fie curate, uscate, cu o ventilație bună şi cu temperatura menținută în limite optime.

Pentru produsele biologice de uz veterinar se respectă cu strictețe condițiile de depozitare, conservare, stabilite de normele sanitare veterinare în vigoare.

Pentru produsele din grupele "Separanda" şi "Venena" se asigură spații separate, marcate corespunzător, pentru care este admis un personal autorizat, în conformitate cu reglementările în vigoare. În cadrul depozitului va funcționa un medic veterinar responsabil cu calitatea produselor.

Atributiile acestuia sunt cele prevazute in Regulile de buna practica de distributie, elaborate in conformitate cu Ordinul ANSVSA nr. 69/2005 privind Codul produselor medicinale veterinare (document în modificare). În cadrul depozitului se vor amenaja obligatoriu spații pentru recepția, desfacerea, depozitarea, stocarea produselor expirate, retrase sau returnate din diferite motive. sau expedierea produselor de uz veterinar. În imaginile de mai jos, sunt redate imagini dintr-un depozit veterinar (fig. 1.5.).

Depozitul farmaceutic veterinar trebuie sa dețină obligatoriu numeroase documente, după cum urmează:

Evidențe:

- data operațiunilor efectuate;
- denumirea produsului medicinal de uz veterinar, - numele producătorului şi țara de origine;
- modul de prezentare,
- forma farmaceutică,
- concentrația substanței active,
- dimensiunea ambalajului;
- seria şi data expirării produsului;
- certificatul de conformitate şi/sau buletinul de analiza; - cantitatea recepționată si livrată;
- denumirea şi adresa furnizorilor;
- copii după autorizațiile de comercializare ale produselor medicinale veterinare sau nomenclatorul produselor medicinale de uz veterinar actualizat.

Documente:

- documente care să ateste furnizarea sau livrarea produselor;
- liste de produse cu stocurile furnizate sau livrate cuprinzând produsele medicinale de uz veterinar distribuite;
- lista cuprinzând furnizorii de produse medicinale de uz veterinar;
- lista nominala a beneficiarilor depozitului farmaceutic veterinar, care au aprobare sanitara veterinara;
- documente care atesta calitatea produselor; - aprobarea sanitară veterinară de funcționare - autorizația de distributie.

Personalul depozitului farmaceutic veterinar are obligatia să întocmească, conform legii, proceduri scrise privind:

- receptia comenzilor;
- pregatirea comenzilor;
- distrugerea în unităţi aprobate sanitar-veterinar a produselor medicinale de uz veterinar expirate;
- curăţarea şi igienizarea spatiilor si echipamentelor;
- expediţii, rechemari, returnari, reclamaţii etc.

Medicul veterinar farmacist are atribuţii profesionale punctuale care au fost stabilite deja prin Ordinul ANSVSA 185/2006 în Capitolul II (Art. 12.(1, 2)) după cum urmează:

a) dispune prepararea, conservarea si eliberarea preparatelor magistrale si oficinale si raspunde de calitatea acestora;

b) verifica asigurarea conditiilor de pastrare si eliberare a produselor medicinale de uz veterinar si a celorlalte produse de uz veterinar existente in farmacia veterinara conform prevederilor legale in vigoare;

c) efectueaza receptia calitativa si cantitativa a produselor medicinale de uz veterinar si a celorlalte produse de uz veterinar, la primirea lor in farmacie;

d) răspunde de activitatea de farmacovigilenţă;

e) întocmeşte şi transmite trimestrial către direcţiile sanitar-veterinare şi pentru siguranţa alimentelor judetene şi a municipiului Bucureşti rapoarte privind reacţiile adverse semnalate. Direcţiile sanitar-veterinare şi pentru siguranţa alimentelor judetene şi a municipiului Bucuresti vor transmite trimestrial situatia centralizata la Directia de control si coordonare a activitatii farmaceutice veterinare din cadrul Autorităţii Naţionale Sanitare Veterinare şi pentru Siguranţa Alimentelor;

f) se informează asupra noutăţilor terapeutice şi de farmacovigilenţă la nivel national si international;

g) cunoaşte legislaţia sanitara veterinara, în special reglementările în vigoare privind produsele medicinale de uz veterinar;

h) supraveghează activitatea personalului cu pregatire de specialitate din cadrul farmaciei;

i) în întreaga sa activitate medicul veterinar este obligat să respecte principiile eticii şi deontologiei profesionale.

(2) Medicul veterinar sau inlocuitorul acestuia răspunde de activitatea farmaciei veterinare în ansamblul sau şi de reprezentarea farmaciei în relaţiile cu autorităţile competente, neputând fi substituit de o persoană de alta profesie.

Autoritatea Nationala Sanitara Veterinara si pentru Siguranta Alimentelor, prin Directia de control si coordonare a activitatii farmaceutice veterinare, controleaza modul de aplicare si respectare a dispozitiilor prezentei norme sanitare veterinare, precum si a regulilor de buna practica farmaceutica si de distributie si, dupa caz, propune masuri de sanctionare, conform legislatiei in vigoare.

- Depozitul de produse farmaceutice,
- Depozit produse de igienă şi alimente dietetice,
- Rampă livrări

Fig. 1.5. Depozit de medicamente a.u.v.

1.4. Medicamentul de uz veterinar (a.u.v.) - elemente specifice

Nu există încă o definiție unică unanim recunoscută pentru medicament. Totuşi, încercând o definire:

Un medicament este un preparat farmaceutic rezultat din încorporarea unei cantități exact măsurate a unuia sau a mai multor principii activi într-o formulare care permite administrarea preventivă sau curativă
Medicamentul de uz veterinar (medicamentum ad usum veterinarum) mai poate fi definit şi ca: substanța sau amestecul de substanțe chimice, de origine vegetală sau animală, destinate combaterii bolilor, întăririi sănătății şi refacerii funcțiunilor fiziologice neechilibrate.

În acest context se impune şi enunțarea definiției pentru produsul biologic.

Un produs biologic este un preparat de origine bacteriană, fungică sau virală de proveniență umană, vegetală sau animală destinat prevenirii îmbolnăvirilor sau stabilirii diagnosticului

Pentru a se evita folosirea unor medicamente care nu au fost verificate de către organele Sanitare şi farmaceutice competente Legea Sanitară Veterinară prevede uzul unor medicamente şi produse biologice incluse în Nomenclatorul de medicamente şi produse biologice veterinare (produsele provenite din import pentru utilizare având condiționată utilizarea în terapeutică după includerea în acesta).

Punerea în circulație a unor produse biologice, medicamente, aparaturi de tehnică medicală neautorizate şi neînregistrate de către Ministerul Sănătății este interzisă şi sancționată conform legii în vigoare.

În afară de noțiunea de medicament se mai pot întâlni şi noțiunile de:

- formă galenică,
- preparat, formă
- medicamentoasă,
- formă farmaceutică,
- produs farmaceutic,
- remediu (denumire generală).

Substanțele farmaceutice, în înțelesul farmacopeei sunt materii prime sau droguri de origine animală, vegetală sau minerală, de extracție sau de sinteză, care trebuie să corespundă unor condiții de puritate sau conținut prevăzut în

farmacopee, transformarea acestor substanțe în medicamente făcându-se prin intermediul unor operații adecvate.

În România, Comitetul pentru Produse Medicinale veterinare (C.P.M.V.) este organul lucrativ având ca obiectiv avizarea activităților legate de asigurarea eficacității terapeutice, a unei calități corespunzătoare, lipsite de toxicitate şi a altor produse folosite în practica medicală veterinară. Comisia îşi are sediul şi îşi desfăşoară activitatea la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice şi Medicamentelor de Uz Veterinar (ICPBMUV).

Comitetul are obligația de a se pronunța în decurs de cel mult 30 de zile de la primirea cererilor asupra avizului de necesitate (POZITIV sau NEGATIV) sau solicită completarea documentației.

Odată cu comunicarea acordării avizului de necesitate, Comisia Medicamentului solicită producătorului (sau celui care înaintează cererea) să trimită probele necesare verificărilor într-un termen care să nu depăşească doi ani, precum şi documentația cu rezultatele cercetărilor clinice.

1.4.1. Testarea medicamentului a.u.v.

1.4.1.1. Cercetarea preclinică a medicamentului a.u.v.

a. Cercetarea farmacologică

Urmăreşte stabilirea proprietăților farmaco - dinamice şi farmacocinetice pe animale de experiență fiind obligatorie şi prelucrarea statistică.

Studiile de farmacodinamie preclinică urmăresc activitatea substanțelor, preparatelor sau produselor fitoterapeutice asupra animalelor sănătoase sau cercetarea efectelor farmacoterapeutice.

Modul de lucru este fie pe animalul întreg, fie pe organe izolate cercetânduse efectele asupra aparatelor şi sistemelor.

Efectele farmacoterapeutice se studiază pe modele experimentale patologice, studiile făcându-se comparativ cu substanțe active deja existente în practica largă, în concordanță cu dezideratele terapeutice aşteptate.

Studiile de farmacocinetică preclinică urmăresc drumul parcurs de medicamente în organism evaluând cei mai importanți parametri:

- absorbția şi proporția sa,
- concentrațiile sanguine,
- distribuția în țesuturi,
- cuplarea cu proteinele plasmatice,
- biotransformările,
- inducția enzimatică,
- căile şi viteza de eliminare şi
- timpul de înjumătățire,

care corelate cu efectele farmacodinamice şi farmaco-toxicologice precum şi cu apariţia unor metaboliţi, concentraţiile sangvine şi tisulare care se înregistrează vor fi trecute ca rezultate în dosarul farmacologic preclinic.

În dosar vor fi indicate animalele, metodele, precum şi efectele farmacologice cu importanţă indicaţiile terapeutice aşteptate sau eventualele efecte adverse.

b. Cercetarea toxicologică

Aceasta urmăreşte stabilirea toxicităţii acute şi cronice, a toleranţei locale şi a altor efecte toxice. Studiul se execută pe animale sănătoase, indemne de boli, menţinute în condiţii habituale optime cu o dietă adecvată.

Toxicitatea acută

Se face prin determinarea DL_{50} pe cel puţin 2-3 specii de animale (din care cel puţin una rozătoare), pe loturi de minimum 20 de animale (sex ratio).

Substanţele se administrează cel puţin pe două căi, în doze exprimate în mg/kgc într-o singură doză.

Perioada de supraveghere va fi de 7-14 zile (urmărindu-se modul de instalarea al exitusului şi al comportamentului).

Se vor face investigaţii hematologice, histopatologice, biochimice şi patologice. În cazul unor produse cu toxicitate redusă (nu este obligatorie calcularea DL_{50} ci doar a $DL_{aproximativ}$ (efectuată pe rozătoare).

Toxicitatea cronică

Se studiază pe cel puţin două specii de animale de laborator (una obligatorie de mamifere). Rozătoarele se vor constitui în loturi de 20-50 de indivizi iar cele de nerozătoare în loturi sex ratio de 10.

Dozele care se vor administra diferitelor loturi sunt cel puţin trei doze diferite (din care cea mai mare doză este egală cu jumătatea Dl_{50} şi doza cea mai mică va fi egală cu 1/20 din DL_{50}, o a treia doză fiind intermediară între cele două).

Dacă se preconizează administrări repetate ale medicamentului se vor efectua administrări repetate, durata fiind de minimum 7 zile.

În cazul substanţelor care se administrează local şi au rate neglijabile ale absorbţiei nu se impune cercetarea toxicităţii cronice.

Observaţiile se vor face la 1-2 zile atât legat de comportament, evoluţia ponderală, consumul furajelor, precum şi legat de constantele hematologice, serice, electrolitice şi hepato-renale.

După parcurgerea testării animalelor de laborator se vor sacrifica şi organele, după cântărire, se vor analiza morfopatologic (la fel ca şi animalele decedate înainte de finalul testării).

c. Toleranţa generală

Influenţa asupra funcţiei reproductive

Se va urmări rata fecundităţii precum şi dezvoltarea peri şi post natală.

Se vor testa cel puțin două specii de animale de laborator (în mod obişnuit una şoarece sau şobolan şi a doua cobai sau iepure).

Se vor administra 2-3 doze (doza cea mai mare fiind doza maximă tolerată). Rezultatele obținute se vor compara cu cele obținute de un lot martor netratat.

Studiul efectelor carcinogene

Se vizează mai ales substanțele care sugerează un astfel de efect.

Dozele maxime care se utilizează nu trebuie să fie toxice sau letale, pentru substanțele cu toxicitate slabă doza maximă fiind de până la 100 de ori doza clinică estimată.

Studiul efectelor mutagene

Se vor analiza substanțele care au structură şi acțiuni asemănătoare cu substanțele mutagene confirmate.

Se vor urmări obligatoriu in vitro:

- testele privind efectul mutagen,
- observațiile cromozomice, precum şi
- cercetarea micronucleilor.

d. Toleranța locală

Se studiază obligatoriu pentru substanțele care se administrează local (pe piele şi mucoase). Studiile se efectuează uzual pe şobolan, iepure sau cobai şi se urmăresc efectele locale consecutiv administrărilor unice sau repetate prin tehnici uzuale (patch-test, Draize, testul de acantoză etc).

Când situația o impune se vor face examene histopatologice, iar în cazul absorbției locale se vor face obligatoriu şi determinări de toxicitate acută şi cronică, după administrări orale şi parenterale.

De asemenea uneori sunt necesare şi testele de sensibilizare cutanată pentru toate substanțele utilizate (la produsele dermatologice) şi testul de fotosensibilizare (la preparatele care conțin substanțe sau agenți sensibilizanți crescuți).

Toate aceste date (toxicitatea acută şi cronică, teratogenitate, mutagenitate, carcinogeneză şi toleranță, precum şi interpretarea statistică) se vor constitui în dosarul toxicologic preclinic.

1.4.1.2. Cercetarea clinică a medicamentelor a.u.v.

După verificarea şi stabilirea eficacității, ulterior efectuării studiilor preclinice, se va întocmi de către Comisia Medicamentului protocolul de experiență clinică, unde se va menționa durata experimentelor (care poate fi variabilă în funcție de medicamentul în testare, de la 3 luni la un an) care va include trei etape:

• etapa I:

Se va urmări farmacocinetica medicamentelor după doze inițiale minime, la un singur subiect (dedusă din DL_{50}) pentru specia de animale care s-a dovedit a fi cea mai sensibilă.

În funcție de rezultate numărul de subiecți urmăriți, precum şi doza va creşte treptat până când se vor constata efecte farmacodinamice evidente.

Se va urmări toleranța, absorbția, biodisponibilitatea, distribuția, legarea de proteinele plasmatice şi eliminarea.

• etapa a II-a:

Este faza de circumscriere a efectelor terapeutice specifice, pe subiecți care au afecțiuni (care sunt probabil e de a fi tratate cu substanța urmărită).

Medicamentul va fi administrat de preferință pe cale orală (putându-se administra şi pe alte căi), pe loturi de 30 - 50 de animale. Durata fazei a II-a se va corela cu cercetările preclinice de toxicitate cronică.

• etapa a III-a:

Este etapa finală de stabilire a eficacității şi valorii terapeutice a produsului testat prin compararea cu alte medicamente cunoscute. Efectele se vor analiza cantitativ comparativ. De obicei, se compară cu medicamentul considerat etalon (cel mai activ în tratamentul bolii studiate). Rezultatele se vor prelucra statistic, datele legate de efectele adverse constituind dosarul clinic.

De menționat că toate studiile vor avea menționate numele instituției, numele membrilor echipei, metodele, rezultatele, discuțiile şi concluziile.

Rezultatele vor avea acoperire statistică (absența studiilor controlate sau a analizei statistice se vor motiva). Din punct de vedere farmaceutic substanțele care servesc la prepararea medicamentelor se pot împărți în substanțe active şi excipienți.

Substanțele active

Au o acțiune anumită şi precisă asupra organismului. Ele pot fi constituite din acelaşi fel de molecule sau pot fi amestecuri naturale sau voite.

În amestecurile complexe care formează substanțele extrase din droguri vegetale se află de obicei una sau mai multe componente care formează principiile active din drogul respectiv (de exemplu: alcaloizii opiului, glicozizii din frunzele de degețel roşu).

Aceste principii active se află în cantități variabile, însă atunci când preparatul serveşte la prepararea medicamentelor trebuie să conțină o cantitate bine definită, prevăzută de farmacopee (de exemplu: opiul oficinal trebuie să conțină 10% morfină, extractul de mătrăgună 1,5% alcaloizi totali).

Excipienții

Sunt substanțe inerte sau cu o slabă acțiune asupra organismului, având rol de dizolvanți, diluanți sau excipienți cu care se realizează forma farmaceutică (de exemplu: apa pentru soluțiile apoase, untul de cacao pentru supozitoare, lanolina şi vaselina pentru unguente).

Operațiile farmaceutice

Pentru ca substanțele farmaceutice să fie transformate în medicamente se recurge la o serie de operații farmaceutice.

Acestea pot fi:

- fizice,
- chimice sau
- biochimice,

după natura substanței de prelucrat şi a formei farmaceutice care trebuie realizată.

Unele din operațiuni au un caracter general, cum ar fi: cântărirea, pulverizarea, dizolvarea, filtrarea etc., în schimb altele au un caracter specific unor anumite forme, cum ar fi de exemplu operațiile de modelare a pilulelor şi supozitoarelor, medicamentele (formele sau preparatele farmaceutice) reprezentând rezultatul acestor operațiuni.

Noțiunea de formă farmaceutică include şi preparatele care nu se administrează ca atare (de exemplu tincturile sau extractele).

Acestea, de obicei mai concentrate se administrează numai după diluare într-un vehicul oarecare sau în alte componente cu care formează medicamentul.

Pentru ca un medicament să fie activ, el trebuie să îndeplinească, în afara condițiilor de puritate prevăzute de farmacopee şi o serie de condiții legate de prelucrare şi forma farmaceutică realizată.

Prima condiție ca o substanță să reacționeze este ca ea să pătrundă în organism, adică să fie absorbită.

Viteza de absorbție a unei substanțe depinde de natura şi proprietățile ei fizico-chimice. Dintre doi derivați ai aceloraşi substanțe, unul solubil şi unul insolubil, derivatul solubil va fi mai repede absorbit (bineînțeles dacă el rămâne solubil în continuare şi în organism).

Uneori se administrează substanțe insolubile cu rolul de a acționa local (administrarea orală de exemplu a sărurilor de bismut, a unor chimioterapice, sulfamide etc.).

Substanțele acționează diferit şi în funcție de forma farmaceutică sub care se aplică. Dacă aceeaşi substanță se administrează pe cale bucală sub formă de soluție, pulbere sau comprimat, în primul caz acțiunea apare după câteva minute, iar în ultimul după o perioadă cel puțin dublă (timp necesar pentru dezagregarea comprimatului).

Un alt factor care influențează viteza de absorbție a substanței active este modul de administrare.

Viteza de absorbție a medicamentului este în funcție de administrarea în următoarea ordine: prin piele, pe cale orală, pe cale rectală, subcutanat, intramuscular, intravenos.

Prin pielea intactă (cu puţine excepţii) substanţele medicamentoase nu sunt absorbite. Aplicările suspensiilor de substanţe solide, de comprese sau unguente urmăreşte în cele mai multe cazuri, numai o acţiune locală de suprafaţă sau de contact.

În cazul când epidermul este detaşat pe o suprafaţă mai mare (în cazul arsurilor, eczemelor) absorbţia substanţelor este mai accentuată asemănător celei prin mucoase, aplicarea unor cantităţi mai mari de substanţe active putând duce la accidente.

Pe cale orală administrarea medicamentelor este uşoară şi sigură în ce priveşte acţiunea lor. Medicamentele administrate pe cale orală sunt absorbite în mare parte prin mucoasa intestinală. Alcoolul şi unii alcaloizi sunt absorbiţi prin stomac şi chiar prin mucoasa bucală.

Calea parenterală sau injectabilă este calea cea mai sigură de a obţine acţiunea integrală a substanţelor administrate, fără a suferi unele modificări care rezultă la trecerea prin ficat, absorbţia este mai rapidă şi doza activă se poate determina precis.

Sub formă injectabilă, medicamentele se administrează s.c., i.m. şi i.v, mai rar se recurge la administrări i.p., intra-arahnoidiene sau în cavitatea medulară.

Pe cale subcutanată, viteza de absorbţie a medicamentului este lentă şi uniformă, permiţând o acţiune de durată.

Pe cale intramusculară se pot administra soluţii apoase, uleioase şi suspensii, absorbţia mai lentă întâlnindu-se în cazul soluţiilor uleioase.

Absorbţia prin mucoase este de asemenea uşoară şi rapidă. Pentru acest scop se poate recurge la mucoasa rectală (supozitoare), vaginală (globule vaginale), conjunctivală (picături, spălături şi unguente oftalmice), sublinguală (comprimate care se aplică sublingual). Când se urmăreşte o acţiune generală se recurge cel mai adesea la mucoasele sublinguale şi rectale.

Acţiunea unui medicament în organism depinde de o serie de factori. În primul rând depinde de doza[7] care se aplică, respectiv de cantitatea de substanţă care provoacă efectul terapeutic urmărit.

Indicele terapeutic - este raportul dintre DL_{50} şi doza terapeutică.

Intervalul de siguranţă - este raportul dintre doza toxică şi doza terapeutică.

---

[7] Sub acest aspect trebuie precizaţi unii termeni care se folosesc curent în legătură cu cantităţile de medicament care se administrează şi anume:

Doza minimă - este cantitatea cea mai mică dintr-o substanţă care provoacă un efect terapeutic; sub această doză minimă nu se mai obţine nici un fel de efect farmacodinamic.

Doza maximă - este cantitatea cea mai mare care se poate administra fără a provoca simptome de intoxicare.

Doza toxică - este cantitatea de substanţă care aplicată terapeutic provoacă reacţii secundare şi intoxicaţie.

Doza letală - este cantitatea de substanţă care în experimente pe animale este mortală pentru o anumită proporţie din animalele luate în experienţă. Uzual ea este exprimată în DL_{50} (doza letală pentru 50% din animalele luate în experienţă).

Doza terapeutică - este doza uzuală, ea reprezintă cantitatea de substanţă cuprinsă între doza minimă şi doza maximă care dă răspunsurile farmacodinamice cele mai favorabile în tratamente.

Doza terapeutică se stabileşte în funcţie de o serie de factori specifici: vârsta, greutatea, starea fiziologică, calea de administrare, toleranţa faţă de medicament, metabolizarea, excreţia şi sensibilitatea animalului.

Acțiunea unui medicament este în funcție şi de transformările pe care le suferă în organism precum şi de timpul de excreție.

Multe substanțe suferă în organism procese: de oxidare şi reducere, inactivări hidrolitice, cuplări cu alte substanțe din organism, procese care sunt reprezentarea reactivității organismului față de substanțele respective.

Aceste mecanisme urmăresc inactivarea substanței şi favorizarea eliminării ei. Cu cât o substanță este inactivată în organism mai repede, cu atât ea are un timp de acțiune mai scurt, dar în acelaşi timp o activitate toxică mai limitată.

Când timpul de inactivare este foarte scurt, doza trebuie crescută şi administrarea trebuie repetată.

Substanțele medicamentoase sunt excretate din organism pe diferite căi: pulmon, rinichi, colon cu diferite viteze. Numărul dozelor pe zi se reglează după acest ritm de excreție.

Când substanța are o eliminare lentă se recomandă doza unică, iar când eliminarea este rapidă administrările sunt repetate.

1.4.1.3. Clasificarea medicamentelor

Medicamentele sau formele farmaceutice pot fi clasificate după numeroase criterii:

1. După modul de formulare medicamentele pot fi:

Oficinale

Acestea sunt întâlnite în farmacopee, având o compoziție şi un anumit mod de preparare. Majoritatea acestor medicamente trebuie să se găsească în farmacia veterinară gata preparate (de exemplu: soluție de acid boric, unguent cu oxid de zinc, apa de plumb, soluția alcoolică de iod, spirtul camforat).

Medicamentele se folosesc ca atare sau asociate cu alte substanțe în formule prescrise de medicul veterinar.

Medicamentele magistrale

Sunt preparate complexe a căror formulă este concepută de medic fiind eliberate pe baza prescripțiilor medicale.

Modul de preparare urmează de obicei normele indicate de farmacopee pentru preparatele oficinale. Aceste medicamente solicită cel mai mult cunoaşterea noțiunilor de tehnică farmaceutică.

Medicamentele tipizate (specialitățile farmaceutice)

Sunt medicamentele preparate industrial direct sau sub forma de administrare. Acestea au o compoziție fixă, stabilită de normele interne de fabricație şi au o acțiune terapeutică bine stabilită şi o denumire comercială (de exemplu: Oxifuran, vitamina C, Rombendazol etc.).

Formulele medicamentelor tipizate sunt îndelung experimentate şi verificate din punct de vedere: calitativ, cantitativ, biologic şi clinic conform farmacopeei şi

normelor interne în vigoare. În afară de specialitățile realizate de industria de medicamente din România există şi o serie de specialități din import, medicamente ce sunt cuprinse în nomenclatoarele naționale sau de fabrică (firmă).

2. După concepția terapeutică medicamentele pot fi:

Alopatice

Ele sunt majoritatea preparatelor folosite curent în terapie având la bază principiul "Contraria contrariis curentur " enunțat de către Hipocrate din Cos, după care substanța medicamentoasă acționează asupra afecțiunii antagonic prin proprietățile fizico-chimice, biologice, concentrația şi modul de administrare.

Homeopatice

Ele respectă principiul lui Samuel Hahnemann "Similia similibus curentur" conform căruia, substanțele homeopatice (administrate în doze foarte mici) la indivizi sănătoşi produc simptome similare cu ale unor boli.

Acelaşi medicament administrat la indivizi bolnavi produce vindecarea afecțiunii. Specific acestor medicamente este utilizarea lor în diluții mari.

3. După toxicitate medicamentele pot fi:

Toxice (grupa Venena)

Ele se păstrează în dulapuri speciale, încuiate şi sunt etichetate cu litere albe pe fond negru, adesea având şi eticheta "otravă", "produs toxic" etc.;

Puternic active (grupa Separanda)

Acestea sunt etichetate cu litere roşii pe fond alb, păstrate de asemenea, în dulapuri separate;

Puțin active (netoxice) (grupa Anodina)

Acestea posedă un potențial toxic mai mic şi sunt etichetate cu litere negre pe fond alb. Substanțele de la grupele Venena şi Separanda, prevăzute de F.R. Ediția a X-a sunt redate în tabelul 1.1.

4. După modul de întrebuințare medicamentele pot fi:

De uz intern

Sunt în general acelea care se introduc pe cale orală; din această grupă mai fac parte şi supozitoarele cu acțiune generală.

Acestea au etichete de culoare albastră cu mențiunea "intern","ad usum internum",.

Injectabile sau parenterale (para enteron)

Sunt semnalate prin etichete de culoare galbenă (pentru calea i.v.) sau verde (pentru calea i.m.), fiind mai apropiate de medicamentele destinate uzului intern (deoarece un medicament injectabil se resoarbe imediat);

De uz extern

Sunt cele care se aplică pe piele sau mucoase (unguentele, colirele), identificate cu etichetă de culoare roşie cu mențiunea "extern" "ad usum externum".

5. După compoziție medicamentele pot fi:

Simple

Care sunt constituite dintr-o singură substanță activă, asociate sau nu cu un vehicul, chiar dacă din punct de vedere chimic drogul respectiv constituie un complex de substanțe chimice;

Compuse

Care sunt constituite dintr-un amestec de două substanțe sau mai multe substanțe (de exemplu: pulberea de Lemn dulce).

6. După origine medicamentele sunt de natură:

- vegetală,
- animală,
- minerală
- chimică (ca urmare a sintezelor chimice).

Aceste clasificări ale medicamentelor sunt foarte numeroase, ținând cont de o multitudine de factori, pe lângă cele enumerate mai existând şi clasificări după:

- starea fizică,
- acțiunea farmacodinamică,
- după organul aflat în sfera medicamentului,
- după operația principală de preparare,
- după excipientul folosit etc.

Tabelul 1.1.

Substanțe din cadrul grupelor Separanda şi Venena (FR. Ed. X)

Separanda
Acetazolamidum
Acidum aceticum
Acidum hydrochloricum
Acidum iopanoicum
Acidum lacticum
Acidum nicotinicum
Acidum phosphoricum
Aconiti tuber
Aminoglutethimidum
Aminophyllinum
Amitriptylini hydrochloridum
Amobarbitalum natricum
Argenti nitras

Barbitalum
Barbitalum folium
Barbitalum natricum
Benzocainum
Bromisovalum
Butylscopolammonii bromidum
Chinidini sulfas
Chinini hydrochloridum
Chinini sulfas
Chlordiazepoxidum
Chloropyramini hydrochloridum
Chlomipramini hydrochloridum
Coffeinum
Coffeinum et acidum citricum
Coffeinum et natrii benzoas
Colecalciferolum
Cortisoni acetas
Cyclobarbitalum (inclusiv preparatele)
Cyclobarbitalum calcicum (incl. preparatele)
Cyclophosphamidum
Dequaliniichloridum
Desoxycortoniacetas
Dexamethasonum
Diazepamum (incl. preparatele)
Digitalis purpureae folium
Digitalis purpureae pulvis titratus
Dihydralazini sulfas
Disulfiramum
Ephedrini hydrochloridum
4'-Epidoxorubicini hydrochloridum
Ergocalciferolum
Ethacridini lactase
Ethinylestradiolum
Ethionamidum
Extractum Belladonnae siccum
Furosemidum
Glutethimidum (incl. preparatele)
Glyceryli trinitratis solutio conc.
Guanethidini sulfas
Hydragyri oxydumum flavum
Hydrochlorothiazidum
Hydrocortisoni acetas
Hydrocortisoni hemisuccinas
Hydrocortisonum
Hydroxyprogesteroni acetas
Hydroxyprogesteroni caproas
Imipramini hydrochloridum (incl. preparatele)
Indometacinum
Iodum
Ipecuanhae radix

Isoniazidum
Isoprenalini hydrochloridum
Levomepromazini hydrocenomaleas (incl. preparatele)
Lidocaini hydrochloridum
Lithii carbonas (incl. preparatele)
Maprotilini hydrochloridum (incl. preparatele)
Mepacrini hydrochloridum
Meprobamatum (incl. preparatele)
Metamizolum natricum
Methotrexatum
Methyltestosteronum
Naphazolini hydrochloridum
Natrii fluoridum
Natrii iodidum
Natrii nitris
Nifedipinum
Nitraxepamum (incl. preparatele)
Nitrofurantoinum
Nortriptylini hydrochloridum
Noscapini hydrochloridum
Papaverini hydrochloridum
Paracetamolum
Pentaerithrityli tetranitras dilutum
Phenylhydrargyri boras
Phenobarbitalum natricum (incl. preparatele)
Phenytoinum
Podophyli resina
Prednisoloni acetas
Prednisolonum
Prednisonum
Prednisoni acetas
Primidonum
Procaini hydrochloridum
Prochlorperazini hydrogenomaleas
Progesteronum
Promethazini hydrogenomaleas
Propanoloni hydrochloridum
Pyrazinamidum
Rezorcinolum
Retinoli acetatis solutio oleosa
Solutio hydrogenii peroxidi conc.
Sparteini sulfas
Tamoxifeni citras
Testosteroni phenylpropionas
Testosteroni propionas
Theobrominum
Theophyllinum
Tinctura Aconiti
Tinctura Belladonnae

Tolbutamidum
Triamcinoloni acetonidum
Trifluoperazini dihydrochloridum
Trihexyphenidyli hydrochloridum
Trimethoprimum
Xantinoli nicotinas
Zinci chloridum
Zinci sulfas

Venena

Acetocoumarolum
Amfetamini sulfas**
Atropini sulfas
Bromocriptini mesylas
Clonidinum
Cocaini hydrochloridum (incl. preparatele)
Codeini hydrochloridum (incl. preparatele)
Codeini phosphas* (incl. preparatele)
Codeinum* (incl. preparatele)
Cholchicinum
Deslanosidum
Digitoxinum
Digoxinum
Dihydroergotamini mesylas
Epinephrinum
Ergometrini hydrogenomaleas
Ergotamini (tartras)
Ethylomorphini hydrochloridum* (incl. preparatele)
Histamini dihydrochloridum
Hydromorphoni hydrochloridum (incl. preparatele)
Lanatosidum C
Methadoni hydrochloridum (incl. preparatele)
Methylergotametrini hydrogenomaleas
Morphini hydrochloridum
Neostigmini bromidum
Norepinephrini hydrogenotartras
Opium (incl. preparatele)
Opium pulveratum (incl. preparatele)
Pethidini hydrochloridum (incl. preparatele)
Physostigmini salicylas
Pilocarpini nitras
Pulvis Opii et Ipecacuanhae (incl.preparatele)
Reserpinum
Scopolamini hydrobromidum
Tinctura anticholerina* (incl. preparatele)
Tinctura Opii (incl. preparatele)

Nota:

* Preparatele farmaceutice care conțin această substanță se păstrează la Separanda, cu excepția celor care se eliberează fără prescripție medicală (OTC) și a preparatelor magistrale, care se păstrează în condiții normale ** Preparatele farmaceutice care conțin această substanță se păstrează la Venena

1.4.2. Factorii care influențează stabilitatea şi conservabilitatea medicamentelor a.u.v.

Cunoaşterea condițiilor de depozitare şi de conservare a medicamentelor, precum şi a factorilor legați de forma farmaceutică, constituie o problemă foarte importantă pentru medicina veterinară.

Conservarea medicamentelor include aspecte legate de stabilirea şi înlăturarea cauzelor care ar putea conduce la diminuarea eficacității sau chiar la degradarea medicamentelor.

Substanțele medicamentoase utilizate în practică nu pot fi absolut stabile.

Această proprietate a formelor medicamentoase este discutată de mulți autori, stabilitatea fiind un concept complex.

Formele farmaceutice reprezintă sisteme disperse, supuse legilor termodinamicii.

Numeroase medicamente se găsesc în echilibru nativ, dar se degradează pe măsura cedării energiei libere, stare în care valoarea terapeutică este scăzută, chiar nulă.

De aceea, stabilitatea medicamentelor este limitată.

Cu toate acestea, viteza multor procese care au loc în formulările medicamentoase poate fi încetinită. Farmacopeea precizează normele de calitate care asigură stabilitatea pe o perioadă mare de timp, direct dependentă de conținutul în substanțe medicamentoase (substanța activă trebuie să corespundă normelor de calitate impusă).

Stabilitatea este: "perioada de timp care se scurge de la prepararea, fabricarea unui mecicament până la data limită la care aceasta corespunde încă exigențelor stabilite oficial".

Această perioadă în care un preparat farmaceutic este considerat stabil se numeşte: durată de valabilitate, iar data expirării: termen de valabilitate.

Sub acțiunea factorilor de mediu, majoritatea substanțelor medicamentoase suferă procese care le modifică proprietățile de stabilitate, deci sunt substanțe perisabile. Cu cât expunerea este mai lungă, cu atât durata de menținere a stabilității (a calităților terapeutice) este mai mică.

Unele medicamente pot fi stabile chiar şi 20 de ani, altele, dimpotrivă, suferă transformări rapide fiind obligatorie fixarea termenelor de valabilitate (vezi tabelul 1.1.).

Astfel, pentru toate preparatele care au limită de păstrare sub 2 ani Farmacopeea impune menționarea pe etichetă a termenului de valabilitate.

Există şi expresii care sugerează că preparatele respective au limite de conservare reduse "se prepară la nevoie", “ex tempore”, "se prepară în cantități mici" etc.

Este, de asemenea, cazul unor antibiotice, vitaminelor, imunosupresoarelor şi al preparatelor opoterapice. Pentru preparatele elaborate în officina se impune

un timp de valabilitate care să țină cont de data eliberării din farmacie, dar şi de timpul real al consumării.

Pentru preparatele galenice veterinare, orientativ, se ia în calcul un timp de 3-6 luni, pentru cele magistrale 7-14 zile, iar pentru cele tipizate în general 1-2 ani.

Infuziile şi decocturile au o viață mult mai scurtă (1-3 zile).

Practica de a folosi resturi de medicamente este combătută unanim.

Cauzele care declanşează sau grăbesc degradarea pot fi de origine internă şi externă.

1.4.2.1. Factorii interni

În general, preparatele farmaceutice sunt constituite din mai multe componente asociate între care pot avea loc interacțiuni (cel mai adesea nefavorabile). Modificările produse prin aceste interacțiuni sunt cu atât mai pregnante şi mai rapide cu cât viteza de reacție dintre componente este mai mare. Dacă modificările apar după un timp mai îndelungat celui alocat utilizării, atunci conservarea produsului va fi considerată bună.

Este cunoscut faptul că limita de conservare este delimitată de pierderea a maximum 10% din substanța activă conținută (declarată). Modificările interne care au loc între componente sunt induse în cea mai mare măsură de factorii externi.

Transformările fizico-chimice ale acestor produse apar, de obicei, datorită unor condiții de transport sau depozitare necorespunzătoare.

Transformările sunt cel mai adesea vizibile, prin modificarea caracterelor organoleptice ale medicamentelor dar pot fi şi invizibile, prin modificarea constantelor fizice şi chimice ale acestora.

Ca modificări interne sunt amintite şi cele microbiologice.

a. Modificări fizice

Cele mai importante modificări sunt cele ale:

stării de agregare a pulberilor prin: lichefiere şi/sau fixarea umidității la preparate solide;

gradului de dispersie care duce la: apariția heterogenității, desfacerea emulsiilor, ecremare, sedimentare;

prin cedarea apei de cristalizare (eflorescență);

rezistenței mecanice la comprimate, pilule, boluri, supozitoare, capsule etc.

b. Modificări chimice

Modificările chimice sunt transformări profunde care afectează în mod direct (în funcție de viteza de reacție) calitatea medicamentelor. Cele mai frecvente transformări de natură chimică au loc în cadrul formulărilor lichide.

Cele mai importante sunt:

hidroliza - produce degradări importante prin formarea de compuşi puţin activi sau inactivi; procesul are importanţă deosebită ca proces chimic pentru numeroase grupări organice (esteri, amide, lactame, eteri halogenaţi);

oxidarea - în cadrul acestui proces pot avea loc: transformări ale aldehidelor, acizilor nesaturaţi (carboxilici), esterilor; nu trebuie omisă nici autooxidarea grăsimilor şi uleiurilor;

racemizarea - este întâlnită la medicamentele cu activitate optică (în general formele levogire sunt mult mai eficace în comparaţie cu cele dextrogire).

c. Modificări microbiologice

Prezenţa prin contaminare de bacterii, levuri, ciuperci (chiar alge) sau prezenţa unor produse de metabolism ale acestora (toxine, substanţe cu potenţial pirogen) determină modificări importante în medicamente.

În cazul unor condiţii favorabile (în primul rând externe), microorganismele vor modifica caracterele organoleptice şi chimice ale formelor medicamentoase.

Aceste neajunsuri apar în cazul formulărilor medicamentoase care:

- nu au fost supuse sterilizării;
- nu au fost obţinute din substanţe sterile ;
- nu au fost preparate aseptic.

Microorganismele se dezvoltă în special în soluţii apoase, invaziei microbiene putând fi supuse şi preparatele solide.

Substanţele auxiliare (excipienţii) utilizaţi la prepararea acestor forme, de obicei au conţinut ridicat glucidic şi protidic (amidon, zahăr, mucilagii, gelatină, pepsină) şi favorizează foarte mult dezvoltarea microorganismelor în capsulele gelatinoase sau amilacee, bujiuri, ovule, supozitoare, soluţii extractive, comportându-se ca reale medii de cultură.

1.4.2.2. Factorii externi

O serie de factori de mediu produc diminuări ale stabilităţii şi conservabilităţii induse prin diferite procese: inactivare, descompunere, oxidare, hidroliză, pierderea apei de cristalizare, fermentaţii etc.

Factorii cu efecte hotărâtoare asupra stabilităţii şi conservabilităţii medicamentelor sunt:

- lumina;
- componentele şi umiditatea aerului;
- temperatura;
- agenţii biologici (microorganismele, insectele, rozătoarele).

a. Lumina

Sub influenţa radiaţiilor luminoase cu lungime de undă mică (U.V.) precum şi sub a radiaţiilor ionizante (X, gamma), apar reacţii de descompunere (oxidare şi reducere) cunoscute şi sub denumirea de reacţii fotochimice.

Capacitatea de a absorbi radiațiile luminoase determină sensibilitatea la lumină a medicamentelor, cele mai rezistente fiind cele care absorb radiațiile infraroşii. În prezența luminii şi a oxigenului multe substanțe oxidează:

- acetona,
- acidul ascorbic,
- aldehidele,
- uleiurile etc.

şi se reduc:

- calomelul,
- clorura ferică,
- permanganatul de potasiu etc.

Fotosensibile mai sunt:

- bromoformul,
- cloroformul,
- apa oxigenată,
- iodoformul,
- iodurile alcaline,
- fenolul,
- azotatul de argint,
- oxidul galben de mercur,
- adrenalina,
- arecolina,
- apomorfina,
- santonina,
- fenotiazina,
- hipocloriții,
- rășinile,
- balsamurile,
- sulfamidele,
- antibioticele,
- vitaminele, unele medicamente injectabile,
- produsele hormonale,
- serurile,
- vaccinurile etc.

Substanțele fotosensibile, de cele mai multe ori, semnalează modificările survenite asupra lor prin modificări de culoare.

De exemplu, sub influența luminii:

- nitratul de argint (cristale incolore) e redus la de argint metalic (cenuşiu);
- clorura ferică (brun-galbenă) se decolorează;
- derivații fenolici (de exemplu, adrenalina), uzual, incolori, se colorează roz;
- apomorfina (incoloră) virează în verde.

Sunt însă şi situaţii când aceste modificări sub influenţa luminii sunt insesizabile sau modificările sunt foarte slab perceptibile, putându-se produce intoxicaţii foarte grave.

De exemplu: calomelul (clorura meruroasă), o pulbere albă, sub acţiunea luminii se transformă în sublimat coroziv (clorură mercurică), cu aspect asemănător, dar mult mai toxic (uneori apariţia unor zone de mercur metalic de culoare cenuşie, ne poate indica existenţa acestei transformări). Se mai cunosc şi unele medicamente (destul de puţine), care sub influenţa luminii sunt conservante:

- sărurile feroase (oxalaţii, sulfaţii);
- tinctura de iod (absenţa luminii duce la apariţia de acid iodhidric, iritant);
- iodura feroasă (lipsa luminii duce la transformarea bivalenţilor în trivalenţi).

Aceste substanţe se pot conserva în ambalaje din sticle incolore.

Având în vedere că majoritatea medicamentelor se conservă mai bine în absenţa luminii, Farmacopeea prevede expresia "ferit de lumină", prin care se înţelege că medicamentele trebuie să fie păstrate în ambalaje de sticlă colorată (brune, brun-roşii) sau acoperite cu hârtie opacă neagră, vase de porţelan, bachelită, cutii metalice, din carton etc.

b. Temperatura

Este unul dintre factorii esenţiali în stabilitatea şi conservarea medicamentelor. Farmacopeea Română are prevederi clare în legătură cu păstrarea medicamentelor, folosind expresiile: "la loc răcoros", "la rece" (0-6°C), "temperatură normală" sau "temperatură obişnuită" (15-20°C).

Temperatura optimă pentru păstrarea medicamentelor este cuprinsă între +4°C şi +15°C.

Sunt contraindicate:

- temperaturile negative sub 0°C (îngheţul inactivează);
- temperaturile ridicate peste +15°C;
- variaţiile de temperatură care depăşesc 6-8°C[8].

a. Temperaturile ridicate

Cel mai adesea temperaturile ridicate pot duce la:

- evaporarea unor solvenţi (apă, alcool, eter) sau a apei de cristalizare, având influenţă asupra concentraţiilor, culorii, stării. Unele substanţe ca: sulfatul de magneziu sulfatul de zinc, sulfatul de cupru, fosfatul de sodiu, sulfatul de sodiu se pulverizează, fiind eflorescente prin cedarea apei de cristalizare);

[8] La noi în ţară din cauza variaţiilor de temperatură (de peste 60°C totalizate în medie în cursul unui an), apare pericolul de a apare modificări în cazul depozitelor neamenajate. De aceea apare ca necesitate obligatorie menţinerea temperaturilor de +6°C ± 15°C, atât vara, cât şi iarna.

• volatilizarea unor substanțe ca: mentol, camfor, naftalină, creozot, salicilat de metil, eter, cloroform, clorura de etil, amoniac, uleiuri eterice etc. care pot duce prin volatilizare la modificări de concentrație şi la imprimarea mirosului şi gustului altor substanțe cu care vin în contact.

• substanțele volatile, inflamabile (eterul, benzina, colodiul, sulfura de carbon, uleiul de terebentină, etc.) pot determina incendii sau explozii din cauza vaporilor inflamabili prezenți;

• uscarea, în special a părților aeriene a drogurilor vegetale, care devin sfărâmicioase şi îşi pierd principii volatili. În condiții de umiditate crescută apar procese de fermentație şi mucegăire;

• înmuierea şi topirea afectează, în special, pe unii excipienți care intră în formele medicamentoase moi (unguente) şi solide (supozitoarele).

• Grăsimile, vaselina, untul de cacao, emulginul etc. îngreunează procesul de preparare al diverselor forme şi poate apare: separarea componentelor şi concentrarea substanțelor active spre zonele declive ale ambalajelor.

b. Temperaturile scăzute

În general, temperaturile scăzute şi negative afectează medicamentele prin importante modificări fizice, chimice şi microbiologice, putând duce la pierderea completă a eficacității acestora.

Temperaturile scăzute pot determina:

• inactivarea vaccinurilor şi a serurilor (sub 0°C);

• înghețarea soluțiilor apoase diluate, păstrate în recipienți de sticlă (fiole, flacoane, sticle). Din această cauză (prin mărirea volumului conținutului), recipientele se pot sparge şi astfel se va impurifica conținutul;

• cristalizarea, mai ales în cazul soluțiilor concentrate şi saturate (separarea substanțelor dizolvate, care se vor redizolva din nou prin încălzire);

• sedimentarea extractelor alcoolice şi a tincturilor, care dacă sunt menținute la temperaturi inferioare celei la care a avut loc extracția, sedimentează;

• polimerizarea afectează formolul, care la temperaturi sub 9°C se transformă în paraformaldehidă (care se depune sub forma unui precipitat albicios, scăzând astfel concentrația formaldehidei). În aceste situații, pentru corectare, extractele sau tincturile se vor menține la +15°C ±20°C, timp de 4-5 zile, până la redizolvarea sedimentului. În cazul în care nu are loc redizolvarea totală, produsul se va filtra şi dacă sedimentul depăşeşte prevederile farmacopeei (pentru monografia respectivă), acesta nu mai este considerat corespunzător uzului.

c. Componentele aerului

Aerul acționează asupra conservabilității prin gazele conținute şi în asociere cu temperatura şi lumina poate duce la fenomene de descompunere. Farmacopeea Română recomandă păstrarea majorității substanțelor în recipiente

"bine închise" şi "la loc uscat" (în cazul substanţelor higroscopice sau delicvescente care ar putea fixa umiditatea din aer).

Oxigenul stă la baza multor modificări ca urmare a fenomenelor de oxidare, pe care le favorizează (acesta în prezenţa luminii şi temperaturii):

- oxidează grăsimile, fenolii (modificări de culoare), vitaminele liposolubile (pierderea valorii vitaminizante), rezinele, balsamurile, aldehidele, cetonele etc.;
- favorizează polimerizarea şi rezinificarea uleiurilor volatile;
- favorizează râncezirea grăsimilor vegetale şi animale;
- inactivarea substanţelor medicamentoase, oxigenul rămas în fiole sau flacoane (în spaţiul liber), acţionează asupra activităţii substanţei active aflate în soluţie. În aceste cazuri se recomandă înfiolarea acestor soluţii în prezenţa azotului sau bioxidului de carbon.

Bioxidul de carbon provoacă:

- carbonatarea unor medicamente în prezenţa umidităţii: apa de calciu, oxidul de calciu, oxidul de magneziu şi de zinc, hidroxizii de sodiu şi potasiu, săruri de plumb, diuretina etc;
- acidifierea apei distilate (căreia îi scade pH-ul de la 6 la 5), în acest caz fiind necesară "dezaerarea" prin fierbere;
- descompunerea - de exemplu: cianura de potasiu se descompune şi eliberează acid cianhidric.

Alte gaze componente ale aerului

O serie de gaze aflate în atmosferă, cum ar fi: amoniacul, hidrogenul sulfurat, metanul, clorul, pot produce modificări în funcţie de concentraţia acestora şi de gradul de expunere a substanţelor medicamentoase.

Substanţele care suferă alterări datorită aerului se vor păstra obligatoriu în ambalaje pline, de capacitate mică, bine închise.

Substanţele cu mirosuri persistente ca:

- iodoformul,
- iodul,
- crezolii,
- creolina,
- naftalina,
- formolul,
- uleiul de terebentină,
- gudroanele,
- organocloruratele etc. pot (prin intermediul aerului) să imprime mirosuri altor formule medicamentoase.

d. Umiditatea

Umiditatea relativă recomandată într-o farmacie este de 50-60% (umiditatea mai mare sau mai mică afectând în egală măsură medicamentele).

Umiditatea crescută

prezintă inconveniente, mai ales dacă acțiunea sa este asociată cu acțiunea oxigenului şi a luminii. Umiditatea afectează, în special, substanțele cristaline delicvescente (higroscopice) determinând:

umezirea şi lichefierea - de exemplu a: clorurilor (de calciu, zinc, ferică), bromurii de calciu, carbonatului de potasiu anhidru etc.

Prin absorbția apei atmosferice are loc modificarea concentrației, care scade proporțional cu cantitatea de apă absorbită.

Din acest motiv, după utilizarea pentru prima oară (o dată deschise), prin diluare, se vor transforma în soluții de rezervă cu concentrații cunoscute (50%, 33%, 25% etc.), care sub această formă se pot conserva foarte bine o perioadă îndelungată.

Pentru asemenea substanțe se recomandă păstrarea în vase cu dop rodat sau din plută parafinat la exterior. Este recomandat ca vasele să fie de capacitate mică, cât mai pline;

hidratarea substanțelor anhidre (acidul acetic glacial, acidul sulfuric etc.), care se vor dilua scăzându-şi astfel concentrațiile

alterări de natură chimică - de exemplu: camforul monobromat se lichefiază şi se descompune trecând în camfor prin eliberarea bromului; alcaloizii (din preparatele cu Belladonna, Aconitum, Hiosciamus) pot hidroliza.

modifică stabilitatea şi conservabilitatea unor preparate farmaceutice (pulberi, comprimate, tablete, extracte moi sau uscate, bujiuri, capsule, care în prezența umidității crescute sunt invadate de microorganisme (în special mucegaiuri). Pot apare modificări cantitative şi calitative (reacții între componente, scăderea eficacității, îngreunarea manipulării etc.).

Drogurile uscate (care au în mod normal sub 10% conținut în apă) prin fixarea umidității favorizează la rândul lor procese enzimatice, care vor modifica compoziția lor chimică (ex. drogurile cu conținut în alcaloizi).

e. Uscăciunea

O atmosferă prea uscată, cu temperaturi crescute poate antrena modificări la un grup mai redus de substanțe astfel:

pierderea apei de cristalizare de către substanțele eflorescente cresc concentrațiile: sulfații de sodiu, magneziu, cupru, zinc, sulfatul feros, fosfatul de sodiu, boratul, alaunul cristalizat etc.

La unele substanțe, această creştere a concentrației poate duce la accidente grave, dacă nu se face corectarea necesară la dozare (ex. clorhidratul de morfină, codeina fosforică, ambele cu 15% conținut de apă);

fărâmițarea drogurilor, care vor pierde unii principii activi volatili (ex: uleiurile eterice);

evaporarea unor solvenți din soluții.

Pentru a se evita acțiunea nefastă a umidității este necesară depozitarea la loc uscat, reducerea suprafețelor de contact şi păstrarea în ambalaje bine închise, cât mai etanşe.

f. Agenții biologici

Aşa cum s-a văzut şi în cadrul modificărilor microbiologice, microorganismele (în special bacteriile şi ciupercile) îşi exercită acțiunea de preferință în condiții de temperatură şi umiditate ridicată.

Procesele de fermentație bacteriană şi mucegăire se referă în special la drogurile vegetale precum şi la unele substanțe cu un conținut glucidic sau protidic ridicat (amidonuri, pepsine etc). De asemenea. sunt expuse alterării unele forme farmaceutice (capsulele, bujiurile, supozitoarele, soluțiile extractive etc.).

g. Insectele şi rozătoarele

Deteriorează în special ambalajele din carton şi plastic afectând conservabilitatea şi impurificând substanțele medicamentoase cu care vin în contact.

1.4.2.3. Mijloacele de conservare a medicamentelor

Alterarea medicamentelor, în prezența factorilor interni şi externi este un proces dăunător, care ar putea fi evitat fie prin adăugarea de substanțe conservante şi stabilizante, fie prin condiționarea medicamentelor într-un ambalaj adecvat.

a. Substanțele conservante (antiseptice)

Au acțiune de distrugere a microorganismelor şi de conservare a calităților organoleptice ale medicamentelor.

Acestea se aleg în funcție de natura medicamentului şi modul de aplicare al acestora. Substanțele se vor alege cu atenție în ceea ce priveşte felul şi cantitatea lor, astfel ca să nu acționeze cu medicamentul care este conservat şi să nu posede acțiune farmacodinamică proprie. Cele mai cunoscute substanțe conservante sunt:

- fenolii şi crezolii;
- acidul benzoic (şi sarea sodică);
- acidul salicilic (şi derivații);
- acidul boric;
- esterii acidului p-oxibenzoic (nipagin, nipasol);
- derivați organomercurici (nitrat şi borat de fenilmercur, metiolat de sodiu);
- săruri de amoniu cuaternar (bromură de cetiltrimetilamoniu, clorură de benzalconiu, zefiran, clorură de benzetoniu, bromură de cetilpiridiniu);
- alcool feniletilic;
- clorobutanolul.

b. Substanțele stabilizante

Aceste substanțe au menirea de a întârzia alterările de natură fizico-chimică a componentelor, crescându-le astfel stabilitatea.

Cea mai mare importanță din această categorie o au substanțele antioxidante, care stabilizează medicamentele față de reacțiile de oxidare ca pot avea loc în prezența oxigenului sau a altor catalizatori.

Dintre substanțele antioxidante enumerăm:

- tocoferolii;
- conidendrinele;
- acidul nordehidroguaiaretic (NDGA);
- hidrochinona;
- butilhidroxianisolul (BHA);
- butilhidroxitoluenul (BHT);
- esterii acidului galic (etilic, propilic, laurilic);
- sulfații şi bisulfiții;
- cisteina;
- glutationul;
- acidul ascorbic;
- acizii tioglicolic şi tiolactic (lista lor fiind mult mai mare).

1.4.2.4. Controlul conservării

Această activitate se desfăşoară în cadrul laboratoarelor din fabricile de medicamente. Totuşi considerăm necesară cunoaşterea a câtorva noțiuni elementare.

Pentru aprecierea stabilității medicamentelor se cunosc teste speciale.

În general, prevederea stabilității unui medicament este dificilă, dar se pot face evaluări (orientative) pe baza studiilor efectuate la temperaturi ridicate.

Controlul va include:

- stabilirea degradărilor posibile;
- mecanismele şi factorii implicați care vor accelera viteza de descompunere (căldura, lumina, umiditatea, oxigenul, prezența altor substanțe);
- stabilirea naturii produselor de degradare
- eventualele acțiuni toxice.

Astfel, medicamentele se expun la variații extreme, temperaturi ridicate, variații luminoase, umiditate în exces, variații ale pH-ului, acțiunea agenților oxidanți, reducători, filtrări, centrifugări etc. prin aşa numitele "teste de îmbătrânire artificială". Pe baza interpretării datelor obținute se pot trage concluzii asupra comportamentului preparatelor în condiții normale, obişnuite, putându-se stabili în final un termen de valabilitate.

Dintre toți factorii utilizați în practica testelor de îmbătrânire, cel mai important este temperatura.

Menținerea medicamentelor la temperaturi ridicate, permite extrapolarea datelor la temperaturi inferioare.

Cele mai cunoscute metode de îmbătrânire accelerată (legate de temperatură) sunt:

- metodele foarte rapide
- metodele rapide.

a. Metodele foarte rapide

Se practică la temperaturi ridicate (peste 50°C sau mai mari) timp de ore sau zile.

Această metodă este brutală, dar utilă în precizarea comportamentului unui produs.

Alegerea adjuvantelor, studiul incompatibilităților dintre componente prin această metodă se pot rezolva rapid.

Pentru o mai bună stabilire a comportamentului preparatelor se utilizează simultan mai multe temperaturi (uzual: 50°C, 60°C, 70°C).

b. Metodele rapide

Se practică la temperaturi medii (25-50°C), timpul de urmărire fiind de 1-3-6-12 luni.

În aceste cercetări se va ține seama de modul de condiționare al preparatelor de ambalaj, modul de închidere al ambalajelor.

Concomitent cu stabilirea testelor de îmbătrânire artificială se mai practică:

- testarea chimică urmăreşte determinarea cantitativă a substanțelor active (identificare, dozare etc.);
- testarea biologică pune în evidență alterarea unor substanțe active (unele antibiotice, sulfamide, produse opoterapice etc.);
- testarea formei farmaceutice;
- testele de utilizare vizează condițiile care trebuie îndeplinite de medicament la administrare (prelevarea dozelor fracționate, menținerea omogenității, a gustului inițial etc.);
- supradozarea medicamentelor cu stabilitate limitată se practică în cazul unor forme farmaceutice cu stabilitate mică sau instabile (prin natura lor).

Această majorare a substanțelor medicamentoase este folosită în situația când se doreşte menținerea în limite şi exigențe corespunzătoare tratamentului pe întreaga lui durată (bineînțeles fără a se aduce prejudicii sănătății pacienților).

Din această cauză, supradozarea se aplică la medicamente la care limitările de posologie nu sunt absolut riguroase (metoda se poate aplica la preparatele cu vitamine şi cele cu antibiotice, unde supradozajul este practicat în proporție de 10% până la 30% față de valoarea declarată).

Se înțelege că, la un preparat care trebuie dozat cu strictețe nu se admite supradozarea, deoarece preparatul poate fi periculos în prima parte a perioadei de valabilitate.

1.4.3. Condiționarea preparatelor farmaceutice, ambalaje

Pentru a asigura o bună conservare unui medicament o importanță deosebită o are şi ambalajul. În lume, anual apar peste 1.500 produse noi medicamentoase, creşterea nivelului de trai impunând perfecționări şi în domeniul condiționării sau ambalării medicamentelor.

Funcția principală a unui ambalaj este de:

- a proteja (fizic, chimic, mecanic, microbiologic),
- de a conserva conținutul,
- de a face facilă manipularea, transportul şi difuzarea
- de a ajuta la promovarea unui produs printr-o prezentare atractivă şi estetică.

Uşurarea utilizării produsului se referă la indicarea modului de folosire, sistemul de închidere şi deschidere, modul de fracționare a dozelor etc.

Adesea, Farmacopeele cuprind prevederi precise pentru materialele de ambalaj utilizate pentru recipiente, fiole, capsule, boluri etc.

Ambalajul este considerat în aceste cazuri ca făcând parte integrantă din medicamentele pe care le protejează. Tocmai de aceea, operația de condiționare este de o mare importanță şi reprezintă o fază esențială în procesul de producție, impunând respectarea unor exigențe foarte stricte.

Materialele de condiționare trebuie să fie inerte, să nu cedeze substanțe conținutului, să nu reacționeze cu substanțele medicamentoase.

Un material de ambalare ideal trebuie să fie impermeabil la gaze şi lichide şi să nu fie atacat de agenții chimici, fizici, biologici, conținutul lor fiind protejat astfel de acțiunea luminii, căldurii, radiațiilor etc. În prezent, cele mai utilizate materiale pentru condiționarea medicamentelor sunt: sticla şi porțelanul, metalele, hârtia şi materialele plastice .

1.4.3.1. Sticla şi porțelanul

Sticla

Este încă un material frecvent folosit pentru ambalarea medicamentelor. Este folosită pentru ambalarea tuturor formelor dozate de la pulberi până la soluțiile de uz parenteral.

Sticla este un corp omogen, în general izotrop obținut prin răcirea unei topituri, care are o structură şi o compoziție chimică diferită.

Avantaje:

- inerția chimică - sticla poate fi considerată inertă şi lipsită de incompatibilități (deşi sticla este uşor alcalină);
- transparența - claritatea sticlei permite recunoaşterea şi controlul produselor, avantaj care poate fi diminuat când nevoile de protecție contra luminii o impun.

Cele mai utilizate sticle colorate sunt:

• sticla neagră (pe bază de săruri de mangan),

• sticla brună (săruri de fier trivalent),

• sticla verde-închis (săruri de fier bivalent), sticla albastră (săruri de cobalt),

• sticla roşie (săruri de stronțiu);

• stabilitatea - sticla nu degradează în condiții extreme de mediu fiind protectoare împotriva unora dintre factorii ambianți nocivi;

• igienică - poate fi uşor spălată şi sterilizată;

• ieftină.

Dezavantaje:

• fragilă - fiind casantă;

• mai grea şi mai voluminoasă decât masele plastice.

Orice material nou de ambalare în industria medicamentelor se testează comparativ cu sticla, ca standard, înainte de a fi introdus în producție.

După comportamentul de bază al structurii sticlei se cunosc:

• sticla silicioasă,

• borică,

• fosfatică etc.

• sticla de borosilicat - este cea mai utilizată, fiind cea mai de calitate, din ea fabricându-se fiolele şi flacoanele pentru perfuzie. Aceasta nu cedează alcali, are mare rezistență hidrolitică, are un coeficient de dilatare termică mic şi rezistență mecanică relativ ridicată. Ele fac parte din categoria sticlelor de tip Jena, Duran, Pyrex (bandă galbenă).

• sticla din clasa hidrolitică II - utilizată pentru soluții mai puțin sensibile de tipul Jenatherm (notate cu o bandă neagră).

• sticla din clasa hidrolitică III - are calitate inferioară, având o stabilitate hidrolitică destul de redusă. Se foloseşte la condiționarea pulberilor.

Aşa cum s-a arătat, alcalii care ar putea proveni din sticlă (prin cedare de ioni, mai ales în soluțiile apoase), ar putea prejudicia stabilitatea medicamentelor dizolvate, deplasând pH-ul spre alcalin (putând cauza precipitarea alcaloizilor bază din soluțiile de săruri, scindări ale esterilor şi glicozizilor, etc.)[9].

Pentru evitarea alcalinității se poate recurge fie la spălarea cu soluție de acid clorhidric a recipientelor pentru soluții parenterale, fie la sticla siliconată.

Aplicarea siliconilor pe suprafața sticlei face ca materialul să devină inert, împiedicând aderarea la suprafața sticlei. Un astfel de material se utilizează în special în cazul flacoanelor în care se introduc antibiotice suspensii.

---

[9] Determinarea conținutului în alcali pe care sticla l-ar putea ceda se face prin două metode:

a) metoda pulberii de sticlă, în care se titrează cu acid clorhidric alcalinitatea cedată de o anumită cantitate (cunoscută) de sticlă pulverizată;

b) metoda suprafeței, în care alcalinitatea cedată este determinată în funcție de contactul cu o anumită cantitate de apă (cunoscută) a unei suprafețe (cunoscute de recipient).

Porțelanul

Este utilizat tot mai rar datorită dezavantajelor de cost şi datorită greutății mari.

Acest ambalaj nu este eliminat însă, datorită inerției ridicate, impermeabilității perfecte, protecției împotriva agenților fizici (temperatură, în special), chimici şi microbiologici.

Astfel, excipienții pentru formele medicamentoase moi (unguente, paste, creme) sunt condiționați cu succes în acest material.

1.4.3.2. Metalele

Ambalajele metalice se utilizează pentru livrarea dezinfectantelor (ca soda caustică în cantități mari, în butoaie de tablă) sau sunt reprezentate de tuburi (pentru forme medicamentoase moi), cutii perforate (pentru pulberi) şi recipientele metalice (folosite pentru aerosolizarea sub presiune). Cel mai utilizat material pentru confecționarea recipientelor metalice este aluminiul (sub forma aliajelor de mare puritate, 98-99%).

Foliile şi tuburile de aluminiu sunt: rezistente, uşoare, se pot eticheta uşor, nu absorb lichidele şi grăsimile, sunt opace la lumină, sunt uşor deformabile şi pliabile. Adesea se utilizează şi folii de aluminiu căptuşite cu folii din material plastic.

Tuburile de cositor sunt de asemenea uşoare şi rezistente şi sunt utilizate atunci când aluminiul este incompatibil cu produsul încorporat. Nu se folosesc ca ambalaje plumbul şi aliajele sale datorită toxicității ridicate.

Dezavantaje:

Pot da incompatibilități cu componentele, costul destul de ridicat, sunt destul de sensibile la acțiunea factorilor de mediu (umiditate, oxigen, alte gaze).

1.4.3.3. Hârtia

Materialele celulozice şi cartonul au fost utilizate în farmacii de foarte multă vreme, dar acestea nu mai conferă o protecție eficientă împotriva umidității şi componentelor aerului.

De aceea a apărut necesitatea de a se îmbunătăți calitățile protective ale hârtiei prin acoperirea cu folii din materiale plastice sau din ceară.

În practică se cunosc:

• hârtia cerată, unde pentru acoperirea hârtiei se folosesc diferite amestecuri de parafină cu polimeri sintetici care măresc caracteristicile de barieră, elasticitate şi termosudare;

• hârtia metalizată, unde acoperirea hârtiei se face cu folii subțiri de aluminiu (0,01 mm);

• hârtia acoperită cu polimeri, care se prezintă într-o gamă variată de sortimente, în funcție de tipul de polimer utilizat pentru acoperire:

• răşini monomerice sau
• polietilenă, aplicate prin extrudare (deformare prin presare);
• clorură de vinil-viniliden (sub formă de soluție apoasă);
• siliconi (sub formă de soluții sau emulsii);
• alcool polivinilic sau
• acetat de polivinil (sub formă de soluții).

1.4.3.4. Materialele plastice

Utilizarea maselor plastice pentru ambalarea medicamentelor s-a dezvoltat exploziv începând cu anii '70. Această creştere s-a datorat, pe de o parte, dezvoltării industriei chimice, a gamei largi de plastice disponibile şi, pe de altă parte, a capacității lor de a se adapta multor forme de ambalaj cu un estetic agreabil cum ar fi:

• flacoanele,
• cutiile,
• seringile,
• tuburile etc.

Avantaje:

• greutatea redusă;
• rezistența mecanică;
• costul convenabil;
• lipsa fragilității;
• aspectul plăcut al ambalajelor.

Dezavantaje:

• pierderea conținutului din pereți (materialele plastice pe lângă substanța de bază propriu-zisă mai conțin şi substanțe ajutătoare: de umplutură, stabilizanți, plasticizanți, pe care le pot ceda în contact cu diferite formule medicamentoase);

• permeabilitatea, peretele de plastic permite diferite schimburi între conținut şi agenții externi.

Pot pătrunde relativ uşor oxigenul, bioxidul de carbon, vapori de apă etc.

• La preparatele parenterale, permeabilitatea poate determina contaminarea microbiană şi fungică.

• cedarea unor componente volatile ale produsului, tot datorită permeabilității;

• sorbția, polimerii au tendința de a adsorbi anumite substanțe active.

Agenții microbieni sunt adsorbiți de majoritatea materialelor plastice.

Metodele de control

Pentru recipientele din plastic sunt de natură fizico-chimică şi biologică, completate cu probe referitoare la compatibilitatea produsului în condiții extreme de mediu.

Cele mai utilizate materiale plastice:

• polietilena - material relativ uşor, rezistent, stabil, utilizat la fabricarea pungilor pentru plasmă sau perfuzii,

• polipropilena - un material uşor, rezistent, dur, foarte stabil la temperaturi scăzute, utilizat la confecționarea recipienților, care se pot steriliza;

• politetrafluoretilena - deosebit de rezistentă la temperaturi înalte şi inertă chimic, folosită, în special, pentru garniturile flacoanelor;

• clorura de vinil - material rigid, cu friabilitate medie.

Se cunosc diferite tipuri de P.V.C. (moale sau dur), serveşte ca material pentru confecționarea seringilor, cutiilor, foliilor şi flacoanelor.

1.4.3.5. Alte materiale

Dezinfectantele în cantități mari (de exemplu, clorura de var) se livrează în butoaie de lemn (material tot mai rar folosit, fiind lesne de înțeles dezavantajele pe care le are). Un alt material tot mai rar folosit este şi bachelita, contraindicată în cazul ambalării sărurilor de mercur.

1.4.4. Sisteme de închidere şi tipuri de recipiente

a. Închizătoarea (dopul, capacul)

Este acea parte a recipientului care poate fi deschisă şi închisă, dar manipulată în aşa fel pentru a facilita accesul la conținut şi scoaterea lui.

Recipientul şi închizătoarea sa nu trebuie să interacționeze din punct de vedere fizic sau chimic cu conținutul introdus în el, să modifice concentrația, calitatea sau puritatea preparatului peste prevederile admise.

Sistemele de închidere au fost fabricate în mod uzual din:

• metal,

• cauciuc,

• plastic,

• sticlă.

Etanşeizarea recipienților în mod suplimentar pentru a înlătura eventualele reacții cu conținutul se face cu ajutorul unor rondele (tecturi) confecționate din diferite materiale laminate (hârtie acoperită cu PVC, polietilenă etc.). Se cunosc de asemenea: închiderile cu picurător pentru flacoanele de soluții oftalmice, "dopurile de siguranță" etc..

Ca tipuri de recipiente enumerăm:

• recipiente etanşe sau închise ermetic - feresc conținutul de orice acțiune din exterior, de fenomenele de eflorescență, delicvescență, evaporare ;

• recipiente bine închise - feresc conținutul de influențele exterioare şi de pierderi în condiții uzuale de manipulare, stocare şi distribuire ;

• recipiente rezistente la lumină - feresc de efectele nedorite ale luminii, datorită proprietăților specifice (sticla colorată) sau prin acoperirea cu învelişuri opace (vopsea, hârtie opacă),

• recipiente cu o singură doză - destinate uzului, o singură dată, imediat după distrugerea ambalajului prin deschidere

În medicina veterinară astfel de ambalaje sunt cele destinate, în general, terapiei antiparazitare şi hormonale.

Ambalajele uni-doză constituie un progres real, deoarece permit o distribuire mai rapidă, şi au avantajele: medicația poate fi identificată cu uşurință, sunt evitate erorile de administrare, este eliminată contaminarea medicamentului, este înlăturată risipa şi îmbunătățit controlul.

Ambalajele uni-doză sunt variate ca mărime, formă, etichetare şi material din care sunt confecționate.

• recipiente cu mai multe doze - acestea permit scoaterea de porțiuni succesive din conținut, fără ca acest lucru să modifice concentrația, calitatea şi puritatea preparatului sau a porțiunilor rămase (ex. filmele de antibiotice, supozitoarele, antiparazitarele etc.).

1.4.5. Durata şi modul de conservare al medicamentelor a.u.v.

Medicamentele se păstrează obligatoriu cu etichetele care poartă denumirea substanței. Toxicele vor purta vignete cu "cap de mort" sau "toxic".

Multe substanțe sunt prevăzute cu indicații legate de modul de conservare sau utilizare (ex. "a se feri de lumină", "a se păstra la rece", "a se agita înainte de întrebuințare", "uz extern".

La eliberarea medicamentelor pe bază de rețetă, farmacistul este răspunzător şi de alegerea unui recipient adecvat.

Această alegere se va baza pe cunoaşterea stabilității drogului şi pe proprietățile recipientului.

Ambalajele o dată utilizate nu se refolosesc ci se aruncă!

Majoritatea substanțelor medicamentoase au un timp limită de conservare.

Această durată variază de la o substanță la alta, ea mergând de la câteva luni la 10 ani.

O serie de substanțe se pot păstra şi până la 20-25 ani (unele chiar nelimitat), durată valabilă numai în cazul când substanțele medicamentoase sunt păstrate în condiții optime, conform cu normele prevăzute pentru fiecare în parte.

În tabelul 1.2. este redată durata de conservare, pe grupe, a principalelor substanțe medicamentoase utilizate în medicina veterinară.

Produsele hormonale, antibioticele, sulfamidele, potențializatori, unele vitamine au termenele de valabilitate înscrise pe ambalaj (grupuri de substanțe care au această perioadă de valabilitate sub 1-2 ani).

De pe asemenea ambalaje tipizate putem cunoaşte vechimea preparatului, acestea având înscrise obligatoriu data fabricației şi alte coduri:

• primele patru cifre indică luna şi anul de fabricaţie;

• cifrele următoare indică codul fabricii, nr. de ordine al şarjei sau al seriei de fabricaţie;

• uneori se adaugă şi schimbul în care s-a executat produsul (fig.1.6.).

De exemplu: 090870 34 - 01 înseamnă că medicamentul a fost fabricat în luna septembrie 2008 de către întreprinderea (codul), şarja 34, schimbul 01.

După primele patru cifre ordinea este în funcţie de instrucţiunile din fiecare ţară.

Pe produse apare şi data expirării.

De exemplu: EXP.09.2008sau sept.2008etc.

Fig. 1.6. Inscripţionarea ambalajelor a.u.v.

Tabelul 1.2.

Durata de conservare a principalelor medicamente de uz veterinar
(Sursa: Nomenclatorul medicamentelor de uz veterinar, 1985)

Denumirea	Mod de conservare
Până la 20 ani	
Acetat de potasiu	În flacoane de sticlă cu dop rodat
Acizii: acetic, arsenios, boric, clorhidric, picric, sulfuric, tartric	Butoaie sau lăzi, sticle incolore, la rece, ferit de foc, în vase bine închise
Alaun	În vase bine închise
Albastru de metilen	În vase bine închise
Alcool etilic	În flacoane bine închise, ferite de foc, la rece
Aloe	În vase bine închise, la loc uscat
Azotatul bazic de bismut	În vase bine închise
Benzolul	În vase bine închise
Biiodura de mercur	În vase bine închise
Borax	În vase bine închise, la loc uscat
Bromură de potasiu	În vase bine închise, al întuneric, ferit de umezeală În
Carbonat bazic de bismut	vase bine închise, la loc uscat
Cărbune medicinal	În vase bine închise, la loc uscat
Clorat de potasiu	În vase bine închise, la loc uscat
Clorură de calciu	În borcane mici, bine închise, parafinate
Carbonat de sodiu	În vase bine închise
Clorură de sodiu	În vase bine închise, ferit de umezeală
Clorură de zinc	În vase bine închise, ferit de umezeală
Dermatol	În flacoane bine închise
Fenotiazină	În borcane sau pungi bine închise, la loc uscat
Florură de sodiu	În borcane de culoare închise, loc uscat, ferit de lumină
Fenol	În vase colorate, bine închise
Fosfat de sodiu	În vase bine închise
Gelatină	În cutii bine închise, ferit de umezeală
Glicerină	În sticle incolore, ferit de umezeală
Gumă arabică	În borcane bine închise, ferit de umezeală
Hiposulfit de sodiu	În vase bine închise, la rece
Iod	În vase colorate, cu dop rodat
Lactoză	În vase bine închise, ferit de umezeală
Oxid de zinc	În vase bine închise
Permanganat de potasiu	În vase colorate, ferit de umezeală, la rece
Precipitat alb de mercur	În vase bine închise
Salicilat bazic de bismut	În vase bine închise, ferit de umezeală
Salicilat de metil	În vase bine închise, ferit de umezeală
Sulf	În vase bine închise, ferit de căldură
Salol	În vase bine închise, ferit de umezeală
Sublimat coroziv	În vase bine închise, colorate
Sulfat de cupru şi magneziu	În vase bine închise
Sulfat de sodiu şi zinc	În vase bine închise
Talc	În vase bine închise, ferit de umezeală În
Ulei de parafină	vase bine închise, ferit de lumină, la rece În
Vaselină	vase bine închise, la loc răcoros
Până la 10 ani	
Acizi: nicotinic, salicilic	În flacoane cu dop rodat, ferit de umezeală
Benzoat de sodiu	În vase bine închise
Anestezină	În vase bine închise, ferit de umezeală
Antipirină	În vase bine închise, ferit de umezeală
Azotat de argint	În vase bine închise, colorate

Benzonaftol	În vase bine închise, ferit de umezeală
Glucoză	În sticle incolore, ferit de umiditate
Ichtiol	În vase bine închise cu dop rodat, ferit de aer
Iodoform	În vase bine închise, colorate, la rece
Lizol	În vase bine închise, colorate
Opiu	În sticle bine închise, la loc uscat
Oxid de magneziu	În vase bine închise
Rivanol	În vase bine închise, colorate, la loc uscat
Sulfamide (mai puțin sulfatiazolul)	În vase bine închise, colorate, la loc uscat
Stricnina	În vase bine închise, colorate
Tanalbin	În vase bine închise, colorate, la loc uscat
Tripaflavină	În sticle colorate, ferit de lumină şi umiditate
Până la 3 ani	
Aspirină	În vase bine închise, la loc uscat
Acetanilidă (antifebrină)	În vase bine închise
Apă distilată	În vase bine închise
Cloroform	În sticle colorate, ferit de umezeală, al loc rece
Fenacetină	În vase bine închise
Benzoat de sodiu	În vase bine închise
Cantaridă	Ferit de lumină, la loc uscat
Nitrat de sodiu	Ferit de lumină la loc uscat
Sulfat de calciu	În vase bine închise
Vitamina B1	În vase bine închise, ferit de lumină
Vitamina C	Ferit de lumină, la loc uscat
Până la 2 ani (unele au înscrise pe ambalaj termenul de conservare)	
Cocaina clorhidrică	Vase bine închise, colorate, termenul pe ambalaj
Colargol	În sticle bine închise, colorate, ferit de lumină
Creozot	În vase bine închise, la întuneric, ferit de aer
Diuretină	În vase bine închise, ferit de umezeală
Perhidrol	La întuneric şi răcoare
Pentetrazol	În vase bine închise, colorate
Santonină	În vase bine închise, colorate
Ulei de ricin şi terebentină	Ferit de lumină, la loc rece
Veratrină	În vase bine închise, colorate
Până la 1 an (au termenul de conservare înscris pe ambalaj)	
Adrenalină	În vase bine închise, colorate
Bromură de sodiu	În vase bine închise, colorate
Clorură de var	În vase bine închise, ferit de umezeală, la loc uscat
Formol	În vase colorate, butoaie, la o temperatură peste 9°C
Hipoclorit de calciu	În vase bine închise, ferit de aer şi umiditate
Iodură de potasiu şi sodiu	În vase colorate, bine închise
Produse hormonale	În vase colorate, la loc rece, ferit de aer
Vitamina A	În vase colorate, la loc rece, ferit de aer
Vitamina K	În vase colorate, la loc rece, ferit de aer
Vitaminele D	În vase colorate, la loc rece, ferit de aer
Vitamina E	În vase colorate, la loc rece, ferit de aer
Antibiotice	Ferite de lumină, la loc răcoros
Pepsină	În vase bine închise, ferite de umezeală
Lizoform	În vase bine închise, ferite de aer
Oxicianură de mercur	În vase bine închise, colorate
Ulei de peşte	În vase cât mai pline, la rece, ferit de lumină În
Rizom de ferigă	ambalaje închise, ferit de lumină
Făină de muştar	În ambalaje închise, ferite de aer şi umiditate
Histamină	În vase colorate, al loc răcoros
Până la 6 luni	
Eter pro narcosis	În vase bine închise, colorate, ferite de aer, pline
Ergotină	În vase bine închise, la întuneric şi răcoare

1.5. Efectele medicamentelor

1.5.1. Parametrii de cuantificare farmacocinetică

Evaluările farmacocinetice ale consecințelor cantitative determinate de procesele de absorbție şi eliminare a medicamentelor sunt realizate prin vizualizarea organismului ca fiind o "maşină care funcționează mecanic".

Această maşină este văzută ca realizând două acțiuni asupra dozei de medicament administrată: în primul rând diluează medicamentul şi apoi îl elimină.

Concentrația medicamentului în orice moment este o măsură a diluției fracțiunii rămase în momentul respectiv din medicamentul administrat.

Rata la care concentrația scade în timp este o măsură a capacității "maşinii" de a elimina medicamentul.

Capacitatea de diluție cât şi rata constantă de eliminare pot fi obținute printrun experiment unic simplu. Se presupune că valorile acestor doi parametri rămân constante pe parcursul timpului, la subiectul şi farmaconul investigat.

Mai mult, ele sunt independente de mărimea dozei până în momentul în care unul din mecanismele participante se saturează (ex: capacitatea de cuplare sau căile de degradare).

După administrarea i.v., diluarea include amestecarea farmaconului cu sângele, ieşirea lui din spațiul vascular în volumul de distribuire şi pierderea medicamentului liber la receptori prin cuplare, prin solubilizare în lipide şi prin captare ionică. Dispunerea medicamentului include mecanismele prin care farmaconul liber este îndepărtat ireversibil din volumul de distribuire (ex: prin biotransformare şi / sau excreție).

Determinarea capacității de diluție şi a constantei ratei de eliminare se poate cuantifica printr-un experiment în care se administrează i.v. o doză unică.

Probele de sânge sunt prelevate la diferite intervale de timp după administrare, iar conținutul în medicament este cuantificat.

Concentrațiile temporale rezultate sunt analizate grafic (ideal pe computer) pentru a obține parametrii potriviți.

Corelația dintre administrarea unui medicament şi efectul farmacologic sau toxicologic final este stabilită de o serie de factori.

În tabelul 8.1 sunt prezentați cei mai importanți factori (Tabelul 1.3.).

Procesele care se petrec după administrarea unui medicament şi care stabilesc modificările temporale de concentrație în biofază, sunt reunite în cadrul farmacocineticii.

Tabelul 1.3

Factorii şi procesele care intervin în instalarea efectului unui medicament

Farmacocinetica	Doza; Modul de administrare; Disponibilitatea galenică; Invazia în sistemul venos; Eliminarea presistemică (ficat, pulmon); Volumul arterial al marii circulații; Distribuția; Eliminarea (metabolizarea, excreția); Concentrația în biofază
Cinetica receptorilor	Biofaza : concentrația, afinitatea receptorilor, situsul de legare
Cinetica transformării	Transformarea cuplării medicamentului în efect farmacologic sau toxic

Transformarea în efecte biologice se află în strânsă legătură cu legarea farmaconului la situsurile specifice sau nespecifice (cinetica transformării). Transformarea ocupării receptorilor în efect este, probabil, direct proporțională doar în cazuri excepționale, în rest se supune unor funcții oarecare, complicate. De aici rezultă ratele de creştere diferite ale curbelor doză-efect, care reprezintă dependența efectului de concentrație.

Transformarea se poate desfăşura rapid şi nemijlocit (ex: creşterea permeabilității ionice a membranei plăcii terminale după legarea acetilcolinei la receptorii de acetilcolină), însă adesea reclamă o succesiune de procese (sau poate fi chiar un proces de-a dreptul lent).

Exemple în acest sens pot fi efectele hormonilor cu structură steroidică asupra sintezei de albumine sau inhibarea sintezei factorilor de coagulare sanguină de către cumarină.

În aceste cazuri transformarea se produce mai lent decât în cele două procese cinetice anterioare. Întrepătrunderea celor trei domenii ale cineticii este reprezentată schematic în figura 1.7. Făcând abstracție de aplicarea topică a farmaconilor, în general, distribuirea medicamentului în organism şi atingerea organelor țintă se face pe cale sanguină.

Există două căi de administrare: per os şi parenterală. Este necesar să clarificăm calea pe care o urmează un medicament după administrarea parenterală sau per os.

După administrarea per os, în general, farmaconul trebuie să fie resorbit de mucoasa gastrointestinală.

Drenarea sângelui din acest teritoriu se face pe calea venei porte care dezvoltă un nou teritoriu capilar în ficat, ceea ce duce la scăderea debitului în această zonă şi, implicit un contact prelungit al celulelor hepatice cu sângele. Astfel, este posibil un schimb intensiv de substanță.

O parte mai mare sau mai mică din cantitatea de substanță resorbită poate fi astfel captată (pierdere la primul pasaj hepatic sau “first pass efect”).

De aici sângele ajunge prin cordul drept în pulmon, unde datorită capilarizării are loc un contact intensiv cu celulele țesutului pulmonar.

De asemenea, şi aici poate să rămână o parte din cantitatea de substanță absorbită la nivel gastrointestinal, deoarece pulmonul are o capacitate ridicată de legare a substanțelor amfifile şi lipofile.

De abia după realizarea pasajului pulmonar, restul moleculelor farmaconului ajung în marea circulație prin intermediul cordului stâng, răspândindu-se în întregul organism. Faptul că o parte din cantitatea de farmacon resorbită la nivel intestinal este reținută de ficat şi pulmon, înainte de a ajunge în marea circulație, poate fi denumit eliminare presistemică.

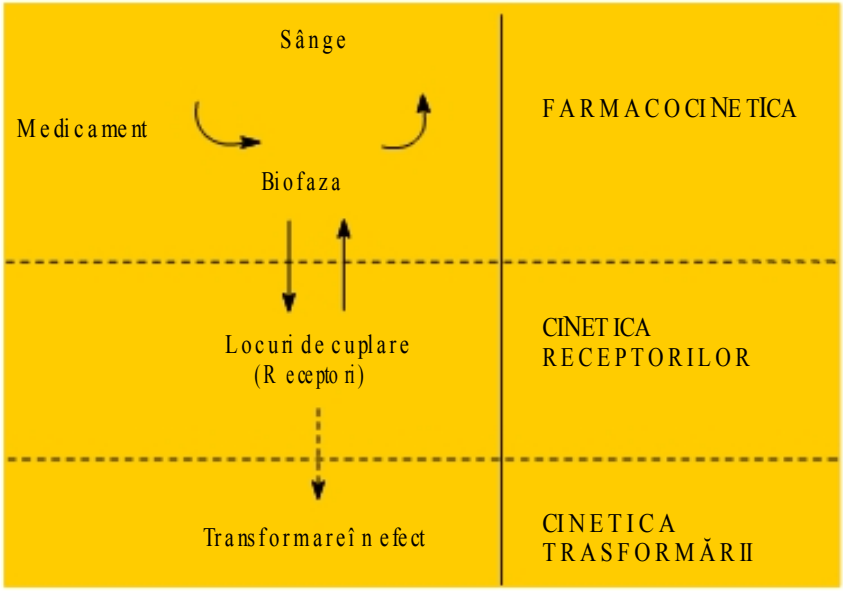


Figura 1.7

Reprezentarea principalelor procese cinetice, care pot influența viteza de instalare a efectului farmacologic produs de un medicament.

În cazul administrării injectabile intravenoase, farmaconul ajunge direct în sânge, însă trebuie să treacă de bariera pulmonară înainte de a ajunge în marea circulație.

În funcție de caracteristicile fizico-chimice ale substanței, o parte mai mică sau mai mare din cantitatea de substanță va fi captată, astfel încât după injectarea intravenoasă (intramusculară sau subcutană), dar şi după resorbția bucală sau rectală trebuie luată în considerare eliminarea presistemică.

La administrarea rapidă a unui medicament, prin injectarea intravenoasă, pulmonul poate interveni ca un tampon, astfel încât organele următoare, cum ar fi miocardul, care este irigat direct de sistemul coronarian, sunt ferite de concentrații prea mari.

Aşadar farmacocinetica este ramura farmacologiei care se ocupă cu modificările temporale ale concentrației farmaconului în diferitele compartimente ale organismului avân importanță esențială pentru farmacovigilență.

Deoarece puterea efectului are o dinamică paralelă cu cea a concentrației, cunoaşterea concentrației unui farmacon la locul de acțiune este de o importanță deosebită.

1.5.1.1. Farmacocinetica administrării şi absorbției

Absorbția şi administrarea orală

Majoritatea formelor medicamentoase administrate oral sunt forme solide.

Pentru a putea avea acțiune farmacolgică, substanța medicamentoasă trebuie eliberată din excipient, să difuzeze şi să traverseze bariera gastrointestinală şi cea hepatică, ajungând în vena portă.

În acest parcurs, gradul de stabilitate a medicamentelor în contact cu sucurile şi enzimele specifice va afecta semnificativ cantitatea de medicament care va ajunge în circulația sistemică.

De exemplu, amoxiciclina va fi absorbită 60-70%, ampicilina 20-40%, neomicina 3-6% etc.

Absorbția cea mai mare se realizează în intestinul subțire datorită vascularizației specifice puternice, suprafeței foarte mari de contact precum şi a motilității intestinale.

Aşa cum s-a văzut, diferența între pH-ul plasmatic şi pH-ul tractului gastrointestinal are rol important în absorbția medicamentelor pe cale orală (ex. pH-ul gastrointestinal la cal = 5,5, câine = 2,5-3 şi la porc = 3-4).

Un important factor fiziologic în absorbția medicamentelor este rata de evacuare a tubului digestiv.

În acest context, microorganismele din tubul digestiv pot fi distruse de medicamente, rezultând digestia scăzută şi evacuarea lentă a tubului digestiv.

La rumegătoare apar fenomene de fermentație microbiană în compartimentele digestive la pH = 5,5-6,5.

Medicamentele (şi în special antibioticele), vor inactiva microflora, cu consecințe directe asupra vitezei de golire a compartimentelor gastrice.

Cuantificarea absorbției se face pe baza concentrației plasmatice a medicamentului (C_p), iar reprezentarea grafică este redată în figura 1.8. calculând aria geometrică aflată sub curba timpului (AUC-area under curve).

A. Rata de absorbție

Reprezintă timpul necesar ca jumătate ($T_{1/2}$) din doza administrată să fie absorbită şi regasită în circulația sistemică.

B. Gradul absorbției (biodisponibilitatea)

Biodisponibilitatea (BD) reprezintă gradul în care un medicament administrat într-o anumită doză intră în circulația sistemică nemodificat (ca formă activă).

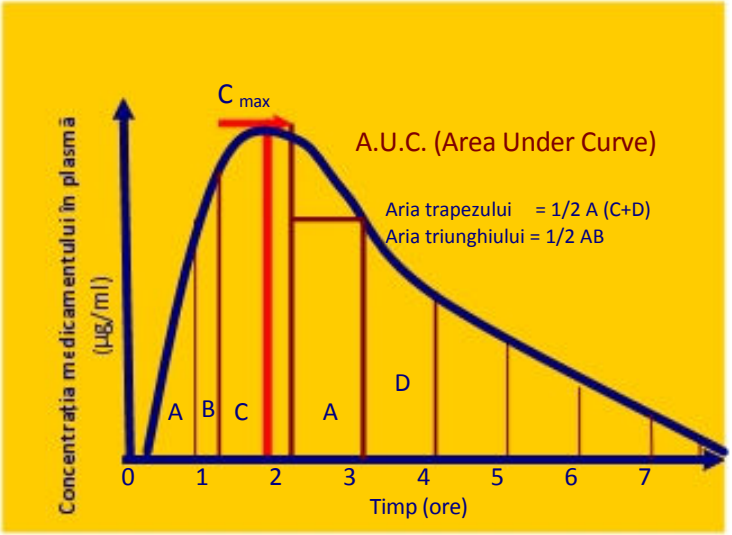


Figura 1.8.
Aria geometrică (aflată sub curba timpului de la momentul administrării (AUC-area under curve)

$$BD = \frac{AUC_{oral}}{AUC_{IV}}$$

Pentru acelaşi medicament biodisponibilitatea variază de la un individ la altul sau de la o specie la alta.

De exemplu, la câine medicamente administrate oral au o BD după cum urmează:

- digoxin cpr. - 1mg / animal = 80% BD sistemică
- propanolol cpr. - 80mg / animal = 2-7% BD sistemică
- lidocaină soluție - 10mg / kgcorp = 15% BD sistemică

1.5.2. Parametrii de cuantificare farmacodinamică

1.5.2.1. Răspunsul organismului animal la medicație

Răspunsul terapeutic al unui medicament depinde de forma sa farmaceutică şi de o sumă de parametri fiziologici.

În studiul unui medicament se fac numeroase teste in vitro.

Cea mai importantă este viteza de dizolvare, deoarece aceasta determină viteza de absorbție. Acestea sunt coroborate şi cu testările in vivo.

Pe baza urmăririi concentrației unui medicament în sânge sau urină se pot determina:

- constanta de dizolvare ;
- constanta de absorbție ;

• timpul de înjumătățire biologic ;
• constanta de eliminare ;
• alți parametri cu ajutorul ecuațiilor sau metodelor grafice.

În general, disponibilitatea biologică creşte direct proporțional cu viteza de dizolvare, fiecare tip de formă farmaceutică având un comportament propriu (de exemplu, preparatele orale îşi cresc disponibilitatea biologică de la drajeuri la soluțiile apoase).

În testarea higroscopicității, se iau în considerare:

• bioechivalența şi
• rezultatele clinice ale tratamentului.

Din punct de vedere al dozelor utilizate aceasta pot fi:

- Doză eficace medie DE_{50} - doza care induce efect pozitiv pt. 50% din indivizii unei populații.

- Doza ideală DE_{99} - doza care induce un efect pozitiv pentru 99% din indivizii unei populații.

- Doza letală DL_{50} - doza care induce efect letal pentru 50% din indivizii unei populații.

Creşterea nejustificată a dozelor determină creşterea efectelor secundare, a toxicității şi chiar a mortalității, determinând în acelaşi timp scăderea limitei de siguranță între DE şi doza letală (DL_{50}). Cu cât diferența între DE şi DL este mai mare cu atât medicamentul va fi mai sigur.

Raportul dintre doza care produce efecte secundare şi doza care are efect terapeutic poartă denumirea de index terapeutic (IT) sau limită de siguranță şi indică selectivitatea unui medicament.

$$= \frac{\text{Doza care produce efecte secundare IT}}{\text{Doza care are efect terapeutic}}$$

Un medicament poate avea mai multe IT dacă are mai multe efecte secundare sau mai multe IT dacă are mai multe efecte terapeutice.

Doza nu poate fi stabilită doar pe baza IT, doza corectă stabilindu-se prin determinarea limitei de siguranță şi relația dintre doza maximă cu efect terapeutic şi doza minimă care induce fenomene toxice.

În figura 1.9. este reprezentat grafic un caz ipotetic în care este reprezentată grafic DE_{50} şi DL_{50}.

Se poate observa că la doza la care 50% din indivizi răspund pozitiv la tratament, pentru o parte din indivizii sensibili, această doză este letală.

Tot în acest caz DI_{99} corespunde cu o rată ridicată a mortalității, fenomen ce determină ca acest medicament să nu poată fi utilizat în terapia animalelor, datorită lipsei unei limite de siguranță tolerabilă.

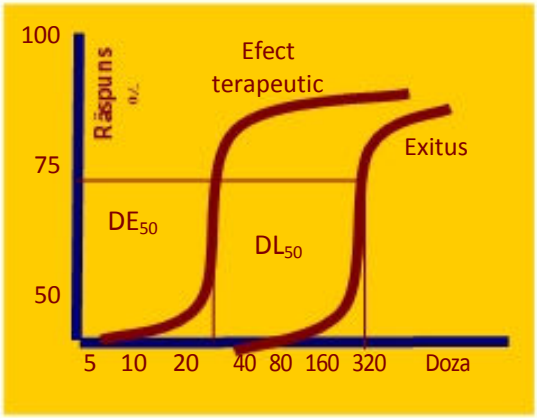


Figura 1.9.

Reprezentarea grafică a DE_{50} şi DL_{50} pentru un medicament ipotetic ce nu poate fi folosit în practica terapeutică datorită unei limite de siguranță intolerabilă.

În figura 1.10. este reprezentat tot un caz ipotetic în care se poate observa că la doza la care 50% din indivizi răspund pozitiv la tratament, nu există nici un risc pentru indivizii sensibili.

Diferența între DE_{50} şi DL_{50} este suficient de mare, astfel încât limita de siguranță este liniştitoare, permițând recomandarea utilizării acestui medicament în practica medicală.

Acestă situație este frecvent întâlnită la medicamentele utilizate în tratamentul animalelor, majoritatea avînd limite de siguranță şi implicit IT suficient de mari.

Există însă şi cazuri în care limita de siguranță şi indicele terapeutic este mic, astfel încât recomandarea acestor medicamente se face doar în cazuri speciale şi sub directa monitorizare a medicului veterinar care va ține cont de starea, parametri fiziologici şi vârsta animalului, precum şi de gravitatea bolii.

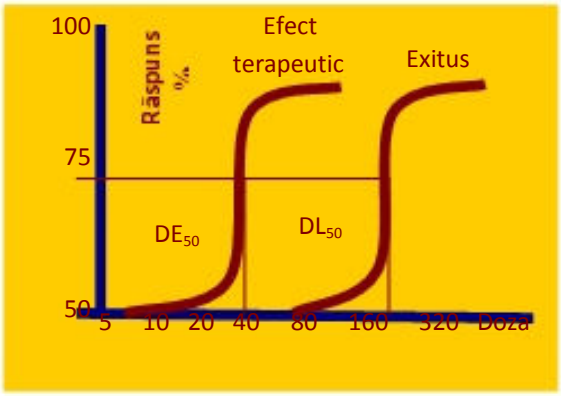


Figura 1.10.

Reprezentarea grafică a DE_{50} şi DL_{50} pentru un medicament ipotetic ce poate fi folosit în practica terapeutică datorită unei limite de siguranță tolerabilă.

1.5.2.2. Biodisponibilitatea medicamentelor a.u.v.

O importanță fundamentală o au problemele legate de influența pe care o are forma farmaceutică asupra acțiunii substanțelor active. În ultima perioadă, o importanță crescândă se acordă noțiunii de: biodisponibilitate biologică.

Această biodisponibilitate biologică este strâns legată de cunoaşterea transformărilor pe care medicamentul le suferă în organism şi este exprimată în procente după relația:

$$\% \text{ disponibilitate} = \frac{S_1}{S_2}$$

unde:

S_1=concentrația sanguină obținută în cazul preparatului testat
S_2=concentrația sanguină a unui preparat de referință

O formulare farmaceutică trebuie să aibă o viteză de acțiune determinată, previzibilă şi în funcție de variabilitatea răspunsului individual.

Cei mai importanți factori care influențează biodisponibilitatea sunt:

a. Polimorfismul

Este proprietatea unei substanțe de a cristaliza în mod diferit, polimorfii unei substanțe având proprietăți chimice identice, dar cele fizice diferite.

Polimorfismul cristalin

Este capacitatea pe care o au multe substanțe de a cristaliza în două sau mai multe forme cristaline cu un aranjament spațial diferit.

Substanțele amorfe au de obicei particule de dimensiuni reduse şi se pot găsi fie sub formă anhidră, fie având molecule de apă de cristalizare. De exemplu, substanțele anhidre ale cofeinei şi teofilinei au viteză de dizolvare mai mare decât formele cristaline.

Deci: gradul de solubilitate, duritatea, configurația, dimensiunile, proprietățile optice şi electrice etc. sunt diferite de la un polimorf la altul, modificând disponibilitatea biologică.

Acetatul de hidrocortizon poate exista, de pildă, sub cinci forme cristaline diferite, fiecare cu disponibilitatea biologică proprie; cloramfenicolul, sub formele sale palmitat şi stearat, există sub trei forme polimorfe: două cristaline şi una amorfă, cea mai activă fiind cea de-a doua formă cristalină, de altfel cea mai întâlnită dintre esterii de cloramfenicol (Leucuța, 1975).

Şi alte substanțe utilizate în mod curent (acid acetil salicilic, barbituricele, corticoizii, sulfatiazolul, derivații steroidici etc.) se întâlnesc sub două sau mai multe forme cristaline, fiecare cu viteză diferită de dizolvare proprie, deci cu absorbție diferită.

Desemnarea polimorfilor

Se face cu cifre romane (cifra I corespunzând formei cele mai stabile) sau cu litere mari (ordinea fiind cea a descoperirii).

Formele termodinamic instabile mai sunt denumite şi metastabile.

Polimorfii metastabili sunt preferați, deoarece folosirea unor forme cu solubilitate şi energie mai mare constituie un avantaj.

De exemplu, novobiocina (forma sa amorfă, acidă) nu se poate prelucra în suspensii, deoarece în mai puțin de şase luni la temperatura camerei se transformă într-o formă cristalizată.

b. Mărimea particulelor

Pentru unele substanțe cu solubilitate redusă mărimea particulelor condiționează absorbția digestivă, deci, eficacitatea terapeutică (direct proporțională cu logaritmul suprafeței specifice a particulei) (Leucuța, 1975).

De exemplu: particulele de griseofulina (fin pulverizate), de sulf, derivații de cortizon (prednisolon, medroxiprogesteron), cei de sulfadiazină şi barbituricele.

Uneori se impune utilizarea unor particule cu mărimi diferite în scopul atingerii activității optime (efecte secundare reduse, eliminarea intoleranței, efect maxim).

Mărimea particulelor influențează direct activitatea medicamentelor care se administrează parenteral sub ca suspensii (ex. penicilinele, esterii testosteronului).

Mărimea particulelor, în aceste cazuri, este cuprinsă între 1-20µm şi sunt pulberi micronizate (pulverizate foarte fin) compuse din particule foarte mici (monoparticule).

S-a constatat că tolerabilitatea unui medicament poate fi strâns legată şi ea de mărimea particulelor.

De exemplu: aspirina administrată în monoparticule provoacă mult mai puține hemoragii gastrice decât dacă este sub formă de particule de dimensiuni mari.

În schimb, nitrofurantoina administrată sub formă de cristale mici provoacă mult mai uşor efecte secundare (vertij, nosee), decât particulele mari (care se absorb mai greu).

De aceea, în acest caz, mărimea optimă (pentru a evita o dizolvare prea rapidă) este de 50-100 µm.

Unele substanțe antiseptice şi antihelmintice digestive pentru a avea o acțiune completă nu trebuie să se dizolve rapid, de aceea, particulele cele mai eficace sunt de 100µm (Leucuța, 1975).

Stabilirea dimensiunilor particulelor trebuie să țină seama nu numai de aspectele de tehnică farmaceutică, ci şi de implicațiile de ordin farmacologic.

Domeniul acesta nou, de studiu al mărimii particulelor, pentru tehnica farmaceutică este foarte important în cazul unor forme farmaceutice (pulberi, comprimate, drajeuri, suspensii, supozitoare, unguente) deoarece ajută la stabilirea metodelor de măsurare şi a limitelor admise pentru particule în cazul fiecărei substanțe medicamentoase.

1.5.2.3. Bioechivalența medicamentelor a.u.v.

Două medicamente sunt bioechivalente când produc acelaşi efect terapeutic şi au aceaşi rată şi grad de absorbție.

Bioechivalența

Indică faptul că două preparate care conțin aceeaşi substanță medicamentoasă, în cantități egale, permit trecerea în circulația generală, cu aceeaşi viteză relativă a substanței active, realizând aceleaşi concentrații sanguine.

Bioechivalența medicamentelor este un termen relativ, care compară un medicament cu altul sau cu un ansamblu de condiții de calitate prestabilite, dintre care:

• bioechivalența chimică - indică cantitatea de substanță activă din două sau mai multe preparate;

• bioechivalența clinică - arată că două preparate care conțin aceeaşi substanță activă dau răspunsuri identice, măsurate printr-un răspuns farmacologic sau apreciat prin controlul unui simptom sau al unei boli;

• bioechivalența terapeutică - indică faptul că două medicamente diferite din punct de vedere structural, pot da acelaşi rezultat clinic;

Din punct de vedere biofarmaceutic interesează de asemenea:

• alegerea stării chimice a substanței medicamentoase (acid, bază, sare, eter, ester etc.);

• alegerea stării fizice a substanței medicamentoase (amorfă, cristalină, polimorfă, hidratată, dimensiunea particulelor);

• alegerea formei farmaceutice (lichidă, moale, solidă);

• alegerea adjuvanților (solvenți, diluanți, aglutinanți, dezagreganți, antioxidanți, antiseptice etc.);

• alegerea unei tehnici farmaceutice potrivite.

Cei mai importanți factori sunt legați de: puritatea substanței medicamentoase, forma farmaceutică şi tehnica de lucru.

1.5.2.4. Puritatea substanței active

Impuritățile tolerate variază în funcție de tipul substanței, origine şi destinație.

Astfel: substanțele organice de provenienţă sintetică sunt considerate satisfăcătoare, compatibile cu utilizarea terapeutică dacă impuritățile nu depăşesc 0,5-1%, deoarece variabilitatea răspunsurilor din organism este suficient de amplă pentru a compensa procentele mici ale impurităților.

Această condiție este valabilă când impuritățile sunt inerte din punct de vedere biologic (şi nu interferează cu procesele de observație).

Unele baze slabe (alcaloizii) sau unii acizi (barbituricele), pentru a se transforma în produşi cu solubilitate mai mare vor fi transformate în săruri, prin aşa-zisa salifiere cu ioni inerți.

Deci alegerea formei în aceste cazuri trebuie să se facă prin prisma efectului indus.

Astfel: fenobarbitalul administrat oral, va fi absorbit mai lent decât sarea lui sodică (fenomen observat la aproape toate barbituricele); polimixina în varianta sa sulfat este mai toxică decât metasulfonatul, probabil din cauza acidității gastrice care se produce (apare un precipitat foarte fin şi bine dizolvat care permite o absorbție mai rapidă) (Leucuța, 1995).

În multe cazuri s-au constat diferențe notabile între efectul formei salifiate, comparativ cu cea nesalifiată.

1.5.2.5. Forma farmaceutică

În practica farmaceutică, utilizarea substanțelor ca atare este foarte rară, cel mai adesea, o formulare medicamentoasă este constituită pe lângă substanțe active şi din substanțe ajutătoare (solvenți, emulgatori, antioxidanți, corectori, conservanți, coloranți, aglutinanți etc).

Aceste substanțe, prin definiție, ar trebui să fie inactive, inerte din punct de vedere biologic şi să nu producă modificări de ordin fizico-chimic, dăunătoare substanțelor active.

Adesea, acest lucru este doar teoretic, substanțele ajutătoare putând avea un rol în modificarea absorbției unui medicament (fie mărindu-i, fie micşorându-i viteza de absorbție), reclamând în plus cunoaşterea efectelor farmacologice ale adjuvanților.

De exemplu: substanțele folosite excipienți la preparatele dermatologice, pot determina gradul de penetrare al substanțelor active prin piele.

De pildă: tensioactivele (complexații solvenților hidrofili, polietilenglicolii) folosite pentru a realiza o formă farmaceutică cât mai corespunzătoare formează sisteme solubilizate de medicamente (înainte greu solubile) favorizând astfel absorbția.

Aceste substanțe (utilizate cel mai adesea ca solubilizanți şi emulgatori) acționează, în general, în trei moduri:

1. umectare - în concentrații scăzute, agenții tensioactivi scad tensiunea superficială. Acest efect are loc în cadrul sistemului biofizic (solid/lichid) constituit din medicamentul aflat în fluidele GI şi va determina trecerea în soluție a numeroase substanțe greu solubile.

De asemenea anumite tensioactive ameliorează absorbția unor medicamente administrate sub formă de: colire, erine, supozitoare sau unguente.

2. complexare - în concentrații crescute, substanțele tensioactive formează complexe între medicamentele cu caracter lipofil. Acest fenomen a fost semnalat, de exemplu, la asocierea antisepticelor tensioactive.

3. influența asupra proceselor fiziologice - anumite tensioactive pot acționa asupra unor procese fiziologice dintre care mai importante sunt: modificarea permeabilității celulare, inhibarea acțiunii gastrice sau întârzierea evacuării stomacului.

1.5.2.6. Tehnica de lucru

Tehnica farmaceutică adoptată influențează disponibilitatea biologică a unui medicament. De multe ori, s-a constatat că şarje diferite ale aceluiaşi medicament au caracteristici diferite, acestea datorându-se în special unor modificări cel puțin nesemnificative (de obicei greu de sesizat) ale condițiilor de lucru.

De exemplu: comprimatele şi drajeurile datorită acestor "mici" modificări nu se dezagregă în timp util ratând cedarea medicamentului.

De aceea se încearcă punerea la punct a unor metode de control mai eficient (decât vechile probe de dezagregare) pentru a pune în evidență eliberarea reală a substanței din forma farmaceutică în care este încorporată.

În general, când este vorba de instabilitate se poate vorbi de o degradare chimică a substanței active, însoțită de o reducere a activității, de o modificare a medicamentului care frânează eliberarea principiului activ sau, o modificare distructivă a unor caracteristici ale medicamentului.

O sarcină importantă a formulării şi tehnicii de lucru este realizarea unor preparate care-şi mențin calitățile un timp îndelungat.

Aceasta nu este o problemă facilă deoarece factorii de luat în studiu (temperatura, lumina, umiditatea, aerul, microorganismele) provoacă interacțiuni nu întotdeauna previzibile.

Datorită biodisponibilității, producătorii de medicamente stabilesc forma cea mai potrivită administrării, care corespunde nu doar din punct de vedere medical (în ceea ce priveşte calea de administrare şi divizare în doze), ci şi din punct de vedere al activității biologice, în funcție de o serie de parametri individuali (vârstă, sex, starea de boală, calea de administrare etc.).

Apar diferențe între monogastrice şi poligastrice.

De exemplu, salicilatul administrat oral în capsule gelatinoase la diferite specii în doze de 18,5; 50 şi 133mg/kgc. la câine, suine, ponei şi capre a relevat că BD este foarte ridicată la câini şi suine.

Biodisponibilitatea salicilatului administrat oral este foarte redusă la capre şi în special la ponei.

1.5.2.7. Răspunsul farmacodinamic

Răspunsul amplificat

Pentru a reduce incidența toxicității medicamentului se pot administra concomitent unul sau mai multe medicamente care produc un asemenea răspuns.

Răspunsul final poate fi cantitativ egal cu suma răspunsurilor aşteptate în cazul administrărilor independente: aceasta reprezintă însumarea medicamentoasă.

Însumarea este exemplificată prin utilizarea preparatelor combinate de streptomicină şi dihidrostreptomicină şi implică faptul că medicamentele componente au acelaşi mod de acțiune.

În cazul în care răspunsul este mai mare decât cel explicabil prin simpla însumare, avem de-a face cu apariția potențării sau sinergismului.

Sinergismul este exemplificat de utilizarea combinațiilor de penicilină şi streptomicină.

O explicație pentru potențarea acțiunii este aceea că două medicamente pot acționa secvențial în producerea aceluiaşi efect (ex: pirimetamina şi o sulfamidă inhibă secvențial sinteza acizilor nucleici la coccidii).

Răspunsul diminuat

În terapia plurimedicamentoasă se întâmplă ca uneori răspunsul observat să fie mai mic decât suma răspunsurilor componentelor, caz în care se petrece un antagonism între medicamentele utilizate.

Uneori antagonismul poate fi explicat prin faptul că un medicament interferează sau determină chiar acțiunea contrară a celuilalt, adică antagonismul este de multe ori dependent de un mecanism care implică o incompatibilitate de ordin farmacologic sau fiziologic.

Utilizarea combinației ce conține o sulfamidă bacteriostatică şi un antibiotic bactericid, exemplifică această posibilitate prin aceea că penicilina atinge efectul antibacterian maxim când microorganismul se multiplică rapid.

Sulfamida împiedică diviziunea celulară reducând astfel eficacitatea antibioticului. Inducerea enzimatică deja citată ca mecanism ce cauzează toleranța produce şi ea o scădere a efectului medicamentos în timp.

Incompatibilitățile

Acestea reprezintă o problemă clasică a farmaceuticii şi farmacologiei. Componentele unei asocieri pot fi incompatibile fizic (ulei şi apă) sau chimic, când reacționează între ele (ex: acizii şi bazele sau agenții oxidanți şi reducători).

De multe ori, necesitatea unei administrări, tentează clinicianul să combine remediile. Atâta timp cât nu se cunoaşte dacă remediile nu interacționează, administrarea concomitentă este contraindicată.

Toxicitatea amplificată

Toxicitatea unui medicament poate creşte de mai multe ori, în funcție de situație.

Două medicamente ale căror căi de degradare sunt identice, pot intra în competiție în cazul în care, calea metabolică are capacități limitate.

Acest fapt se concretizează în rate de inactivare mai mici decât cea utilă, a unuia sau a ambelor medicamente, în funcție de afinitatea lor relativă.

Dacă unul dintre ele prezintă un interval terapeutic mic, este favorizată toxicitatea. Un animal care a fost expus inductorilor enzimelor microzomale, poate produce cantităţi de intermediari de reacţie care vor depăşi capacitatea de conjugare. Acest fapt poate să conducă şi el la creşterea toxicităţii.

Competiţia pentru situsurile de cuplare

Este un alt mecanism care poate determina creşterea riscului de toxicitate a medicamentelor care se cuplează masiv la proteine (ex: derivaţii cumarinici anticoagulanţi, fenilbutazona şi cloralhidratul).

Medicamentele al căror timp de înjumătăţire plasmatic este mult mai scurt decât timpul de înjumătăţire biologic, aşa-numitele medicamente "hit-and-run" (loveşte şi fugi) (medicamente care ating niveluri plasmatice foarte rapid, dar se elimină la fel de rapid) determină apariţia unor răspunsuri mărite la alte medicamente (ex: organofosforicele măresc răspunsul la colinomimetice timp de mai multe săptămâni, prin diminuarea rezervei de colinesterază a animalului).

Un exemplu de incompatibilitate farmacodinamică este utilizarea adrenalinei ca stimulant cardiac la un animal anesteziat cu un medicament care sensibilizează cordul la acţiunea adrenalinei (ex: ciclopropanul).

Depleţia de potasiu va fi urmată de creştea cardiotoxicităţii digitalicelor. De asemenea, expunerea la substanţele chimice din mediul înconjurător sau medicaţia aplicată de proprietar pot provoca clinicianului veterinar probleme identice în esenţă.

Toxicitatea diminuată

Un exemplu obişnuit de toxicitate scăzută poate fi premedicaţia cu tranchilizante înainte de inducerea anesteziei.

Aceasta simplifică procesul de inducţie şi va reduce doza de barbituric necesară, deci are valoare în reducerea riscurilor anesteziei.

Atunci când se administrează sulfamide, posibilitatea ca metaboliţii sulfamidelor să cristalizeze în tubii contorţi este mult mai diminuată, prin utilizarea asocierilor de sulfamide în locul unei singure substanţe, într-un dozaj echivalent.

Antidotismul în intoxicaţii exploatează atât interacţiunile farmacocinetice (scăderea absorbţiei şi favorizarea eliminării) cât şi farmacodinamice (antagonismul competitiv) în beneficiul pacientului .

1.5.2.8. Factorii care determină frecvenţa administrărilor

În tratamentul bolilor, problema iniţială este atingerea unui răspuns adecvat. Acest fapt depinde de concentraţia potrivită de medicament din biofază.

Un efect terapeutic adecvat cere de multe ori ca medicamentul să acţioneze pe o perioadă mai lungă de timp.

O durată satisfăcătoare a acţiunii poate fi atinsă uneori prin tehnici care vor modifica rata absorbţiei medicamentelor (cum ar fi de exemplu formulările care asigură o eliberare încetinită a principiului activ sau utilizarea unor implanturi).

În orice caz, de cele mai multe ori este necesară extinderea duratei de acțiune prin administrări repetate de medicament.

Clearance-ul medicamentelor

Factorii care implică administrările repetate au fost deja expuşi în cadrul metabolizării şi excreției.

În esență, cu cât timpul de înjumătățire este mai scurt, cu atât medicamentul va fi eliminat mai rapid din organism şi cu atât mai scurt va fi intervalul dintre administrări (atunci când este necesară menținerea unui nivel constant al efectului).

Deoarece, părerea că, există un interval standard între administrări este eronată, mărimea dozelor administrate repetat va fi variabilă în funcție de avantajele pe care le presupune.

De exemplu, o doză de atac inițială, urmată de doze zilnice de întreținere este un regim utilizat frecvent în terapia cu sulfamide (vezi fig. 1.11.a).

Prin această metodă, prima doză trebuie să atingă nivele terapeutice maxime (incluzând saturarea situsurilor de pierdere libere), în timp ce dozele următoare înlocuiesc în permanență proporția din doza de atac care s-a pierdut în intervalul dintre administrări. În acest fel, concentrația plasmatică este atinsă rapid şi va fi menținută la un nivel compatibil, cu efecte bacteriostatice continue.

Atunci când stocarea medicamentelor în organism, inclusiv cuplarea la proteinele plasmatice, contribuie semnificativ la scăderea concentrației plasmatice a fracțiunii libere, eventuala saturare a situsurilor de stocare, va conduce rapid la creşterea concentrației sanguine, în condițiile ajustării corecte a mărimii dozei sau a frecvenței de administrare (ex: administrările i.v. progresive de tiopental sodic).

Dacă, în plus, fie degradarea fie excreția farmaconului este înceată, situația devine şi mai periculoasă dacă dozele repetate sunt prea mari sau prea frecvente, comparativ cu timpul de înjumătățire.

Cuplarea la proteinele plasmatice va deprima şi ea rata de inactivare şi excreție, iar extensivitatea sau puterea de cuplare pot varia considerabil pentru acelaşi medicament la mai multe specii sau în cadrul unei familii de medicamente, atunci când se testează pe indivizi diferiți.

Dacă aceşti factori acționează de aşa manieră încât, o doză de medicament nu este eliminată înainte de următoarea administrare, concentrația medicamentului în organism va creşte cu fiecare doză succesivă.

Acest proces este cunoscut drept cumulare şi este reprezentat în figura 1.11.b.

Dezavantajul evident al cumulării este că se pot înregistra creşteri ale concentrației până la niveluri toxice. Toxicitatea cumulativă este proprie compuşilor cu timp de înjumătățire care depăşeşte intervalul dintre administrări şi atunci când mărimea dozei permite fenomenului de cumulare să progreseze peste nivelul terapeutic (intrând astfel în intervalul de concentrație toxică).

Fenilbutazona de exemplu, este un medicament care suferă astfel de modificări ale cineticii în funcție de mărimea dozei.

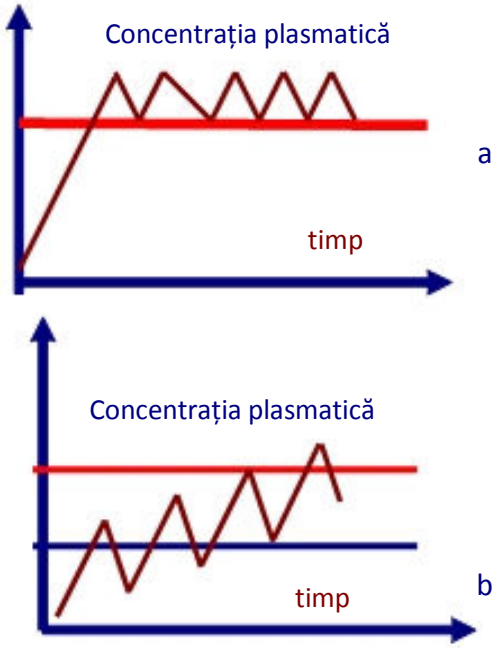


Figura 1.11

(a) nivelul plasmatic probabil , obținut inițial prin administrarea unei doze de atac, care atinge concentrația plasmatică dorită, iar apoi, prin administrarea unor doze de întreținere mai mici;
(b) atunci când nivelul obținut prin administrarea unei doze nu revine la valoarea inițială până la administrarea următoarei doze, concentrația poate creşte succesiv cu fiecare doză - astfel se poate produce fenomenul de toxicitate cumulativă. (după Brander, 1991)

Stabilitatea concentrației

Pe lângă factorii amintiți anterior, frecvența administrărilor poate exercita o influență considerabilă nu numai asupra duratei de acțiune a medicamentelor ci, şi asupra calității acțiunii medicamentelor.

Acțiunea multor medicamente, (ex: a sulfamidelor) depinde de prezența lor şi de locul de acțiune, nu doar pe o perioadă adecvată şi la o concentrație potrivită pe întreaga perioadă a tratamentului, în comparație cu un medicament de tipul penicilinei, ce trebuie să fie prezentă la o concentrație adecvată în mod intermitent pe parcursul unei perioade de utilizare cu o durată similară. În general, stabilitatea mai mare a concentrației este atinsă atunci când doza pro die este administrată în mai multe reprize pe parcursul a 24 h decât dacă este administrată în doze unice.

În orice caz, instalarea efectului este mult mai tardivă atunci când se utilizează dozele divizate, deoarece trece un interval mai mare de timp până când este atinsă o concentrație potrivită la locul de acțiune. Această întârziere poate fi evitată prin începerea terapiei cu o doză mai mare (de atac), în locul unei doze normale (de întreținere). Evitarea întârzierii în instalarea efectului medicamentos necesar imediat, de o intensitate terapeutică maximă, este motivul clinic pentru utilizarea schemei terapeutice de tip doză de atac-doză de întreținere.

Stabilirea ratei de dozare

Pe lângă faptul că farmacocinetica a contribuit mult la dezvoltarea farmacologiei prin cercetări matematice şi descrierea căilor urmate de medicamente în organism, ea are şi o ramură cu valoare aplicativă: terapeutica rațională, care înseamnă aplicarea celui mai bun program de administrare în ceea ce priveşte mărimea dozei şi frecvența de administrare, cât şi utilizarea unor medicamente cu mod de acțiune cunoscut în întregime (Brander, 1991).

După cum s-a văzut, rata de absorbție, distribuție şi eliminare se poate cuantifica experimental şi, de asemenea, prin intermediul conceptului de volum aparent de distribuire, se poate estima nivelul medicamentului în organism, în orice moment în care este cunoscută concentrația plasmatică.

Utilizând aceşti parametri farmacocinetici şi făcând anumite presupuneri, pe baza calculelor, este posibilă emiterea unor recomandări raționale cu privire la mărimea dozei şi a frecvenței de administrare.

Stabilirea mărimii dozei

Dacă un medicament acționează rapid şi exercită un efect observabil imediat la un animal, determinarea dozei este posibilă doar prin continuarea administrării medicamentului, până la atingerea nivelului dorit al răspunsului.

Titrarea dozei în funcție de răspuns este uşoară, de pildă, în cazul administrării anestezicelor i.v. Singura cerință prealabilă este cunoaşterea exactă a intensității efectului dorit, înainte de începutul administrării. În cazul unui medicament al cărui efect se manifestă încet sau nu poate fi cuantificat din punct de vedere clinic, poziția adoptată este oarecum diferită.

Această metodă oarecum empirică nu oferă un moment clar al realizării efectului dorit, iar doza optimă este greu de stabilit. În orice caz, recomandările bazate pe această metodă şi modificate pe baza experiențelor practice (bune sau rele) au constituit mult timp suportul terapiei medicamentoase veterinare.

Recomandări bazate pe datele farmacocineticii se pot face doar când este posibilă identificarea acelei concentrații plasmatice care ar conduce la terapia cea mai eficientă. Pentru unele grupe de medicamente, concentrațiile pot fi prevăzute pe baza studiilor "in vitro" (ex: este posibilă identificarea concentrației la care agenții antimicrobieni inhibă dezvoltarea culturilor bacteriene).

Aceasta, multiplicată cu un factor cu indice de siguranță adecvat (de cele mai multe ori = 5) va fi concentrația necesară în fluidele organismului. Pentru alte grupe de medicamente, studiul se bazează pe măsurarea concentrației plasmatice, în momentul în care se presupune că s-a atins nivelul dorit al răspunsului. În fiecare caz calculul dozei care ar presupune atingerea acestei concentrații se face după relația:

$$D = C_{pd} \times V_d \qquad \text{ec. 1.1.}$$

unde:

D = doza (mg),

C_{pd} = concentrația plasmatică dorită (mg l^{-1}),

V_d = volumul aparent de distribuire (l.).

Atunci când medicamentul nu se administrează i.v., s-ar putea să fie necesară aplicarea unui factor de corecție care să ia în calcul biodisponibilitatea incompletă a dozei. Recomandările cu privire la mărimea dozei, bazate pe această metodă sunt ideale din punct de vedere teoretic, deoarece animalul va fi expus unei cantități minime de medicament (absolut necesară pentru realizarea efectului dorit).

Datorită acestei metode, eficiența este maximă, iar riscul apariției efectelor secundare toxice este minim.

Cu toate că multe intervenții terapeutice necesită doar o singură doză de medicament, în alte cazuri este necesară menținerea pe o perioadă de timp a nivelului răspunsului produs de prima administrare. Eutanasia i.v. exemplifică prima situație, în timp ce aditivii furajeri, promotori de creştere, urmează cel de-al doilea principiu de administrare.

Stabilirea frecvenței de administrare

O doză unică va avea o durată de acțiune determinată de: mărimea dozei, de constanta ratei de eliminare şi de volumul aparent de distribuire ale medicamentului în organism. Dacă se mai cunoaşte şi concentrația plasmatică minimă necesară pentru efectul terapeutic, va fi posibilă calcularea timpului necesar scăderii concentrației inițiale până la acest nivel. Cunoscând timpul de înjumătățire plasmatic, este posibilă calcularea proporției dozei care va rămâne în organism. Efectul înjumătățirii cantității de medicament din organism asupra concentrației plasmatice, odată cu trecerea fiecărui interval de înjumătățire este redat în figura 1.12.

Este evident că intensitatea răspunsului determinat de o doză unică de medicament va varia continuu, deoarece, întâi concentrația va creşte până la un nivel maxim, apoi va scădea. Când este necesar un efect susținut este evident că trebuie menținută concentrația constantă la nivelul receptorilor.

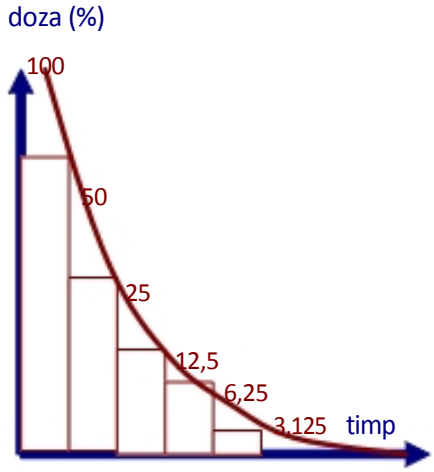


Figura 1.12

Eliminarea a jumătate din cantitatea de medicament din organism până la sfârşitul unei perioade de înjumătățire va conduce la scăderea exponențială drastică, a procentului din doză care mai există în organism

(după Brander, 1991)

Stabilirea ratei de perfuzare intravenoasă

Atunci când este necesar un efect terapeutic de intensitate constantă, cerința poate fi satisfăcută cel mai bine prin perfuzarea i.v. a medicamentului, atâta timp cât este necesar, la o rată potrivită. Doza poate fi calculată după ecuația amintită la mărimea dozei (1.1), iar rata i.v. potrivită, după cum urmează. Rata la care medicamentul este pierdut din organism poate fi cel mai util exprimată drept clearance total, atunci când se cunoaşte sau se poate afla concentrația plasmatică dorită (C_{pd}):

$$R = C_{pd} \times V_d \times ß \qquad \text{ec. 1.2}$$

Unde:

R = rata de pierdere a medicamentului (mg h^{-1}).

Deci, pentru a menține la nivel constant o concentrație deja atinsă a medicamentului în organism este necesară doar perfuzarea medicamentului cu o rată orară egală cu rata de eliminare.

Efectul de platou

Atingerea unei concentrații platou stabile este posibilă şi fără a se administra o doză de atac. Dezavantajul este acela că, timpul necesar pentru terapie poate fi incompatibil cu dezideratul unui rezultat favorabil terapeutic. Când un medicament este perfuzat i.v. la o rată constantă potrivită (şi este eliminat printr-o cinetică de prim ordin), concentrația plasmatică a medicamentului creşte până la platoul dorit şi se va menține pe tot parcursul perfuziei.

Platoul poate fi atins dacă există o potrivire între rata de perfuzare şi cea de eliminare. Cantitatea de medicament eliminată în unitatea de timp creşte progresiv atâta timp cât perfuzarea continuă de medicament determină creşterea progresivă a concentrației plasmatice. Acest fenomen rezultă din cinetica de prim ordin a eliminării, care presupune capacitatea de eliminare a unei fracțiuni constante în unitatea de timp, din cantitatea progresiv crescătoare de medicament prezent[10].

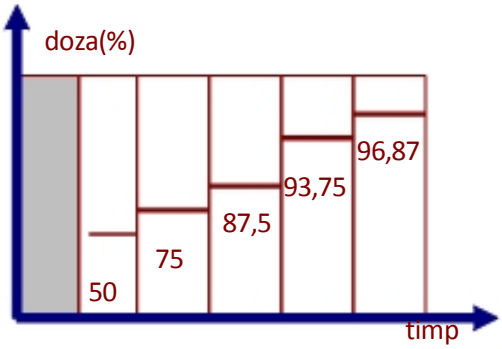


Figura 1.13

Acumularea unui medicament în organism atunci când este injectat la o rată constantă de 100 unități/perioadă de înjumătățire (după Brander, 1991).

[10] O concentrație în platou este caracterizată de timpul necesar pentru atingerea ei (dependent de ß şi V_d) precum şi de concentrația plasmatică la care se instalează (dependentă de rata de perfuzare fixată).

Cunoscându-se concentrația platou dorită, rata de perfuzare constantă necesară pentru a o atinge poate fi calculată prin ecuația 1.2. La sfârşitul perfuziei timpul necesar efectuării eliminării va depinde doar de valoarea ß a medicamentului.

Timpul necesar atingerii concentrației platou şi cel necesar eliminării complete sunt aproximativ egali cu = 6 x t ½.

Atingerea progresivă a concentrației platou este ilustrată în figura 1.13, în care cantitatea totală a medicamentului din organism reprezentată pe fiecare interval de înjumătățire este egală cu cantitatea perfuzată pe durata de înjumătățire plus reziduul din perfuzarea de până atunci.

Efectul administrărilor repetate

Cu toate că perfuzarea i.v. continuă de medicament oferă cel mai precis control asupra nivelului medicamentului în organism şi este esențială pentru medicamentele cu un interval terapeutic mic şi pentru cele cu eliminare rapidă, este relativ rar utilizată şi posibil de efectuat în medicina veterinară.

Se cunoaşte şi posibilitatea atingerii unui efect de platou aproximativ prin administrări repetate, iar dacă mărimea dozei şi intervalul de administrare sunt menținute constante, concentrația plasmatică medie dorită poate fi atinsă şi menținută pe o perioadă dorită.

Deci, cantitatea de medicament din organism şi concentrația plasmatică vor fi maxime, imediat după fiecare administrare şi minime imediat înainte de următoarea doză.

Pornind de la ideea că nivelul concentrației minime nu este incompatibilă cu scopul terapeutic şi că peak-ul concentrației nu implică risc toxicologic, oscilațiile concentrației plasmatice sunt întru totul acceptabile.

Aceste oscilații pot fi micşorate prin divizarea dozei zilnice de întreținere în doze egale mai mici administrate la intervale fixe mai scurte, adică o apropiere de principiul perfuzării.

Atunci când dozele sunt administrate la intervale egale cu timpul de înjumătățire constant ratei de eliminare aceasta va fi cel care determină timpul necesar pentru atingerea platoului, iar mărimea dozei va determina media concentrației platou.

Acest regim de administrare este ilustrat în figura 1.14 şi arată că nivelul mediu al concentrației platou va fi de circa 1,5 (de fapt 1,44) ori mai mare decât concentrația maximă atinsă de doza inițială, dacă se menține aceeaşi doză şi în cazul administrărilor ulterioare, la un interval egal cu timpul de înjumătățire.

Concentrația plasmatică în intervalul de stabilitate va fi dată de formula:

$$C_{p\infty} = \frac{1{,}44\ fD}{V_d} \qquad \text{ec. 1.3}$$

unde

$C_{p\infty}$ = concentrația plasmatică medie în platou, iar fD = doza biodisponibilă.

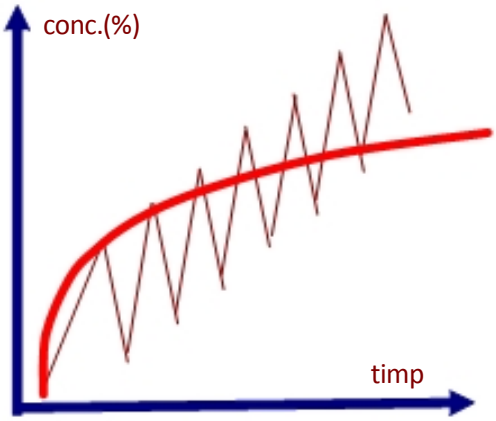


Figura 1.14

Fluctuațiile concentrației plasmatice ale unui medicament care este administrat cu o rată constantă la intervale egale cu timpul de înjumătățire. Se observă că după circa patru administrări se obține o concentrație medie relativ constantă (după Brander, 1991).

Desigur că în practică este destul de dificil de administrat la un interval de timp egal cu timpul de înjumătățire pe toată perioada tratamentului (zi şi noapte: multe medicamente au timpul de înjumătățire între 0,5 şi 4 ore). Cum poate fi adecvată atunci o terapie bazată pe administrările zilnice?

Un răspuns este acela că multe remedii sunt astfel formulate încât absorbția, departe de a fi instantanee, este prelungită.

Acest fapt prelungeşte perioada de acțiune peste cea anticipată, doar pe baza timpului de înjumătățire. De exemplu, penicilina cristalină are t ½ = 30 - 60 minute şi, ca atare, este preparată sub formă de procainpenicilină suspensie, astfel încât o injecție la 24 h este compatibilă cu o perioadă de concentrație terapeutică plasmatică suficientă.

Altă situație este aceea în care medicamente relativ lipsite de toxicitate (cum ar fi penicilina G) sunt administrate într-o doză mult mai mare decât cea teoretic necesară. Astfel va trece o perioadă mai mare de timp până la scăderea concentrației plasmatice sub nivelul minim eficace.

Relația dintre perioada de activitate şi cea de administrare nu este liniară ci logaritmică.

Aceasta este ilustrată în figura 1.15. unde mărirea de 4 ori a dozei conduce doar la dublarea perioadei de activitate, pornind de la ideea că este valabilă cinetica de prim ordin, adică fiecare dublare a dozei conduce la extinderea doar cu 50% a perioadei de activitate.

Penicilina G mai demonstrează şi că, pentru anumite medicamente, prezența continuă în volumul de distribuire la o concentrație stabilă nu este necesară.

De fapt, s-a stabilit faptul că expunerea intermitentă la penicilină G ar fi preferabilă sau că este chiar necesară pentru a avea succes terapeutic.

Acest lucru este perfect adevărat pentru toate medicamentele a căror perioadă de acțiune depăşeşte prezența lor în plasmă (adică acelea al căror timp de

înjumătățire farmacologic este mai mare decât timpul de înjumătățire chimic, prin cuplare ireversibilă la enzime sau receptori).

Problema contrară (față de dispariția efectului, datorită unei frecvențe de administrare prea mici a medicamentului cu timp de înjumătățire redus) este cea a administrărilor prea frecvente a medicamentelor cu timp de înjumătățire mare, care favorizează acumularea lor într-o proporție prea mare în organism.

Amândouă situațiile constituie exemple de cazuri în care cumularea unor doze succesive este inadecvată pentru rezultatul dorit.

Tendința de acumulare a medicamentelor poate fi exprimată printr-o valoare numită raportul de cumulare[11].

Aşa cum a reieşit din figura 1.13., pentru orice medicament administrat în doze fixe şi la intervale egale cu timpul de înjumătățire, raportul de cumulare este 2, iar nivelul de cumulare este acceptabil.

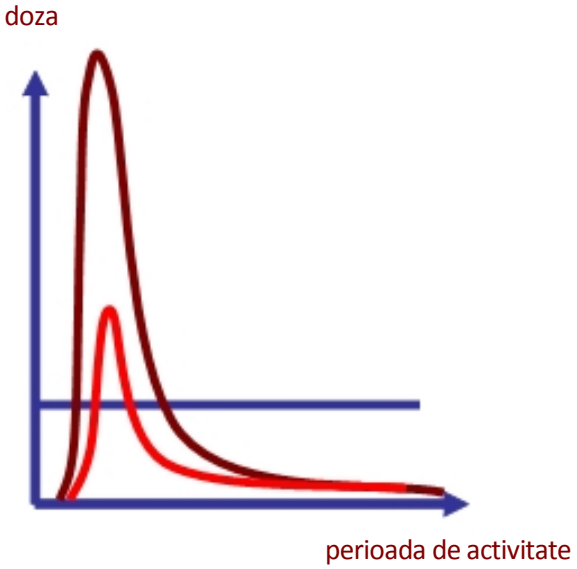


Figura 1.15.
Atunci când operează cinetica de prim ordin, o dublare a duratei efectului se obține prin mărirea de patru ori a dozei administrate (Brander, 1991).

Administrarea la intervale mai mari decât timpul de înjumătățire elimină virtual posibilitatea de cumulare. La intervale mai mici decât timpul de înjumătățire, indicele creşte rapid, cumularea se produce într-un grad mai mare, iar concentrația în platou are un nivel mai mare, atâta timp cât nu se reduce mărimea dozei.

Indicele de cumulare care exprimă consecințele alegerii unui anumit interval de administrare este ca atare, un al doilea factor de care depinde concentrația plasmatică medie din stadiul de echilibru. Unele consecințe practice ale acestor caracteristici sunt următoarele:

11 Acesta este definit ca raport între: cantitatea de medicament din organism după prima administrare şi cea din timpul peak-ului (vârfului plasmatic) din platou.

• medicamentele care au un timp de înjumătățire scurt (4 h) pot fi administrate în doze de întreținere recomandate şi pe baza unui interval convențional fix (ex: o dată la 8 ore) astfel încât nu vor conduce la cumulare sau vor atinge o concentrație platou insuficient de ridicată pentru a produce efecte toxice;

• medicamentele cu timp de înjumătățire mare (ex: digoxin, fenobarbital, oxitetraciclină etc.), dacă sunt administrate în doza de întreținere recomandată şi la aceeaşi frecvență (mai mică decât timpul de înjumătățire) se vor acumula la niveluri periculoase sau vor necesita un timp îndelungat pentru a atinge un nivel în platou acceptabil în cazul administrării lor la intervale egale cu cel de înjumătățire.

• Această ultimă problemă este rezolvată prin abandonarea dozei fixe şi administrarea unei doze inițiale, mai mare, care să ridice rapid nivelul plasmatic până la concentrația terapeutică.

Aceasta va fi urmată de doza convențională (de întreținere) pentru a menține concentrația la nivelul dorit. Sulfamidele şi antibioticele sunt două grupe de medicamente pentru care instalarea rapidă a efectului este necesară, dar care au un timp de înjumătățire lung şi limite de siguranță înguste şi, ca atare, sunt administrate după această schemă (doza de atac + doze de întreținere).

Dacă se cunoaşte doza de întreținere, doza de atac poate fi calculată astfel:

$$D_I = \frac{D_m}{ß \times t_{int}} \qquad \text{ec. 1.4}$$

unde:

D_I = doza de atac,
D_m = doza de întreținere,
ß = constanta ratei de eliminare,
t_{int} = intervalul dintre administrări.

Stereospecificitatea acțiunii

Presupusa acțiune a unui anumit medicament se bazează pe legarea preferențială a unei substanțe la un anumit partener molecular de reacție, adică la un receptor. Afinitatea deosebită a unui farmacon la receptorul "propriu" presupune că el are o configurație care se potriveşte foarte bine, adică între cei doi parteneri există complementaritate.

Datorită acestui motiv, substanțele stereoizomere, adică cele a căror secvențialitate atomică este aceeaşi însă au structură spațială diferită, posedă complementarități diferite față de locul de acțiune şi, ca atare, au proprietăți farmacologice diferite.

O formă de stereoizomerie importantă în farmacoterapie este enantiomeria. Aceasta este izomeria în care structurile spațiale a două substanțe (cei doi enantiomeri) sunt simetrice față de un plan ("imagine în oglindă"), iar imaginile lor nu sunt "congruente".

Enantiomeria se bazează pe faptul că într-o moleculă există un atom de carbon care poartă patru substituenți diferiți.

În figura 1.16. este reprezentată schematic o astfel de pereche de enantiomeri.

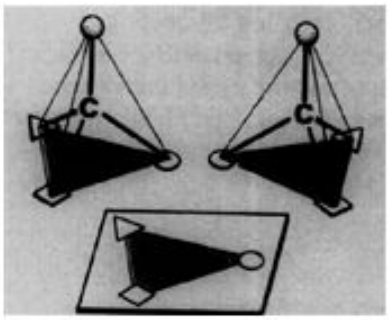


Figura 1.16

Stereoselectivitatea ocupării receptorilor. Doar unul din cei doi enantiomeri (cel din stânga) deține caracteristici de complementaritate cu situsul de cuplare al receptorului (după Kuschinsky, 1989).

Distanțele dintre un anumit atom şi atomii învecinați sunt identice la ambii enantiomeri. De aceea enantiomerii sunt comparabili între ei în aproape toate proprietățile chimice şi fizice. Ele se diferențiază însă din punct de vedere al activității lor optice, pentru că ei rotesc planurile de polarizare al unui fascicul de lumină polarizată în sensuri diferite.

Fasciculul de lumină polarizată va fi rotit către dreapta de către forma (+, dextrogiră) şi către stânga de către forma (-, levogiră). Independent de sensul rotirii luminii polarizate, este posibilă caracterizarea ambilor enantiomeri cu ajutorul a două sisteme de clasificare. Clasificarea se face raportând substanțele la D- (dextrogire) şi L- (levogire) glicerinaldehidă, obținându-se seria D şi seria L. Luând în considerație situarea substituenților la atomul de carbon asimetric precum şi numărul lor, este posibilă o clasificare după sistemul R - S. La sinteza chimică a unei substanțe cu atom de carbon asimetric, nerealizată într-o succesiune de etape, rezultă de cele mai multe ori un amestec[12] (racem), în care enantiomerii au proporția de 1:1 şi care, în mod corespunzător, nu produc rotirea planului luminii polarizate.

În natură, sintezele controlate enzimatic se desfăşoară stereoselectiv, astfel încât este sintetizat numai unul dintre enantiomeri: (-), D, R - adrenalină, (-), L, S - hiosciamină). Când centrul asimetric al unei molecule - farmacon se găseşte în zona de cuplare a acestuia cu receptorul, iar la legare participă trei grupări legate de acest carbon asimetric, atunci doar unul dintre enantiomeri va prezenta complementaritate optimă cu receptorul (fig. 1.16).

Structura spațială diferită, influențează şi complementaritatea la enzimele care participă la metabolizarea medicamentului, astfel încât transformarea metabolică a enantiomerilor se va desfăşura pe diferite căi, în mod stereoselectiv.

Aşa se întâmplă, de pildă cu enantiomerul (mai activ) (-), S al warfarinei (anticoagulant oral) care va fi descompus în ficat mai ales la nivelul ciclului cumarinic, în timp ce enantiomerul (+), R va fi modificat mai ales la nivelul lanțului

[12] Separarea celor doi enantiomeri presupune dispunerea de tehnologie avansată, datorită faptului că enantiomerii se aseamănă foarte bine din punct de vedere fizico-chimic. De aceea, substanțele farmaceutice de sinteză care conțin atomi de carbon asimetrici se găsesc de cele mai multe ori ca preparate farmaceutice sub formă de racem (ß-blocante, anticoagulante orale, antiinflamatorii acide, etc).

de atomi de carbon. Astfel, eliminarea formei S se va produce mai rapid. Este de reținut că un alt farmacon cu acțiune diferită, administrat concomitent, poate interveni în metabolizarea celor doi enantiomeri.

Aceste exemple clarifică faptul că enantiomerii unei substanțe pot avea caracteristici farmacodinamice şi farmacocinetice diferite. Administrarea unui preparat racemic reprezintă, de fapt, administrarea concomitentă a două substanțe cu efecte mai mult sau mai puțin diferite (cei doi enantiomeri), fiind comparabilă cu administrarea unui preparat combinat.

Chiar dacă unul din enantiomeri este total inactiv din punct de vedere farmacologic, administrarea sa reprezintă introducerea (inutilă) uneori a unei substanțe străine în organism.

Cinetica de ordinul zero

În descrierea cineticii absorbției şi eliminării şi a consecințelor acestora asupra mărimii dozei şi asupra frecvenței, s-a pornit până acum de la ideea că acestor procese li se aplică cinetica de ordinul I.

Una dintre caracteristicile acesteia este aceea că timpul de înjumătățire pentru procesul influențat (de obicei eliminarea) este dependent de doză. Când se aplică cinetica de ordin zero, se vehiculează mai degrabă o cantitate constantă decât o fracțiune constantă în unitatea de timp. S-a presupus de asemenea, că în momentul în care constanta ratei pentru un anumit medicament şi la un anumit individ s-a stabilizat, atunci ea va rămâne nemodificată[13].

O astfel de schimbare dramatică ce apare în timpul unui tratament ar produce inevitabil devierea concentrației plasmatice inițiale, cu consecințe nedorite (ex. absorbția inadecvată, acțiunea medicamentoasă excesivă sau chiar toxicitatea). De asemenea, este posibil ca un medicament a cărui eliminare este strâns dependentă de procesele de transport prin carrier, să fie manevrat printr-o cinetică de ordinul I până când carrier-ul se saturează, moment în care cinetica devine de ordin zero[14].

Reziduurile medicamentoase

Existența reziduurilor medicamentoase în lapte sau în țesuturile comestibile ale animalelor de măcelărie constituie o preocupare de interes sanitar public.

Reziduurile pot apărea, nu doar datorită proprietăților fizico-chimice ale substanțelor în sine ci, şi datorită eficacității acelor dispozitive farmaceutice şi bioingineresti care încearcă să mărească timpul de înjumătățire plasmatic al medicamentelor în cauză (boluri cu eliminare secvențială sau continuă, implanturi

---

13 Oricum afecțiunile organice pot modifica aportul organismului la clearance-ul total al medicamentului şi, astfel, se poate deduce că aceste fenomene ar putea determina modificarea cineticii de ordinul I în cinetică de ordin zero.

14 Acest fenomen se petrece când concentrația medicamentului în organism creşte, ca o consecință a pătrunderii continue în sânge sau a unei doze prea mari. Aceste două situații apar la perfuzarea i.v. la o rată prea mare sau în cazul administrării fenilbutazonei la cabaline. Îndată ce cinetica de ordin zero începe să opereze, dacă următoarele doze rămân neschimbate şi se administrează la acelaşi interval, pot provoca o creştere neaşteptat de rapidă a concentrației medicamentului în organism. În ambele situații analiza dinamicii concentrației plasmatice va evidenția motivul rezultatului terapeutic neaşteptat şi va permite astfel modificarea în sens rațional a terapiei.

etc). Atenția specialiştilor s-a concentrat până acum asupra problemelor create de persistența îndelungată a organocloruratelor în depozitele adipoase şi de efectele nedorite asupra speciilor de măcelărie (ex: păsări de carne, suine etc).

Organocloruratele au un coeficient de partaj apă-grăsime foarte înalt, astfel încât cantități însemnate pătrund rapid în grăsimile organismului unde rămân stabile din punct de vedere chimic datorită protecției asigurate de aceste țesuturi şi de unde sunt puse în libertate foarte încet.

Această problemă, împreună cu persistența anumitor substanțe chimice cum ar fi bifenilii policlorinați, precum şi realizarea faptului că laptele care conține antibiotice (ex: betalactamine) poate induce fenomene de sensibilizare la oameni, au concentrat atenția asupra potențialului toxic al reziduurilor agrochimice, inclusiv al medicamentelor. Reziduurile de pesticide în produsele lactate şi a antibioticelor, promotorilor de creştere, în carne au fost depistate tot mai frecvent.

Acestea şi preocuparea generală pentru siguranța consumatorilor expuşi regulat şi inevitabil la substanțele chimice au condus la definirea unei mărimi numită limită zilnică admisă (denumită în original ADI = acceptable daily intake, (Pugh, 1991).

Valoarea acestei cantități pentru om reprezintă consumul zilnic al unei substanțe prin intermediul alimentelor care, pe un termen nelimitat, nu poate produce efecte nedorite. Acesta depinde de toxicitatea cunoscută a substanțelor şi se calculează în modul următor:

$$ADI = \frac{NEL \times 70}{100} \qquad \text{ec. 1.5}$$

în care NEL = cantitatea ineficace (mg kg^{-1}) (NEL = "no-effect level") dedusă din administrări pe cale orală a substanței la rozătoare de laborator, pe termen lung.

Factorul 70 este derivat din media greutății corporale umane (în kg, omul adult este considerat la 70 kg), iar 100 este un factor arbitrar de securitate (acesta poate creşte până la 2000 în cazul substanțelor cancerigene).

Pentru a reduce la minim pericolul implicat de reziduurile din alimentele de origine animală, se obişnuieşte ca, pentru anumiți compuşi şi preparate să se definească o perioadă numită perioadă de aşteptare, de interzicere sau de retragere
care trebuie să treacă de la ultima administrare a medicamentului până la sacrificarea animalului sau până la introducerea în consumul uman a laptelui sau ouălor.

Această problemă este foarte delicată în cazul implanturilor hormonale sau a altor formulări cu eliberare lentă. Astfel de agenți sunt administrați uzual prin implantarea unei pelete solide de principiu activ sub pielea pavilionului auricular sau în alte zone accesibile, acestea fiind detaşate de carcasă la sacrificarea animalului.

Solubilizarea implantelor este foarte înceată şi, ca atare, acțiunea medicamentelor continuă pe parcursul a mai multe săptămâni[15].

---

15 Oricum, variațiile sunt considerabile, pe de-o parte, datorită influenței exercitate de tehnica de implantare asupra ratei de absorbție şi, pe de altă parte, datorită utilizării implanturilor într-un mod diferit de cel

În mod diferit, promotorii de creştere antimicrobieni sunt incluşi în furaje într-o concentrație constantă şi în proporții variabile în funcție de perioada din ciclul de îngrăşare. Datorită acestei metode, se ating concentrații stabile în organism.

Dacă se administrează apoi un furaj neaditivat, statusul stabil începe să scadă cu o rată dependentă de timpul de înjumătățire al medicamentului şi, de multe ori, perioada de aşteptare este de doar câteva zile.

În cazul acestui tip de promotori de creştere, cercetarea reziduurilor se extinde şi asupra identificării metaboliților excretați şi a efectelor lor asupra organismelor din mediul înconjurător. În concluzie, este important de evidențiat că, din punct de vedere teoretic, "un proces cinetic de ordinul I nu va conduce niciodată la eliminarea completă a unui medicament, deoarece eliminarea unei proporții fixe de medicament presupune ca o proporție constantă de medicament să rămână în organism. Se poate spune că un medicament cu un astfel de comportament este redus simplu la o concentrație nesemnificativă din punct de vedere farmacologic" (Brander, 1991).

Eliminarea completă devine ca atare un termen aflat în relație cu incapacitatea unei tehnici analitice de a pune în evidență medicamentul.

Atâta timp cât tehnica analitică dobândeşte o acuratețe tot mai mare (unele au deja precizie de ordinul femtogramului (10^{-15})), capacitatea de estimare certă a timpului de clearance creşte[16].

Din cele expuse până acum, trebuie să fie evident că, pentru a oferi credibilitate, acest interval trebuie stabilit pentru fiecare cal în parte, pentru fiecare remediu, pentru fiecare regim de administrare şi pentru fiecare cale de administrare, utilizând un sistem analitic compatibil din punct de vedere al preciziei cu cel utilizat de laboratoarele de testare anti-doping.

Raporturile risc - beneficiu

Administrarea unei substanțe chimice la un animal nu este un proces lipsit de riscuri chiar şi atunci când substanța este un farmacon care este încorporat într-un remediu potrivit formulat. Posibilitatea ca răspunsul la medicament să nu fie cel aşteptat este în permanență prezentă, precum şi posibilitatea ca el să producă afecțiuni imediate sau întârziate.Înainte de începerea unui tratament, medicul trebuie să aleagă medicamentul despre care cunoaşte că va produce o modificare avantajoasă a stării pacientului. De asemenea, el trebuie să fie sigur că ştie să utilizeze corect medicamentul pentru a obține nu doar tipul ci şi nivelul răspunsului pe care doreşte să-l obțină. Mai trebuie să cunoască dezavantajele pe care le-ar putea implica terapia cu medicamentul în cauză sau întreruperea tratamentului.

---

recomandat de producător (ex: în doze sau cu frecvență mărite). Temerile mai există şi datorită faptului că implanturile nu sunt întotdeauna absorbite complet în perioada de aşteptare premergătoare sacrificării (circa 60 zile) şi de multe ori se întâmplă ca animalele să fie sacrificate înainte de trecerea acestui interval (cazul sacrificărilor de necesitate).

16 Acest fapt este bine exemplificat de detectarea substanțelor dopante la caii de curse la care, perioada de retragere (pentru a fi mai precişi în acest caz: perioada de detectare) pentru fenilbutazonă a crescut, de-a lungul anilor de la 48 h la 8 zile. Afecțiunile organice pot modifica aportul organismului la clearance-ul total al medicamentului şi, astfel, se poate deduce că aceste fenomene ar putea determina modificarea cineticii de ordinul I în cinetică de ordin zero.

Dacă medicul dispune de toate aceste informații, el poate decide dacă avantajele utilizării depăşesc dezavantajele produse de administrarea sau neadministrarea lui. Acesta constituie raportul risc - beneficiu.

Dacă medicul veterinar hotărăşte în favoarea terapiei, el poate lua o decizie şi cu privire la raportul cost - beneficiu, în cazul animalelor de rentă.

Evident că această decizie necesită o cunoaştere adecvată a informațiilor disponibile precum şi capacitatea de a lua în considerare aceştia precum şi alți factori.

Aceşti "alți" factori, includ gradul în care proprietarul animalului nu cunoaşte riscurile terapiei sau dacă este tentat de a cere despăgubiri în cazul în care terapia este întreruptă şi animalul moare. Termenul de pericol este utilizat pentru a descrie natura oricărui dezavantaj al utilizării medicamentului (ex: reacțiile de hipersensibilizare la penicilină), iar termenul de risc este utilizat pentru a descrie probabilitatea ca pericolul să apară în cazul respectiv.

Trebuie admis că numărul datelor disponibile în prezent, care să permită o decizie rațională cu privire la raportul risc - beneficiu, este mic.

Ocazional, fenilbutazona, de exemplu, cauzează moartea la cai dar oare acest fenomen apare destul de frecvent pentru a descuraja utilizarea acesteia în tratarea sau prevenirea traumatismelor?

Dietilstilbestrolul (DES) este un produs hormonal, utilizat ca promotor de creştere util, însă utilizarea lui a fost abandonată în UE de când s-au raportat cazuri de inducere a cancerului la om şi animale (la fel şi clenbuterolul). Răspunsul în acest caz este acela că utilizarea unui promotor de creştere necancerigen este net favorabilă.

Medicamentele anticanceroase pot ele însele să producă cancer şi, în aproape toate cazurile, prezintă numeroase efecte secundare neplăcute.

Oxitetraciclina, de exemplu, a produs cazuri de colită fatală la cai, însă este ieftină, are spectru larg şi un timp de înjumătățire mare (Brander, 1991).

Valoarea animalului va fi factorul care va determina clinicianul să caute un remediu alternativ, cu excepția cazului în care infecția pune în pericol viața animalului şi se cunoaşte că doar oxitetraciclina este eficientă. În general, decizia dacă riscul este sau nu acceptabil este cu atât mai uşor de luat cu cât animalul este mai bolnav.

În multe situații, pentru multe medicamente, riscul este mai mult decât neglijabil. Oricum, sunt de luat în seamă proprietățile chimice şi toxicologice ale medicamentului. De pildă, un antihelmintic organofosforic este în general sigur la bovine, dacă este administrat în doza recomandată.

Oricum, dacă animalele au fost tratate extern cu un produs organofosforic în săptămânile precedente, riscul va fi mult mai ridicat. Un risc similar de interacțiune există între miorelaxantele centrale (succinilcolina) şi organofosforicele.

Pericolele sunt variate, nu doar ca severitate, ci şi în ceea ce priveşte uşurința cu care pot fi anticipate. Dacă ele depind de acțiunea medicamentului (adică sunt farmacodinamice) sau de dispunere (farmacocinetice) pot fi acumulate date despre incidența lor.

Pericolele mai puțin previzibile sunt acelea care apar într-un mod întâmplător (cum sunt reacțiile alergice sau anafilactice).

Estimările mai exacte ale situației risc - beneficiu necesită mai multe date şi există un semn de speranță deoarece în unele țări s-a început înregistrarea efectelor adverse care apar la animale, punându-se bazele "Farmacovigilenței veterinare", după modelul din medicina umană.

Relația doză - efect

Investigarea variației răspunsului în funcție de doză, a reprezentat unul din punctele de plecare ale farmacoterapeuticii. Recunoaşterea acestei relații fundamentale a făcut posibilă dezvoltarea biodeterminării cantitative şi care, mai târziu, a stimulat propunerile de descriere a consecințelor cantitative ale cuplării dintre medicament şi receptor. Demonstrarea existenței unei corelații între doză şi efect este prima etapă în investigarea activității farmacologice a unui compus.

Se cunosc două tipuri de răspuns:

• în primul caz, răspunsul este un eveniment al cărui frecvență de apariție întro populație este dependentă de doză;

• în al doilea, intensitatea răspunsului la un individ este dependentă de doză.

În testarea medicamentelor, un rezultat pozitiv reprezintă în mod convențional apariția unui răspuns de intensitate bine stabilită dinainte, în timp ce o creştere a dozei va determina ca un procent mai mare din efectivul tratat să răspundă cu aceeaşi intensitate. Adică răspunsul este cuantal.

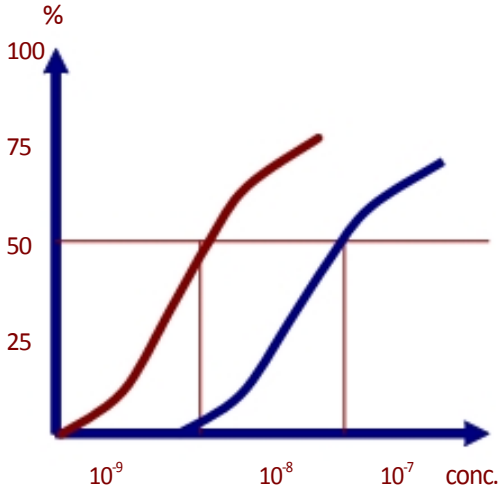


Figura 9.7

Curba concentrație-efect pentru acetilcolină (curba punctată) şi pentru arecolină (curba continuă) într-un experiment executat pe ileon de cobai. Pe abscisă: concentrația molară exprimată logaritmic; pe ordonată: efectul reprezentat în procente din efectul maxim posibil. (după Kuschinsky, 1989)

Dependența efectului unui medicament de doza sau de concentrația lui este o funcție caracteristică pentru fiecare substanță. Această funcție este reprezentată grafic printr-o curbă doză - efect din care se pot extrage următoarele trei valori:

• afinitatea,

• mărimea efectului maxim posibil ("activitatea intrinsecă") şi

• partea ascendentă a curbei.

Pe abscisă se va trece:

• doza sau concentrația, în exprimare logaritmică, iar

pe ordonată:

• reacția exprimată în procente din efectul maxim posibil.

Pentru ilustrarea acestei funcții vom folosi două exemple clasice din medicina experimentală: figura 1.17. prezintă rezultatul unui experiment pe ileon izolat de cobai, două substanțe fiind comparate din punct de vedere al afinității şi al activității intrinsece. S-a putut constata că una dintre substanțe (acetilcolina) posedă o afinitate mare, adică este mai eficientă în diluții mari decât cealaltă substanță (arecolina); aceasta din urmă având, pe de altă parte, o "activitate intrinsecă" mai ridicată, deoarece efectul ei maxim posibil este mai mare.

Când două sau mai multe diluții ale aceluiaşi medicament sunt administrate secvențial aceluiaşi țesut, în volume crescânde, pentru a obține pentru fiecare nivel al răspunsului de la minim la maxim, curbele corespunzătoare fiecărei diluții vor fi paralele. În cazul unei biodeterminări intervalul dintre curbe redă raportul concentrațiilor pentru diluțiile testate.

Pentru un răspuns cuantal, atât curba doză-efect cât şi curba doză logaritm - răspuns sunt sigmoide[17.] La integrarea celor două tipuri de răspuns în contextul terapeuticii, se va obține un răspuns gradual prin măsurarea intensității crescânde a răspunsului care se instalează la un animal atunci când se administrează doze crescânde de medicament, însă datorită intervalului mare de variație interindividuală a răspunsului la o doză standard de medicament, această informație este relevantă doar pentru animalul căruia i s-a administrat medicamentul.

Curba cuantală doză-efect va evidenția variația interindividuală menționată anterior atunci când frecvența crescândă de apariție a unui anumit eveniment bine stabilit sau a unui răspuns de o anumită intensitate în grupe standard de animale se produce la administrarea unei doze crescânde.

În acest caz, informația obținută este de valoare pentru populația din care fac parte grupurile de studiu, definind limitele intervalelor de dozare pentru remediul în cauză. Pentru a demonstra valoarea unei curbe doză-efect ca sursă de informații pentru terapeutică, vom lua în considerare o astfel de curbă obținută din evaluarea unui anestezic (figura 1.18.).

Potența unui medicament este o proprietate determinată de comportamentul farmacocinetic, de capacitatea sa de a ocupa şi apoi activa receptori şi este reprezentată de distanța dintre axa verticală şi piciorul curbei.

Potența are importanță practică doar când se ia în considerare ca relație cu intervalul dintre curba doză efect şi curba B - curba doză - letalitate (curba în care este înregistrată ca efect moartea animalului) pentru acelaşi medicament.

---

[17] În farmacologie este convențional de a transforma date cu privire la doze în valori logaritmice, atunci când se reprezintă grafic relația cuantală doză-efect. Un avantaj pentru cercetător este acela că răspunsurile de tip linear pot fi definite prin mai puține puncte de referință şi sunt mult mai uşor de interpretat. De exemplu, nivelul dozei poate fi prezentat mult mai compact în unități logaritmice.

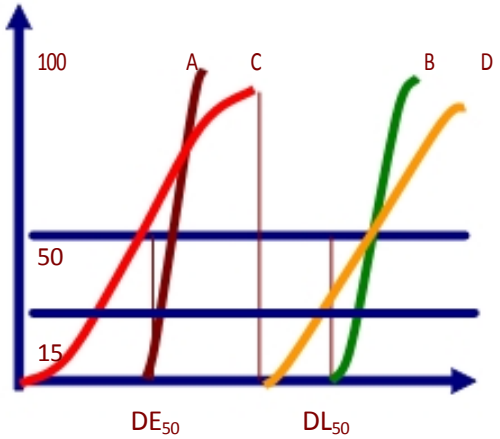


Figura 1.18.

Curbele doză - efect (A şi C) şi doză letalitate (B şi D) pentru două anestezice care au aceeaşi DE_{50} şi aceeaşi DL_{50}, dar ale căror curbe au înclinații diferite. Aceste medicamente ar trebui să aibă acelaşi indice terapeutic, însă este evidentă superioritatea medicamentului A care are un raport terapeutic mai bun. (după Brander,1991)

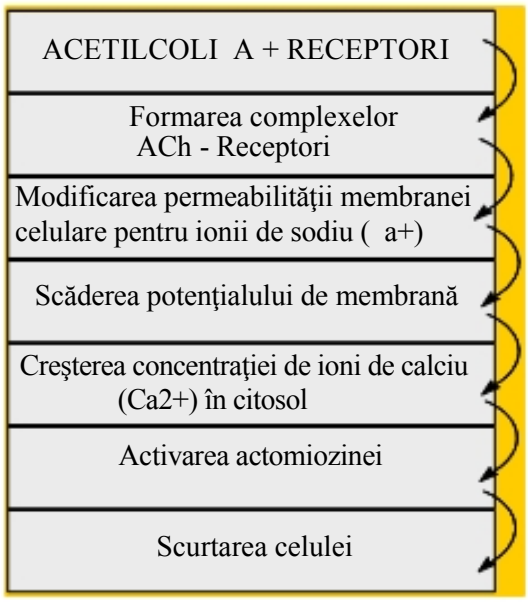


Figura 1.19.

Transformarea ocupării receptorilor în efect. Interacțiunea dintre acetilcolină şi receptorii specifici se traduce printr-o serie de procese în lanț care conduc la scurtarea celulei (Kuschinsky,1989).

De reținut că cel mai puternic dintr-o serie de medicamente înrudite nu este neapărat şi cel mai bun sau cel mai convenabil remediu!

O problemă importantă îl constituie faptul că nu se poate realiza cu exactitate măsurarea interacțiunii farmaconului cu receptorul, ci doar a efectului acestei interacțiuni (ex: o contracție musculară, diminuarea tonusului muscular sau modificarea unei secreții glandulare). Între momentul cuplării unei anumite substanțe la receptor şi momentul efectului se interpun o serie de procese (fig. 1.19.).

Latența şi intensitatea acțiunii

În mod obişnuit, momentul acțiunii medicamentului se poate raporta la concentrația plasmatică a medicamentului.

Timpul necesar pentru a atinge acea concentrație va depinde doar de doi factori: doză şi constanta ratei procesului de absorbție:

• Doza, determină concentrația la locul administrării şi influențează mărimea gradientului de concentrație în compartimentul central.

• Constanta ratei, defineşte fracțiunea de medicament care este absorbită de la locul de administrare în unitatea de timp (şi reprezintă în termeni cantitativi, efectul net al tuturor factorilor descrişi ca influențând rata absorbției).

Absorbția prin difuzie urmează cinetica de prim ordin, adică absorbția maximă va apare la scurt timp după administrare. Cu cât cantitatea de la locul administrării scade cu atât se va reduce cantitatea absorbită în unitatea de timp.

Tiparele generale ale concentrației plasmatice după administrările i.v., i.m. sau s.c. ale aceleiaşi doze sunt reprezentate în figura 1.20. Fiecare curbă ilustrează efectul căii de administrare şi mărimea perioadei de latență, concentrația maximă care poate fi atinsă şi durata acțiunii.

Perioada de latență este intervalul de timp scurs de la încheierea administrării şi momentul în care concentrația de medicament la locul de acțiune este suficient de mare pentru ca medicamentul să fie capabil să-şi exercite efectul caracteristic.

Latența este micşorată prin utilizarea căii i.v. care este deci, ruta aleasă atunci când este necesară instalarea imediată şi deplină a efectului (ex: în infecțiile acute).

Neconcordanța între cele trei curbe este datorată diferențelor dintre cantitățile de farmacon transferate de la locul de administrare, în compartimentul central pe unitatea de timp şi, efectele consecutive ratei de eliminare.

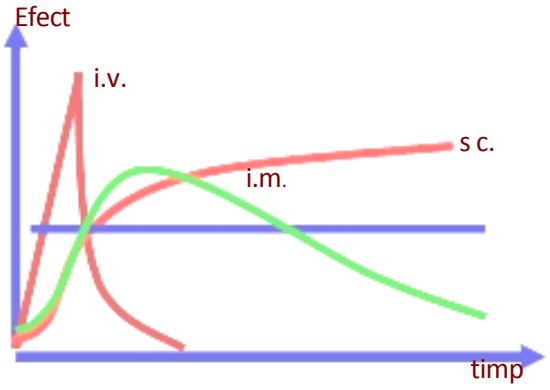


Figura 1.20.

Există o interdependență între (a) calea de administrare a unei doze standard de medicament, (b) perioada de latență, (c) concentrația maximă ce poate fi atinsă şi (d) durata acțiunii. Perioada de latență este intervalul dintre administrarea medicamentului şi atingerea nivelului terapeutic. Perioada de acțiune a medicamentului se încheie atunci când concentrația medicamentului scade sub acest nivel. (linie continuă = administrare i.v.; linie întreruptă = administrare i.m.; linie punctată = administrare s.c.) (dupăBrander, 1991).

Intensitatea efectului medicamentos indus s-a demonstrat ca fiind bine corelată cu concentrația plasmatică în momentul respectiv.

Figura 1.20 demonstrează faptul că, calea i.v. este foarte potrivită pentru inducerea unui răspuns de scurtă durată şi de intensitate mare. De asemenea sugerează că, pentru a atinge un efect de durată cu aceeaşi intensitate pe alte căi injectabile este necesară administrarea unor doze mărite.

Dacă acestea vor fi eficiente, depinde de rata maximă de absorbție de la locul injectării. Efectul direct pe care îl poate produce un medicament este, de obicei, limitat la acele țesuturi pe care este capabil să le penetreze în faza de distribuire. În această fază, cuplarea sau stocarea imediat reversibilă vor proteja medicamentul de fazele de biotransformare sau excreție, prelungindu-i astfel durata de acțiune. Pe de altă parte, cuplarea sau stocarea vor micşora concentrația farmaconului activ reducând astfel intensitatea efectului sau, în cazul redistribuirii, vor determina chiar încheierea acțiunii.

Durata acțiunii unui farmacon

În urma unei administrări i.v. unice, întreaga doză va fi prezentă imediat în compartimentul central şi, ca atare, va fi expusă procesului de eliminare de prim ordin. Cu cât concentrația într-un asemenea proces este mai înaltă, cu atât proporția eliminată pe unitatea de timp este mai mare (concentrația scade exponențial şi rapid).

Durata mai mare pentru alte căi injectabile şi concentrațiile maxime mai mici reflectă perioada de timp necesară unei absorbții complete.

În această perioadă, fracțiunea neabsorbită nu este disponibilă pentru eliminare şi, în timp ce absorbția continuă, ea poate înlocui în compartimentul central medicamentul liber eliminat (extinzând astfel durata acțiunii). Atât pentru calea s.c. cât şi i.m., peak-ul (vârful) plasmatic coincide cu acea perioadă în care rata introducerii medicamentului în compartimentul central coincide cu rata eliminării prin procesele de disponibilizare. Aplicând constanta ratei de eliminare la cantitatea de medicament din organism se poate calcula fracțiunea eliminată în unitatea de timp.

Durata efectului medicamentos va fi dependentă de timpul necesar pentru a scădea concentrația plasmatică sub valoarea minim activă. Aceasta, la rândul ei, este determinată de volumul de distribuție al medicamentului (cu cât volumul este mai mare cu atât şi timpul de eliminare va fi mai mare) şi de contribuțiile relative ale diferitelor mecanisme ale procesului de eliminare.

Câteva durate tipice produse de combinația acestor factori sunt prezentate în tabelul 1.4, în cazul medicamentelor eliminate pe cale renală[18]. Exprimarea inconstanței în contribuția relativă a metabolismului şi excreției se poate remarca în variațiile timpului de înjumătățire plasmatic, la o anumită specie şi un anumit medicament. De exemplu, oxitetraciclina are timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) de 6 h la câine şi 10 h la cal, în timp ce $t_{1/2}$ al cloramfenicolului este de 6 h la câine şi doar

[18] Nu există o limită superioară a exemplelor din tabel, atâta timp cât clearance-ul renal poate fi nul, iar substanțele chimice stabile înalt lipofile nu pot fi deloc eliminate. Aceste exemple nu iau în considerare posibilitatea metabolizării, care poate fi de importanță majoră în eliminarea unor medicamente.

de 1 h la cal. Aceasta subliniază inexistența siguranței când se extrapolează dozele de la o specie la alta pe baza greutății corporale.

Tabelul 1.4.

Influența aspra duratei acțiunii medicamentului, a distribuției şi a mecanismului de excreție (după Brander, 1991)

Volum de distribuire	Mecanism de excreție	Timp de înjumătățire
Plasmă	Glomerulară + tubulară activă	3 minute
SEC	Glomerulară + tubulară activă	15 minute
Apa totală	Glomerulară + tubulară activă	50 minute
	Glomerulară	4 - 5 ore
	Glomerulară dar cu 99% reabsorbție	25 zile
SEC (afinitate de cuplare ridicată)	Glomerulară + tubulară activă	50 zile

Concentrația plasmatică este frecvent măsurată ca un indicator al duratei de viață utilă a unui medicament în organism şi este de reținut că forțele care tind să altereze acest nivel operează în permanență. Aceste forțe pot fi împărțite în cele care tind să:

- mărească concentrația (absorbția, biotransformările activatoare şi eliberarea medicamentului cuplat) respectiv,
- scadă concentrația (biotransformările de inactivare, stocare în țesuturi şi excreția).

Efectul de prim pasaj

Acest efect explică şi contribuie în aproape toate cazurile, la apariția diferențelor de biodisponibilitate ale unui medicament administrat. Absorbția intestinală (cu excepția celei sublinguale sau rectale), înainte de a ajunge în circulația sistemică, antrenează pasajul medicamentului prin circulația portă. Ca atare, el va fi expus extragerii din circulație şi inactivării. Pentru unele medicamente (ex: griseofulvină) chiar şi un singur pasaj hepatic, conduce la o pierdere extensivă de substanță. De asemenea, la scăderea biodisponibilității mai contribuie şi pierderile dinaintea şi din timpul absorbției, ceea ce impune, pentru a asigura acelaşi succes terapeutic, necesitatea ajustării dozelor în cazul administrărilor parenterale.

Aciditatea gastrică distruge penicilina G, enzimele proteolitice atacă medicamentele de natură polipeptidică (ex: insulina).

Tetraciclinele formează compuşi chelatați cu calciul din lapte, iar penicilinaza secretată de E. coli, reduce disponibilitatea unor peniciline (ex: benzilpenicilina).

Mucoasa intestinală poate inactiva într-o măsură semnificativă unele medicamente administrate pe cale orală; prin hidroliză (ex: trinitratul de glicerină), prin decarboxilare (ex: levodopamina), sau prin formarea sulfaților (ex: izoprenalina).

Medicii veterinari trebuie să se asigure că instrucțiunile sunt înțelese clar de către proprietari, iar forma de administrare aleasă este cea mai convenabilă şi compatibilă cu terapia aleasă. De asemenea, pericolul întreruperii administrărilor în momentul dispariției semnelor clinice, (înainte de încheierea unui tratament cu antibiotice) trebuie adus la cunoştința proprietarului.

HOMINUM
ANIMALIUMQUE
SALUTI