



▶ Cap. 1.

▶ **Farmacia veterinară**

▶ **Medicamentul a.u.v.**

▶ **Legislația medicamentului a.u.v.**

## 1.1. Farmacia veterinară

Datorită specificului de activitate, medicul veterinar (în special cel din mediul rural) este nevoit să preia și activitatea de farmacist veterinar fiind pus în situația de a-și prepara o serie de forme medicamentoase utilizate mai apoi în terapia animalelor bolnave. 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 și 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 și alte produse de uz veterinar și instrumentar veterinar.*

Produsele medicinale veterinare pot fi eliberate de orice farmacie veterinară autorizată de autoritatea competentă, conform actelor normative în vigoare. Farmaciile veterinare eliberează, pe baza de prescripție medicală, numai acele produse medicinale veterinare care sunt autorizate de Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar (ICPBMUV) pentru a fi comercializate în România.

Conform Ordinului ANSVSA 185/2006<sup>1</sup>, 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

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

---

<sup>1</sup> Organizarea și funcționarea unităților farmaceutice veterinare, a care comercializează produse de uz veterinar, hrană pentru animale de companie, produse cosmetice și echipament veterinar trebuie să respecte reglementările în vigoare și să funcționeze după autorizare.

Ele trebuie să-și desfășoare activitățile pe baza autorizației sanitare veterinare de funcționare este eliberată unităților, numai dacă sunt respectate prevederile sanitare veterinare.

Toate condițiile sunt reglementate prin Ordinul ANSVSA nr. 185 din 21 august 2006 pe baza prevederilor art. 10 lit. b) din Ordonanța Guvernului 42/2004 privind organizarea activității sanitare – veterinare și pentru siguranța alimentelor, aprobată cu modificări prin Legea 215/2004 și în temeiul art. 3 alin. (3) și al art. 4 alin. (3) din Hotărârea Guvernului nr. 130/2006, privind organizarea și funcționarea Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor.

Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, prin Direcția de control și coordonare a activității farmaceutice veterinare, controlează modul de aplicare și respectare a dispozițiilor prezentei norme sanitare veterinare, precum și a regulilor de bună practică farmaceutică și de distribuție și, după caz, propune măsuri de sancționare, conform legislației în vigoare.

interzisă divizarea lor sau autoservirea. În afara rețelei de farmacii veterinare individuale se mai pot organiza și farmacii ale clinicilor și spitalelor veterinare mari. Conform legislației, medicii veterinari mai au dreptul și pot înființa și unități mai mici denumite:

#### **b. Punct 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 eliberează fără prescripție medicală, sau **over-the-counter** (sau nonprescription drugs)(OTC)<sup>1</sup>, care sunt procurate din unități farmaceutice care dețin autorizație de distribuție eliberată de ANSVSA.*

Punctul farmaceutic veterinar poate deține și elibera inclusiv:

- *produse biocide,*
- *produse din plante care nu sunt supuse legilor speciale,*
- *produse de igiena și cosmetice destinate animalelor,*
- *instrumentar medical care este procurat din unități farmaceutice autorizate de ANSVSA,*
- *hrana completă sau complementară pentru animale*
- *diete specifice și*
- *accesorii pentru animale.*

*Conform legislației în vigoare în punctele farmaceutice veterinare este interzisă comercializarea produselor biologice de uz veterinar și 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 cladirilor, iar intrarea în localul punctului farmaceutic veterinar se va face direct din stradă.

#### **c. Pet shop**

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

#### **d. Depozit de produse de uz veterinar**

*Este unitatea aprobată sanitar-veterinar în conformitate cu legislația în vigoare, care are ca obiect de activitate **comerțul cu ridicata** al produselor medicinale de uz veterinar, incluzând achiziția, stocarea, asigurarea calității acestora și distribuția produselor medicinale de uz veterinar.*

Spațiul în care funcționează depozitul farmaceutic veterinar trebuie să aibă o suprafață utilă suficientă și adecvată pentru desfășurarea activității.

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

Aici pot fi stocate și distribuite:

- *produse medicinale de uz veterinar,*
- *reactivi,*
- *produse biologice,*
- *kituri pentru diagnosticul bolilor la animale,*
- *substanțe biocide,*
- *ambalaje de uz farmaceutic,*
- *produse de igiena și cosmetice,*
- *instrumentar și aparatura medicală,*
- *OTC-uri,*
- *hrana pentru animalele de companie,*
- *accesorii pentru animale și*
- *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 și stingerea incendiilor, cât și antiefracție.

Depozitul farmaceutic veterinar trebuie să respecte regulile de:

- *bună practica de distribuție și*
- *bună practica farmaceutică*

Pentru depozitarea substanțelor toxice și stupefiante se va amenaja un spațiu special, conform reglementărilor 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 pregătire de specialitate corespunzătoare;*
- *personal administrativ.*

Atribuțiile personalului din cadrul depozitului farmaceutic veterinar vor fi incluse în fișa postului. Nu vor fi considerate locații pentru amplasarea farmaciilor, punctelor farmaceutice și nu se vor elibera autorizații de funcționare în barăci, pavilioane, construcții provizorii, garaje, șoproane etc.

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

Pentru buna desfășurare a activității în farmacia veterinară se impune respectarea unor exigențe de ordin legal și tehnic

### 1.1.1. Condiții legale obligatorii<sup>2</sup>

- “în aceste unități pot activa doar medicii veterinari cu atestat de liberă practică emis de către **Colegiul Medicilor Veterinari din România (CMVR)**, precum și personal de specialitate medicală veterinară cu pregătire corespunzătoare” (Art. 2.(1) Normă).

- “domeniul principal este activitatea medicală veterinară și comerțul cu ridicata și amănuntul cu produse de uz veterinar, produse de igienă, cosmetice, instrumentar, produse din plante medicinale, hrană pentru animale, suplimente nutritive și alte produse de uz veterinar” (Art. 2.(1) Normă).

- farmaciile veterinare pot deține și 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)) și dețin certificat de înregistrare aprobat de (BECNCMVR).

- “Pregătirea personalului medical veterinar de specialitate, care își desfășoară 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 și 5. Normă).

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

### 1.1.2. Condiții tehnice obligatorii

#### 1.1.2.1. Condiții generale

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

- clădirile trebuie să fie racordate la rețelele de apă potabilă<sup>3</sup>, canalizare și electricitate sau să dispună de surse și amenajări corespunzătoare proprii;

- spațiile interioare și exterioare trebuie să poată fi ușor igienizate;

---

<sup>2</sup> Vezi capitolul Legislație veterinară

<sup>3</sup> În cazul în care calitatea apei potabile din rețeaua de aprovizionare a farmaciei veterinare nu corespunde condițiilor de calitate chimică și microbiologică, se va folosi numai apă potabilă livrată de o unitate autorizată de către Ministerul Sănătății Publice.

- unitățile farmaceutice veterinare trebuie să asigure condiții pentru respectarea măsurilor de profilaxie generală, protecția obiectivelor, locuințelor și terenurilor din jur, a normelor de protecție a muncii și regulilor de prevenire și stingere a incendiilor;
- evidența tehnică privind activitatea desfășurată trebuie să fie întocmită și ținută la zi, conform formularisticii oficiale;

### 1.1.2.2. Condiții specifice

#### a. Farmacia veterinară

##### **Amplasament**

Conform legislației, localul farmaciei veterinare trebuie să fie situat la parterul clădirilor. În cazul construcțiilor în care se desfășoară doar activități veterinare, farmacia veterinară poate fi situată și la etaj sau la demisol când nu poate fi amplasată la parter.

##### **Mărime**

Mărimea unei farmacii depinde de volumul de lucru și de cantitatea medicamentelor gestionate. O farmacie-cabinet trebuie să dispună de un spațiu care să asigure cerințele minime de desfășurare corespunzătoare a activității curente (o suprafață recomandabilă minimă ar fi de 70 m<sup>2</sup>), compusă din următoarele încăperi:

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

Încăperile farmaciei vor fi legate funcțional între ele, nefiind permisă dispersarea acestora în interiorul aceleiași clădiri iar în cazul amplasării 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. Încăperile destinate preparării rețetelor magistrale și oficinale, precum și cele ale grupului sanitar vor avea pavimentul și pereții acoperiți cu materiale lavabile, rezistente coroziune și la foc.

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

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

##### **Officina - receptura**

Este spațiul accesibil publicului, în care se face primirea rețetelor, vânzarea și eliberarea produselor. Aici se prepara prescripțiile magistrale și oficinale

**Receptura** este separată de officină prin zid sau mobilier specific și este încăperea în care are acces numai personalul farmaciei. Produsele de uz veterinar se expun în rafturi și vitrine, cu respectarea condițiilor de păstrare menționate în instrucțiunile sau pe etichetele produselor și în conformitate cu prevederile Farmacopeei în vigoare.

**Laboratorul** este încăperea destinată preparărilor unor condiționări galenice, formule magistrale de utilizare repetată, divizare de substanțe etc. În încăpere trebuie să existe o boxă sau un spațiu adecvat, destinat preparării în condiții aseptice și 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 10-15 m<sup>2</sup>, dotat cu dulapuri și rafturi, împărțit pe sectoare, asigurându-se condițiile necesare de lumină, temperatură, umiditate și ventilație. Depozitul se amplasează într-o încăpere cu o temperatură constantă de 12-18°C și o umiditate relativă care să nu depășească 60%, cu bune posibilități de aerisire și cu o luminozitate potrivită (fig. 1.1.).

Pentru aceasta depozitul va avea un sistem de asigurare a temperaturii și umidității, cu consemnarea și păstrarea înregistrărilor, în vederea păstrării integrității produselor. Dulapurile rafturile și paleții pentru stocare, vor fi din confecționate din materiale ușor lavabile, rezistente la foc și la substanțele corozive. Frigiderele sau instalațiile frigorifice vor fi dotate cu termometre verificate metrologic și vor avea atașate termograme (fișele de înregistrare zilnică a evoluției temperaturii) pentru conservarea produselor medicinale de uz veterinar care necesită condiții speciale de temperatură.



**Fig. 1.1. Imagine din depozitul unei farmacii veterinare**

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

Dulapurile în care se păstrează, în regim de strictă evidență, substanțe toxice, stupefiante, psihotrope și precursori ai acestora vor fi asigurate permanent sub cheie și se vor fi inscripționa distinct, conform legislației în vigoare.

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

**Mobilierul** constă din dulapuri vitrină unde se expun medicamente ambalate și etichetate, dulapuri-magazie (fig. 1.2.).



**Fig. 1.2. Dulap – magazie**

**Obligatoriu** încăperea va fi dotată cu două dulapuri fără vitrină, care se închid cu cheie și în care se țin substanțele *puternic active* (*Separanda*), iar în celălalt medicamentele *toxice și stupefiantele* (*Venena*).

Cheia de la aceste dulapuri o deține medicul veterinar (fig. 1.3.).



**Fig. 1.3. Dulap metalic pt. grupele *Separanda* și *Venena***

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

Farmacia trebuie să aibe un registru pentru înregistrarea rețetelor și prescripțiilor magistrale executate și eliberate, conform prevederilor legale.

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

**Încăperea de lucru** va avea obligatoriu *masă de receptură* pe care se prepară diverse forme medicamentoase. Aici se vor găsi balanțele și diferite ustensile și instrumentar de preparare (fig. 1.4.).

Încăperile vor fi dotate cu instalații de apă, canalizare, utilaje frigorifice, instalații de încălzire.

Adesea la aceste clădiri se asociază și cabinetul veterinar, care poate funcționa în acest spațiu, în această situație trebuind să se respecte obligatoriu și condițiile tehnice solicitate.

Medicul veterinar farmacist are obligația de a efectua recepția calitativă și cantitativă a produselor medicinale de uz veterinar și a celorlalte produse de uz veterinar, la primirea lor în farmacia veterinară și va răspunde de activitatea de farmacovigilență (vezi subcapitolul: *Farmacovigilența veterinară*).



**Fig. 1.4. Încăpere de lucru dotată cu blat de receptură**

În acest sens el va întocmi și transmite trimestrial către DSVSA județene, Serviciul farmacovigilență (care la rândul lor vor transmite trimestrial situația centralizată la Direcția de Control și Coordonarea Activității Farmaceutice Veterinare din cadrul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor) rapoartele cu descrierea reacțiilor adverse semnalate.

De asemenea are obligația de a cunoaște legislația sanitară veterinară și în special reglementările în vigoare privind produsele medicinale de uz veterinar și supraveghează activitatea personalului cu pregătire de specialitate<sup>4</sup> din cadrul farmaciei.

---

<sup>4</sup> În accepțiunea legislației actuale, personalul cu pregătire de specialitate corespunzătoare trebuie să fie cel puțin absolvent al liceului cu profil veterinar, al școlii postliceale cu profil veterinar sau al

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

În absență, medicul veterinar șef 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 și cutiuțe pt. tară)
- volumetrice: menzuri, pahare conice gradate, cilindri gradați, baloane cotate, biurete, pipete, micropipete, picătoare, etc

### **II. Aparatură de încălzit și 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).

### **III. Instrumentar de preparare:**

- pilulare (de două mărimi);
- forme pt. supozitoare, ovule, bujiuri;
- prese pentru bujiuri și supozitoare;
- forme pentru capsule gelatinoase;
- site farmaceutice;
- mojară cu pistile (porțelan, sticlă);
- lingurițe (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 și capsule;
- pense lungi pt. administrări capsule;
- sonde (naso-esofagiene, buco-esofagiene, ingluviale);
- călușuri pentru sonde, speculumuri bucale pentru diferite specii;

---

altor forme de învățământ postliceal veterinar (absolvenți colegiilor cu profil veterinar), ale cărui studii au fost echivalate. Personalul cu pregătire de specialitate își desfășoară activitatea în farmacie fiind îndrumat de către medicul veterinar și poate elibera numai produse medicinale de uz veterinar care se comercializează fără prescripție medicală. Este interzisă manipularea și eliberarea de către acesta a produselor toxice, stupefiante și psihotrope.

- irigatoare, pere de cauciuc, aparat de suflerie (pt. lichide și pulberi);
- găleți, saci de pânză pt. inhalații și fumigații;
- instrumentar de contenție (iavașa, mucarniță, căpăstru, frânghii, platlonje, chiostecuri).

Aparatura trebuie verificată și atestată metrologic anual sau ori de câte ori este nevoie.

## **V. Bază informațională și 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 în vigoare*
- *legislația sanitară veterinară în vigoare și, în mod special, cea referitoare la produsele medicinale veterinare.*
- *tarife farmaceutice oficiale și*

## **b. Acte specifice activității farmaceutice:**

- tratate, cursuri de specialitate,
- nomenclatoare,
- rețetare,
- monografii;
- documente care să ateste proveniența<sup>5</sup> și calitatea produselor medicinale de uz veterinar,
- buletine de analiza ale lotului,
- certificate de calitate.
- documente de evidență a rețetelor magistrale și a elaboratelor: (caiet de elaborate și 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).
- ștampila farmaciei veterinare;
- documente care să ateste receptia calitativă a substanțelor farmaceutice și calitatea apei distilate (fișe pentru reacții de identificare a acestora, conform farmacopeei române în vigoare);
- documente (registru) care să ateste, în conformitate cu reglementările în vigoare, eliberarea substanțelor toxice, stupefiante, psihotrope și a altor grupe terapeutice care se eliberează pe baza de prescripție medicală și care se rețin în farmacia veterinară.

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

Documentele se vor arhiva și se vor păstra în farmacia veterinară în spații special amenajate, pe toată perioada prevăzută de legislația în vigoare.

## **b. Punctul farmaceutic veterinar**

---

<sup>5</sup> Pe documentele de achiziție trebuie să fie consemnate în mod obligatoriu atât denumirea și seria de fabricație, cât și valabilitatea fiecărui produs în parte

Punctul farmaceutic veterinar trebuie să fie constituit din încăperile:

- *officina;*
- *depozit;*
- *grup sanitar*

Încadrarea cu personal de specialitate se face astfel încât să se asigure funcționarea corespunzătoare a punctului farmaceutic veterinar pe perioada programului declarat și corelat cu volumul de activitate.

Programul de funcționare al punctului farmaceutic veterinar va fi stabilit de către medicul veterinar al punctului farmaceutic veterinar în funcție de volumul activității și de încadrarea cu personal de specialitate, respectându-se timpul de lucru prevăzut de legislația în vigoare.

În lipsa medicului veterinar, activitatea punctului farmaceutic veterinar poate fi asigurată de către personal de specialitate cu studii corespunzătoare.

Personalul care deservește un punct farmaceutic veterinar va fi compus din medicul veterinar, pe baza atestatăului de liberă practică; personal de specialitate cu pregătire corespunzătoare, conform art. 13 alin. (1) Ord. ANSVSA 185/2006 și personal administrativ.

Personalul punctului farmaceutic veterinar va fi angajat pe baza de contract de muncă, conform prevederilor legale în vigoare.

Activitatea personalului angajat se va desfășura conform fișei postului, întocmită potrivit pregătirii profesionale și semnata de fiecare angajat.

**Officina**, este încăperea accesibilă publicului, în care se face primirea rețetelor și vânzarea produselor. Spațiul trebuie să fie dotat cu mobilier specific și mijloace frigorifice, recipiente și ustensile pentru manipulare.

Produsele se expun în rafturi sau vitrine, cu respectarea condițiilor menționate în instrucțiunile sau pe etichetele produselor și conform prevederilor Farmacopeii în vigoare.

**Depozitul** este destinat păstrării stocului de produse, dotat cu rafturi, dulapuri și mijloace frigorifice. Pentru produsele toxice și puternic active, trebuie să fie organizate sectoarele *Venena* și *Separanda* cu ținerea unei evidențe stricte a circulației lor. La sediul punctului farmaceutic trebuie să existe documentele:

- *acte care să ateste proveniența și calitatea produselor;*
- *facturi sau note de transfer;*
- *buletine de analiză și certificate de conformitate;*
- *lista furnizorilor;*
- *documentele de atestarea recepției calitative a produselor;*
- *nomenclatorul produselor medicinale de uz veterinar.*

Ca și în cazul farmaciei veterinare, **documentele se vor arhiva și se vor păstra** în punctul farmaceutic veterinar într-un spațiu special amenajat, pe toată perioada prevăzută de legislația în vigoare.

### **c. Pet shop**

Este magazinul pentru comercializarea hranei pentru animalele de companie, accesoriilor și altele.

Acesta trebuie să dispună de următoarele încăperi:

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

- **depozit.**

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

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

#### **d. Depozitul de produse de uz veterinar**

Acesta va avea spații mari de depozitare împărțite pe grupele mari de produse și care să răspundă cerințelor fluxului. Astfel se va organiza un spațiu pentru produsele farmaceutice, produsele de igienă, hrană și premixuri, zonă frigorifică pentru produsele biologice, zonă de afluire produse, zonă de livrare, birouri și alte facilități.

Spațiile depozitului trebuie să fie curate, uscate, cu o ventilație bună și 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*" și "*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. Atribuțiile acestuia sunt cele prevăzute în Regulile de buna practică de distribuție, elaborate în 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 redată imagini dintr-un depozit veterinar (fig. 1.5.) și un praxis veterinar (fig. 1.6.).



Depozitul de produse farmaceutice

Depozit produse de igienă și alimente dietetice

Rampă livrări

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

- ▶ Farmacia veterinară
- ▶ Medicamentul a.u.v.
- ▶ Legislația medicamentului a.u.v.



Recepție cazuri și punct de vânzare medicamente



Sală de așteptare



Sală de intervenții cu dulap vitrină



Sală trezire animale mici



Autoturism dotat cu “farmacie” și instrumentar pt. intervenții rapide

**Fig. 1.6. Imagine dintr-un praxis cu punct de vânzare.**

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

### **Evidențe:**

- data operațiunilor efectuate;
- denumirea produsului medicinal de uz veterinar,
- numele producătorului și țara de origine;
- modul de prezentare,
- forma farmaceutică,
- concentrația substanței active,
- dimensiunea ambalajului;
- seria și data expirării produsului;
- certificatul de conformitate și/sau buletinul de analiza;
- cantitatea recepționată și livrată;
- denumirea și 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 nominală a beneficiarilor depozitului farmaceutic veterinar, care au aprobare sanitară veterinară;
- documente care atestă calitatea produselor;
- aprobarea sanitară veterinară de funcționare
- autorizația de distribuție.

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

- receptia comenzilor;
- pregătirea comenzilor;
- distrugerea în unități aprobate sanitar-veterinar a produselor medicinale de uz veterinar expirate;
- curățarea și igienizarea spațiilor și echipamentelor;
- expediții, rechemări, returnări, reclamații etc.

### **Medicul veterinar farmacist**

Are atribuții profesionale punctuale care au fost stabilite în **Ordinul ANSVSA 185/2006 în Capitolul II (Art. 12.(1, 2))** după cum urmează:

**a)** dispune prepararea, conservarea și eliberarea preparatelor magistrale și oficinale și răspunde de calitatea acestora;

**b)** verifică asigurarea condițiilor de păstrare și eliberare a produselor medicinale de uz veterinar și a celorlalte produse de uz veterinar existente în farmacia veterinară conform prevederilor legale în vigoare;

c) efectuează recepția calitativă și cantitativă a produselor medicinale de uz veterinar și a celorlalte produse de uz veterinar, la primirea lor în farmacia veterinară;

d) răspunde de activitatea de farmacovigilență;

e) întocmește și transmite trimestrial către direcțiile sanitar-veterinare și pentru siguranța alimentelor județene și a municipiului București rapoarte privind reacțiile adverse semnalate.

Direcțiile sanitar-veterinare și pentru siguranța alimentelor județene și a municipiului București vor transmite trimestrial situația centralizată la Direcția de control și coordonare a activității farmaceutice veterinare din cadrul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor;

f) se informează asupra noutăților terapeutice și de farmacovigilență la nivel național și internațional;

g) cunoaște legislația sanitară veterinară, în special reglementările în vigoare privind produsele medicinale de uz veterinar;

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

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

(2) Medicul veterinar sau înlocuitorul acestuia răspunde de activitatea farmaciei veterinare în ansamblul său și de reprezentarea farmaciei în relațiile cu autoritățile competente, neputând fi substituit de o persoană de altă profesie.

Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, prin **Direcția de control și coordonare a activității farmaceutice veterinare**, controlează modul de aplicare și respectare a dispozițiilor prezentei norme sanitare veterinare, precum și a regulilor de bună practică farmaceutică și de distribuție și, după caz, propune măsuri de sancționare, conform legislației în vigoare.

## 1.2. Medicamentul de uz veterinar (a.u.v.)

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

*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 și ca: *substanța sau amestecul de substanțe chimice, de origine vegetală sau animală, destinate combaterii bolilor, întăririi sănătății și refacerii funcțiilor fiziologice neechilibrate.*

În acest context se impune și 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 și farmaceutice competente Legea Sanitară Veterinară prevede uzul unor medicamente și produse biologice incluse în **Nomenclatorul de medicamente și 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 și neînregistrate de către Ministerul Sănătății este interzisă și sancționată conform legii în vigoare.

În afară de noțiunea de medicament se mai pot întâlni și 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.

### 1.2.1. Cercetarea medicamentului a.u.v.

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 și a altor produse folosite în practica medicală veterinară.

Comisia își are sediul și își desfășoară activitatea la **Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și 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 depășească doi ani, precum și documentația cu rezultatele cercetărilor clinice.

#### 1.2.1.1. Cercetarea preclinică a medicamentului a.u.v.

##### a. Cercetarea farmacologică

Urmărește stabilirea proprietăților farmaco-dinamice și farmacocinetice pe animale de experiență fiind obligatorie și 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 cercetându-se efectele asupra aparatelor și 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 așteptate. Studiile de **farmacocinetică preclinică** urmăresc drumul parcurs de medicamente în organism evaluând cei mai importanți parametri:

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

care corelate cu efectele farmacodinamice și farmaco-toxicologice precum și cu apariția unor metaboliți, concentrațiile sanguine și tisulare care se înregistrează vor fi trecute ca rezultate în dosarul farmacologic preclinic (fig. 1.7.).

În dosar vor fi indicate animalele, metodele, precum și efectele farmacologice cu importanță indicațiile terapeutice așteptate sau eventualele efecte adverse.

## b. Cercetarea toxicologică

Aceasta urmărește stabilirea toxicității acute și cronice, a toleranței locale și a altor efecte toxice. Studiul se execută pe animale sănătoase, indemne de boli, menținute în condiții habituale optime cu o dietă adecvată.

### Toxicitatea acută

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



**Fig. 1.7. Studiul farmaco-toxicologic al antibioticelor la firma Bayer**

Substanțele se administrează cel puțin 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 și al comportamentului).

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

### Toxicitatea cronică

Se studiază pe cel puțin 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 puțin trei doze diferite (din care cea mai mare doză este egală cu jumătatea  $DL_{50}$  și 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 substanțelor care se administrează local și au rate neglijabile ale absorbției nu se impune cercetarea toxicității cronice.

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

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

### **c. Toleranța generală**

#### **Influența asupra funcției reproductive**

Se va urmări rata fecundității precum și dezvoltarea peri și post natală.

Se vor testa cel puțin două specii de animale de laborator (în mod obișnuit una șoarece sau șobolan și 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 și acțiuni asemănătoare cu substanțele mutagene confirmate.

Se vor urmări obligatoriu *in vitro*:

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

### **d. Toleranța locală**

Se studiază obligatoriu pentru substanțele care se administrează local (pe piele și mucoase). Studiile se efectuează uzual pe șobolan, iepure sau cobai și 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 și determinări de toxicitate acută și cronică, după administrări orale și parenterale. De asemenea uneori sunt necesare și *testele de sensibilizare* cutanată pentru toate substanțele utilizate (la produsele dermatologice) și *testul de fotosensibilizare* (la preparatele care conțin substanțe sau agenți sensibilizanți crescuți).

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

### 1.2.1.2. Cercetarea clinică a medicamentelor a.u.v.

După verificarea și 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 și doza va crește treptat până când se vor constata efecte farmacodinamice evidente.

Se va urmări toleranța, absorbția, biodisponibilitatea, distribuția, legarea de proteinele plasmatică și 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 și 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 și 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 și 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* și *excipienți*.

**Substanțele active** au o acțiune anumită și precisă asupra organismului. Ele pot fi constituite din același 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 roșu).

Aceste principii active se află în cantități variabile, însă atunci când preparatul servește la prepararea medicamentelor trebuie să conțină o cantitate bine definită, prevăzută de farmacopee (de exemplu: opiul oficial 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 și 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 și 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 și supozitoarelor, medicamentele (formele sau preparatele farmaceutice) reprezentând rezultatul acestor operațiuni.

Noțiunea de **formă farmaceutică** include și 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 și o serie de condiții legate de prelucrare și 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 și proprietățile ei fizico-chimice. Dintre doi derivați ai aceluiași substanțe, unul *solubil* și unul *insolubil*, derivatul solubil va fi mai repede absorbit (bineînțeles dacă el rămâne solubil în continuare și în organism). Uneori se administrează substanțe insolubile cu rolul de acțiune locală (administrarea orală de exemplu a sărurilor de bismut, a unor chimioterapice, sulfamide etc.).

Substanțele acționează diferit și în funcție de forma farmaceutică sub care se aplică. Dacă aceeași 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 puține excepții) substanțele medicamentoase nu sunt absorbite. Aplicările suspensiilor de substanțe solide, de comprime sau unguente urmărește în cele mai multe cazuri, numai o acțiune locală de suprafață sau de contact. În cazul când epidermul este detașat pe o suprafață mai mare (în cazul arsurilor, eczemelor) absorbția substanțelor este mai accentuată asemănător celei prin mucoase, aplicarea unor cantități mai mari de substanțe active putând duce la accidente.

**Pe cale orală** administrarea medicamentelor este ușoară și sigură în ce privește acțiunea lor. Medicamentele administrate pe cale orală sunt absorbite în mare parte prin mucoasa intestinală.

Alcoolul și unii alcaloizi sunt absorbiți prin stomac și chiar prin mucoasa bucală.

**Calea parenterală** sau injectabilă este calea cea mai sigură de a obține acțiunea integrală a substanțelor administrate, fără a suferi unele modificări care rezultă la trecerea prin ficat, absorbția este mai rapidă și doza activă se poate determina precis.

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

Pe cale subcutanată, viteza de absorbție a medicamentului este lentă și uniformă, permițând o acțiune de durată.

Pe cale intramusculară se pot administra soluții apoase, uleioase și suspensii, absorbția mai lentă întâlnindu-se în cazul soluțiilor uleioase.

**Absorbția prin mucoase** este de asemenea ușoară și rapidă. Pentru acest scop se poate recurge la mucoasa rectală (supozitoare), vaginală (globule vaginale), conjunctivală (picături, spălături și unguente oftalmice), sublinguală (comprimate care se aplică sublingual). Când se urmărește o acțiune generală se recurge cel mai adesea la mucoasele sublinguale și rectale. Acțiunea unui medicament în organism depinde de o serie de factori. În primul rând depinde de **doza** care se aplică, respectiv de cantitatea de substanță care provoacă efectul terapeutic urmărit.

Sub acest aspect trebuie precizați unii termeni care se folosesc curent în legătură cu cantitățile de medicament care se administrează și anume:

**Doza minimă** - este cantitatea cea mai mică dintr-o substanță care provoacă un efect terapeutic; sub această doză minimă nu se mai obține 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 substanță care aplicată terapeutic provoacă reacții secundare și intoxicație.

**Doza letală** - este cantitatea de substanță care în experimente pe animale este mortală pentru o anumită proporție din animalele luate în experiență. Uzual ea este exprimată în  $DL_{50}$  (doza letală pentru 50% din animalele luate în experiență).

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

Doza terapeutică se stabilește în funcție de o serie de factori specifici: vârsta, greutatea, starea fiziologică, calea de administrare, toleranța față de medicament, metabolizarea, excreția și sensibilitatea animalului.

**Indicele terapeutic** este raportul dintre  $DL_{50}$  și doza terapeutică.

**Intervalul de siguranță** este raportul dintre doza toxică și doza terapeutică.

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

Multe substanțe suferă în organism procese: de oxidare și reducere, inactivări hidrolitice, cuplări cu alte substanțe din organism, procese care sunt reprezentarea **reactivității** organismului față de substanțele respective. Aceste mecanisme urmăresc inactivarea substanței și 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 același timp o activitate toxică mai limitată. Când timpul de inactivare este foarte scurt, doza trebuie crescută și 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.

### 1.2.2. 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 și 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 cunoașterea 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 și au o acțiune terapeutică bine stabilită și o denumire comercială (de exemplu: *Oxifuran*, vitamina C, *Rombendazol* etc.).

Formulele medicamentelor tipizate sunt îndelung experimentate și verificate din punct de vedere: calitativ, cantitativ, biologic și clinic conform farmacopeei și normelor interne în vigoare.

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

2. După **concepția terapeutică** medicamentele pot fi:

#### **Alopatic**

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

### Homeopatie

Ele respectă principiul lui Samuel Hahnemann "*Similia similibus curentur*" conform căruia, substanțele homeopate (administrare în doze foarte mici) la indivizi sănătoși produc simptome similare cu ale unor boli. Același medicament administrat la indivizi bolnavi produce vindecarea afecțiunii. Specific acestor medicamente este utilizarea lor în diluții mari.

3. După **toxicitate** medicamentele pot fi:

#### Toxice (*Venena*)

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

#### Puternic active (*Separanda*)

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

#### Puțin active (netoxice) (*Anodina*)

Acestea posedă un potențial toxic mai mic și sunt etichetate cu litere negre pe fond alb. Substanțele de la grupele Venena și Separanda, prevăzute de F.R. Ediția a X-a sunt redată 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 și 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 roșie 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 și*
- *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 și 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* și *Venena* (F.R. X)**

<i>Separanda</i>
<i>Acetazolamidum</i>
<i>Acidum aceticum</i>
<i>Acidum hydrochloricum</i>
<i>Acidum iopanoicum</i>
<i>Acidum lacticum</i>
<i>Acidum nicotinicum</i>
<i>Acidum phosphoricum</i>
<i>Aconiti tuber</i>
<i>Aminoglutethimidum</i>
<i>Aminophyllinum</i>
<i>Amitriptylini hydrochloridum</i>
<i>Amobarbitalum natricum</i>
<i>Argenti nitras</i>
<i>Barbitalum</i>
<i>Barbitalum folium</i>
<i>Barbitalum natricum</i>
<i>Benzocainum</i>
<i>Bromisovalum</i>
<i>Butylscopolammonii bromidum</i>
<i>Chinidini sulfas</i>
<i>Chinini hydrochloridum</i>
<i>Chinini sulfas</i>
<i>Chlordiazepoxidum</i>
<i>Chloropyramini hydrochloridum</i>
<i>Chlomipramini hydrochloridum</i>
<i>Coffeinum</i>
<i>Coffeinum et acidum citricum</i>
<i>Coffeinum et natrii benzoas</i>
<i>Colecalciferolum</i>
<i>Cortisoni acetas</i>
<i>Cyclobarbitalum (inclusiv preparatele)</i>
<i>Cyclobarbitalum calcicum (incl. preparatele)</i>
<i>Cyclophosphamidum</i>
<i>Dequaliniichloridum</i>
<i>Desoxycortoniacetas</i>
<i>Dexamethasonum</i>
<i>Diazepamum (incl. preparatele)</i>
<i>Digitalis purpureae folium</i>
<i>Digitalis purpureae pulvis titratus</i>
<i>Dihydralazini sulfas</i>
<i>Disulfiramum</i>
<i>Ephedrini hydrochloridum</i>
<i>4'-Epidoxorubicini hydrochloridum</i>
<i>Ergocalciferolum</i>
<i>Ethacridini lactase</i>
<i>Ethinylestradiolum</i>
<i>Ethionamidum</i>

*Extractum Belladonnae siccum*  
*Furosemidum*  
*Glutethimidum (incl. preparatele)*  
*Glycerili trinitratis solutio conc.*  
*Guanethidini sulfas*  
*Hydragyri oxydum flavum*  
*Hydrochlorothiazidum*  
*Hydrocortisoni acetas*  
*Hydrocortisoni hemisuccinas*  
*Hydrocortisonum*  
*Hydroxyprogesteroni acetas*  
*Hydroxyprogesteroni caproas*  
*Imipranini hydrochloridum (incl. preparatele)*  
*Indometacinum*  
*Iodum*  
*Ipecuanhae radix*  
*Isoniazidum*  
*Isoprenalini hydrochloridum*  
*Levomepromazini hydrocromomaleas (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*  
*Nitroxepamum (incl. preparatele)*  
*Nitrofurantoinum*  
*Nortriptylini hydrochloridum*  
*Noscapini hydrochloridum*  
*Papaverini hydrochloridum*  
*Paracetamolum*  
*Pentaerithryli tetranitras dilutum*  
*Phenylhydrargyri boras*  
*Phenobarbitalum natricum (incl. preparatele)*  
*Phenytoinum*  
*Podophylli 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*

<i>Tinctura Aconiti</i>
<i>Tinctura Belladonnae</i>
<i>Tolbutamidum</i>
<i>Triamcinoloni acetonidum</i>
<i>Trifluoperazini dihydrochloridum</i>
<i>Trihexyphenidyli hydrochloridum</i>
<i>Trimethoprimum</i>
<i>Xantinoli nicotinas</i>
<i>Zinci chloridum</i>
<i>Zinci sulfas</i>
<b>Venena</b>
<i>Acetocoumarolum</i>
<i>Amfetamini sulfas</i> **
<i>Atropini sulfas</i>
<i>Bromocriptini mesylas</i>
<i>Clonidinum</i>
<i>Cocaini hydrochloridum (incl. preparatele)</i>
<i>Codeini hydrochloridum (incl. preparatele)</i>
<i>Codeini phosphas</i> * (incl. preparatele)
<i>Codeinum</i> * (incl. preparatele)
<i>Cholchicinum</i>
<i>Deslanosidum</i>
<i>Digitoxinum</i>
<i>Digoxinum</i>
<i>Dihydroergotamini mesylas</i>
<i>Epinephrinum</i>
<i>Ergometrini hydrogenomaleas</i>
<i>Ergotamini (tartaras)</i>
<i>Ethylomorphini hydrochloridum</i> * (incl. preparatele)
<i>Histamini dihydrochloridum</i>
<i>Hydromorphoni hydrochloridum (incl. preparatele)</i>
<i>Lanatosidum C</i>
<i>Methadoni hydrochloridum (incl. preparatele)</i>
<i>Methylergotametrini hydrogenomaleas</i>
<i>Morphini hydrochloridum</i>
<i>Neostigmini bromidum</i>
<i>Norepinephrini hydrogenotartras</i>
<i>Opium (incl. preparatele)</i>
<i>Opium pulveratum (incl. preparatele)</i>
<i>Pethidini hydrochloridum (incl. preparatele)</i>
<i>Physostigmini salicylas</i>
<i>Pilocarpini nitras</i>
<i>Pulvis Opii et Ipecacuanhae (incl. preparatele)</i>
<i>Reserpinum</i>
<i>Scopolamini hydrobromidum</i>
<i>Tinctura anticholerina</i> * (incl. preparatele)
<i>Tinctura Opii (incl. preparatele)</i>

**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

### 1.2.3. Factori care influențează stabilitatea și conservabilitatea

Cunoașterea condițiilor de depozitare și de conservare a medicamentelor, precum și a factorilor legați de forma farmaceutică, constituie o problemă foarte importantă pentru medicina veterinară. Conservarea medicamentelor include aspecte legate de stabilirea și 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).

Stănescu (1983) definește stabilitatea ca fiind: "*perioada de timp care se scurge de la preparare până la data limită la care aceasta corespunde încă exigențelor stabilite oficial*". Această perioadă în care un preparat farmaceutic este considerat stabil se numește: **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 și 20 de ani, altele, dimpotrivă, suferă transformări rapide fiind obligatorie fixarea termenelor de valabilitate (vezi tabelul 2.1.). Astfel, pentru toate preparatele care au limită de păstrare sub 2 ani Farmacopeea impune menționarea pe etichetă a termenului de valabilitate.

Există și 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 și al preparatelor opoterapice. Pentru preparatele elaborate în officina se impune un timp de valabilitate care să țină cont de **data eliberării din farmacie**, dar și 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 1-5 ani.

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

Practica de a folosi resturi de medicamente este combătută unanim.

Cauzele care declanșează sau grăbesc degradarea pot fi de origine **internă** și **externă**.

### 1.2.3.1. 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 și 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 și **invizibile**, prin modificarea constantelor fizice și chimice ale acestora. Ca modificări interne sunt amintite și cele **microbiologice**.

#### a. Modificări fizice

Cele mai importante modificări sunt cele ale:

- **stării de agregare** a pulberilor prin: lichefiere și/sau fixarea umidității la preparatele 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 compuși puțin activi sau inactivi; procesul are importanță deosebită ca proces chimic pentru numeroase grupări organice (esteri, amide, lactame, eteri halogenați);
- **oxidarea** - în cadrul acestui proces pot avea loc: transformări ale aldehidelor, acizilor nesaturați (carboxilici), esterilor; nu trebuie omisă nici *autooxidarea* grăsimilor și uleiurilor;
- **racemizarea** - este întâlnită la medicamentele cu activitate optică (în general formele levogire sunt mult mai eficiente în comparație cu cele dextrogire).

#### c. Modificări microbiologice

Prezența prin contaminare de **bacterii, levuri, ciuperci** (chiar **alge**) sau prezența unor produse de metabolism ale acestora (toxine, substanțe cu potențial pirogen) determină modificări importante în medicamente.

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

Aceste *neajunsuri* apar în cazul formulărilor medicamentoase care:

- **nu au fost supuse sterilizării;**
- **nu au fost obținute din substanțe sterile ;**
- **nu au fost preparate aseptice.**

Microorganismele se dezvoltă în special *în soluții apoase*, invaziei microbiene putând fi supuse și preparatele solide.

**Substanțele auxiliare** (excipienții) utilizați la prepararea acestor forme, de obicei au conținut ridicat *glucidic* și *protidic* (amidon, zahăr, mucilagii, gelatină, pepsină) și favorizează foarte mult dezvoltarea microorganismelor *în capsulele gelatinoase sau amidacee, bujiuri, ovule, supozitoare, soluții extractive*, comportându-se ca reale medii de cultură.

### 1.2.3.2. Factorii externi

O serie de factori de mediu produc diminuări ale stabilității și conservabilității induse prin diferite procese: **inactivare, descompunere, oxidare, hidroliză, pierderea apei de cristalizare, fermentații** etc.

Factorii cu efecte hotărâtoare asupra stabilității și conservabilității medicamentelor sunt: lumina; componentele și umiditatea aerului; temperatura; agenții biologici (microorganismele, insectele, rozătoarele).

#### a. Lumina

Sub influența *radiațiilor luminoase* cu lungime de undă mică (U.V.) precum și sub a *radiațiilor ionizante* (X, gamma), apar reacții de descompunere (oxidare și reducere) cunoscute și sub denumirea de **reacții fotochimice**. Capacitatea de a absorbi radiațiile luminoase determină sensibilitatea la lumină a medicamentelor, *cele mai rezistente* fiind cele care absorb radiațiile infraroșii.

În prezența luminii și a oxigenului multe substanțe **oxidează**:

- *acetona,*
- *acidul ascorbic,*
- *aldehydele,*
- *uleiurile etc.*

și 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, semnaleză modificările survenite asupra lor prin *modificări de culoare*. De exemplu, sub *influența luminii*:

- *nitratul de argint* (cristale incolore) este redus sub formă de argint metalic (*cenușiu*);
- *clorura ferică* (brun-galbenă) *se decolorează*;
- *derivații fenolici* (de exemplu, adrenalina), de obicei, incolori, se colorează *în roz*;
- *apomorfină* (incoloră) *virează în verde*.

Sunt însă și situații când aceste modificări sub influența luminii sunt *insesizabile* sau modificările sunt foarte *slab perceptibile*, putându-se produce intoxicații foarte grave.

De exemplu: *calomelul* (clorura meruroasă), o pulbere albă, sub acțiunea luminii se transformă în *sublimat coroziv* (clorură mercurică), cu aspect asemănător, dar mult mai toxic (uneori apariția unor zone de mercur metalic de culoare cenușie, ne poate indica existența acestei transformări). Se mai cunosc și unele medicamente (destul de puține), care sub influența luminii *sunt conservante*:

- *sărurile feroase* (oxalații, sulfații);
- *tinctura de iod* (absența luminii duce la apariția de acid iodhidric, iritant);
- *iodura feroasă* (absența luminii duce la transformarea derivaților bivalenți în trivalenți).

Aceste substanțe se pot conserva în ambalaje din *sticle incolore*. Având în vedere că majoritatea medicamentelor se conservă mai bine în absența luminii. Farmacopeea prevede expresia "*ferit de lumină*", prin care se înțelege că medicamentele trebuie să fie păstrate în ambalaje de sticlă colorată (brune, brun-roșii) sau acoperite cu hârtie opacă neagră, vase de porțelan, bachelită, cutii metalice, din carton etc.

## **b. Temperatura**

Este unul dintre factorii esențiali în stabilitatea și 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 obișnuită*" (15-20°C).

*Temperatura optimă* pentru păstrarea medicamentelor este cuprinsă între +4°C și +15°C. *Sunt contraindicate:*

- temperaturile negative sub 0°C (înghețul inactivează);
- temperaturile ridicate peste +15°C;
- variațiile de temperatură care depășesc 6-8°C<sup>6</sup>.

### **Temperaturile ridicate**

Cel mai adesea temperaturile ridicate pot duce la:

• *evaporarea* unor *solvenți* (apă, alcool, eter) sau a *apei de cristalizare*, având influență asupra concentrațiilor, culorii, stării. Unele substanțe 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);

• *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 și la imprimarea mirosului și 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 și își pierd principii volatili. În condiții de umiditate crescută apar procese *de fermentație și mucegăire*;

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

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

### **Temperaturile scăzute**

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

Temperaturile scăzute pot determina:

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

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

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

• **sedimentarea** extractelor alcoolice și 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

---

<sup>6</sup> La noi în țară din cauza variațiilor 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 menținerea temperaturilor de +6°C ± 15°C, atât vara, cât și iarna.

albicios, scăzând astfel concentrația formaldehidei). În aceste situații, pentru corectare, extractele sau tincturile se vor menține la  $+15^{\circ}\text{C} \pm 20^{\circ}\text{C}$ , timp de 4-5 zile, până la redizolvarea sedimentului. În cazul în care nu are loc redizolvarea totală, produsul se va filtra și dacă sedimentul depășește prevederile farmacopeei (pentru monografia respectivă), acesta nu mai este considerat corespunzător uzului.

### c. Componentele aerului

Aerul acționează asupra conservabilității prin gazele conținute și în asociere cu temperatura și lumina poate duce la *fenomene de descompunere*. Farmacopeea Română recomandă păstrarea majorității substanțelor în recipiente "bine închise" și "la loc uscat" (în cazul substanțelor 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 prezența luminii și temperaturii):

- *oxidează* grăsimile, fenolii (modificări de culoare), vitaminele liposolubile (pierderea valorii vitaminizante), rezinele, balsamurile, aldehydele, cetonele etc.;

- favorizează *polimerizarea* și *rezinificarea* uleiurilor volatile;
- favorizează *râncezirea* grăsimilor vegetale și animale;
- *inactivarea* substanțelor medicamentoase, oxigenul rămas în fiole sau flacoane (în spațiul liber), acționează asupra activității substanței active aflate în soluție. În aceste cazuri se recomandă înfiolarea acestor soluții în prezența azotului sau bioxidului de carbon.

**Bioxidul de carbon** provoacă:

- *carbonatarea* unor medicamente în prezența umidității: apa de calciu, oxidul de calciu, oxidul de magneziu și de zinc, hidroxizii de sodiu și 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 și 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 funcție de *concentrația* acestora și de *gradul de expunere* a substanțelor medicamentoase. Substanțele care suferă alterări datorită aerului se vor păstra obligatoriu în *ambalaje pline, de capacitate mică, bine închise*.

Substanțele cu **mirosuri persistente** ca:

- *iodoformul,*
- *iodul,*
- *crezoli,*
- *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 și a luminii. Umiditatea afectează, în special, *substanțele cristaline delicvescente* (higroscopice) determinând:

- **umezirea și 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-și astfel concentrațiile;

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

• **modifică stabilitatea și 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 și 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 enzimactice, 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: sulfatii de sodiu, magneziu, cupru, zinc, sulfatul feros, fosfatul de sodiu, boratul, alaunul cristalizat etc.

La unele substanțe, această creștere 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);

- **fărămițarea 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 și păstrarea în ambalaje bine închise, cât mai etanșe.

#### **f. Agenții biologici**

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

Procesele de fermentație bacteriană și mucegăire se referă în special la drogurile vegetale precum și 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 și rozătoarele**

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

### **1.2.4. Mijloacele de conservare a medicamentelor**

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

#### **1.2.4.1. Substanțele conservante (antiseptice)**

Au acțiune de distrugere a microorganismelor și de conservare a calităților organoleptice ale medicamentelor. Acestea se aleg în funcție de natura medicamentului și modul de aplicare al acestora. Aceste substanțe se vor alege cu atenție în ceea ce privește felul și cantitatea lor, astfel ca să nu acționeze cu medicamentul care este conservat și să nu posedă acțiune farmacodinamică proprie.

Cele mai cunoscute substanțe **conservante** sunt:

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

### 1.2.4.2. 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 și bisulfii*;
- *cisteina*;
- *glutationul*;
- *acidul ascorbic*;
- *acizii tioglicolic și tiolactic* (lista lor fiind mult mai mare).

### 1.2.4.3. Controlul conservării

Această activitate se desfășoară în cadrul laboratoarelor din fabricile de medicamente. Totuși considerăm necesară cunoașterea 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 și 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 așa numitele "**teste de îmbătrânire artificială**".

Pe baza interpretării datelor obținute se pot trage concluzii asupra comportamentului preparatelor în condiții normale, obișnuite, 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**

**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 adjuvanțelor, 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).

**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** urmărește 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;**
- *teste 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 dorește menținerea în limite și 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 și 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.

### 1.2.5. Condiționarea preparatelor farmaceutice, ambalaje

Pentru a asigura o bună conservare unui medicament o importanță deosebită o are și *ambalajul*. În lume, anual apar peste 1.200 produse noi medicamentoase (Stătescu, 1986), creșterea nivelului de trai impunând perfecționări și 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 și difuzarea* și nu în ultimul rând, *de a ajuta la promovarea unui produs* printr-o prezentare atractivă și estetică.

Ușurarea utilizării produsului se referă la *indicarea modului de folosire*, *sistemul de închidere și 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 și 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 și lichide și 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 și porțelanul*, *metalele*, *hârtia și materialele plastice*.

### 1.2.5.1. Sticla și 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 și o compoziție chimică diferită.

#### Avantaje:

- **inerția chimică** - sticla poate fi considerată inertă și lipsită de incompatibilități (deși sticla este ușor alcalină);

- **transparența** - claritatea sticlei permite recunoașterea și 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 roșie* (săruri de stronțiu);

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

- **igienică** - poate fi ușor spălată și sterilizată;

- **ieftină**.

#### Dezavantaje:

- **fragilă** - fiind casantă;

- **mai grea și 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 și flacoanele pentru perfuzie.

Aceasta *nu cedează alcali*, are mare rezistență hidrolitică, are un coeficient de dilatare termică mic și rezistență mecanică relativ ridicată (fig.1.8.). Ele fac parte din categoria sticlelor de tip *Jena, Duran, Pyrex* (bandă galbenă)(fig. 1.9).

• **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 folosește la condiționarea pulberilor.



Fig. 1.8. Diferite ambalaje din sticlă borosilicat.

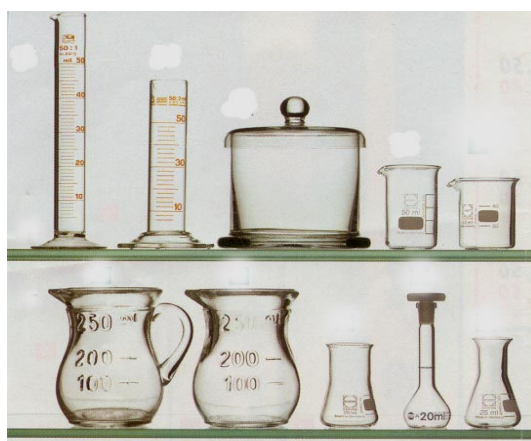


Fig. 1.9. Sticlărie de laborator tip *Duran* garantată la sterilizare peste 500°C

Așa 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 și glicozizilor, etc.)<sup>7</sup>.

Pentru evitarea *alcalinității* se poate recurge fie *la spălarea cu soluție de acid clorhidric* a recipientelor pentru soluții parenterale, fie *la sticla siliconată* (fig. 1.10.). 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.

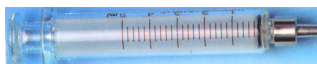


Fig. 1.10. Seringă de sticlă siliconată în interior de tip Optima.

### Porțelanul

Este utilizat tot mai rar datorită dezavantajelor de cost și datorită greutateii mari. Acest ambalaj nu este eliminat însă, datorită *inerției ridicate, impermeabilității perfecte, protecției* împotriva agenților fizici (temperatură, în special), chimici și microbiologici. Astfel, excipienții pentru formele medicamentoase *moi* (unguente, paste, creme) sunt condiționați cu succes în acest material.

### 1.2.5.2. 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) și *recipientele metalice* (folosite pentru aerosolizarea sub presiune). Cel mai utilizat material pentru confecționarea recipientelor metalice este **alumiul** (sub forma aliajelor de mare puritate, 98-99%). Foliile și tuburile de aluminiu sunt: rezistente, ușoare, se pot eticheta ușor, nu absorb lichidele și grăsimile, sunt opace la lumină, sunt ușor deformabile și pliabile. Adesea se utilizează și folii de aluminiu căptușite cu folii din material plastic (fig. 1.11.).



Fig. 1.11. Foli de aluminiu căptușite la interior cu PVC folosite pentru ambalarea pulberilor

<sup>7</sup> 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).

- ▶ Farmacia veterinară
- ▶ Medicamentul a.u.v.
- ▶ Legislația medicamentului a.u.v.

Tuburile de **cositor** sunt de asemenea ușoare și rezistente și sunt utilizate atunci când aluminiul este incompatibil cu produsul încorporat.

Nu se folosesc ca ambalaje **plumbul și aliajele** sale datorită toxicității ridicate.

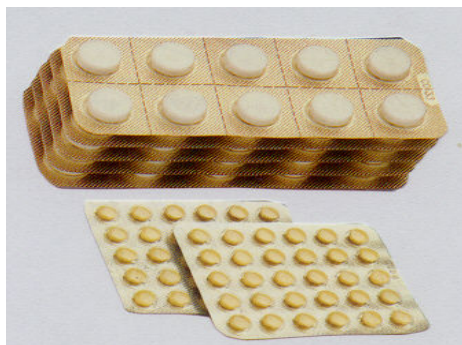
**Dezavantaje:** acestea pot da *incompatibilități* cu componentele, *costul* destul de ridicat, sunt *destul de sensibile* la acțiunea factorilor de mediu (umiditate, oxigen, alte gaze) (fig. 1.12).



Ambalaje din aluminiu



Aliaje de aluminiu folosite la ambalarea pulberilor, unguentelor, aerosolilor și hranei



Folii blister din aluminiu sudate cu folie din P.V.C. utilizate pentru ambalarea comprimatelor și drajeurilor

**Fig. 1.12. Diferite tipuri de ambalaje metalice**

### 1.2.5.3. Hârtia

Materialele celulozice și cartonul au fost utilizate în farmacii de foarte multă vreme, dar acestea nu mai conferă o protecție eficientă împotriva umidității și componentelor aerului (fig. 1.13.). 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 și termosudare;
- **hârtia metalizată**, unde acoperirea hârtiei se face cu folii subțiri de aluminiu (0,01 mm);



**Fig. 1.13. Ambalaje din hârtie și carton**

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

- **rășini 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) (fig. 1.14.).



Fig. 1.14. Ambalaje din hârtie acoperită cu polimeri.

#### 1.2.5.4. Materialele plastice

Utilizarea maselor plastice pentru ambalarea medicamentelor s-a dezvoltat exploziv începând cu anii '70.

Această creștere s-a datorat, pe de o parte, dezvoltării industriei chimice, a gamei largi de plastice disponibile și, 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 și 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 și agenții externi. Pot pătrunde relativ ușor oxigenul, bioxidul de carbon, vapori de apă etc.

- La preparatele parenterale, permeabilitatea poate determina contaminarea microbiană și fungică.

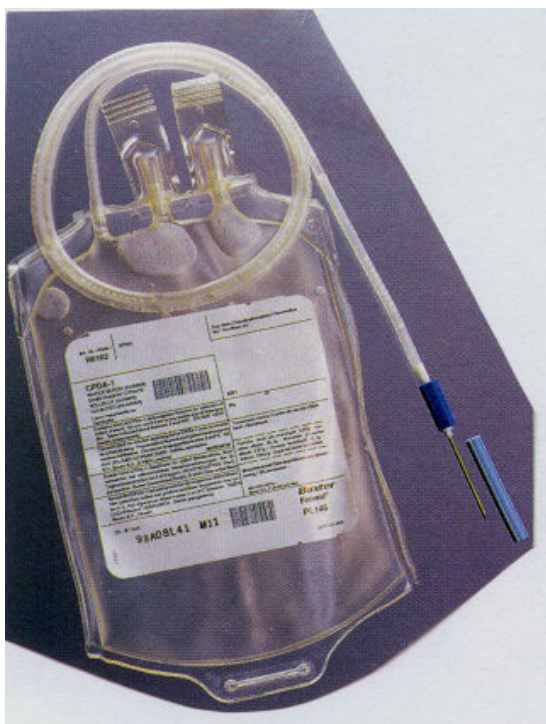
- **cedarea unor componente volatile** ale produsului, tot datorită permeabilității;

- **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 și biologică, completate cu probe referitoare la compatibilitatea produsului în condiții extreme de mediu.

Cele mai utilizate materiale plastice:

- **polietilena** - material relativ ușor, rezistent, stabil, utilizat la *fabricarea pungilor pentru plasmă sau perfuzii* (fig. 1.15.);



**Fig. 1.15. Pungă din polietilenă pentru perfuzii.**

- **polipropilena** - un material ușor, rezistent, dur, foarte stabil la temperaturi scăzute, utilizat la *confeccionarea recipientelor*, care se pot steriliza (fig. 1.16);

- **politetrafluoretilena** - deosebit de rezistentă la temperaturi înalte și inertă chimic, folosită, în special, *pentru garniturile flacoanelor* (fig. 1.17.);

- **clorura de vinil** - material rigid, cu friabilitate medie.

Se cunosc diferite tipuri de P.V.C. (moale sau dur), servește ca material pentru confecționarea seringilor, cutiilor, foliilor și flacoanelor (fig. 2.18.).

- ▶ Farmacia veterinară
- ▶ Medicamentul a.u.v.
- ▶ Legislația medicamentului a.u.v.



Fig. 1.16. Recipienți din polipropilenă



Fig. 1.17. Diferite tipuri de garnituri din politetrafluoretilenă.



Fig. 1.18. Diferite ambalaje din clorură de vinil.

### 1.2.5.5. 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 și **bachelita**, contraindicată în cazul ambalării sărurilor de mercur.

### 1.2.6. Sisteme de închidere și tipuri de recipiente

#### Închizătoarea (*dopul, capacul*)

Este acea parte a recipientului care poate fi deschisă și închisă, dar manipulată în așa fel pentru a facilita accesul la conținut și scoaterea lui. Recipientul și 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.

- *metal,*
- *cauciuc,*
- *plastic,*
- *sticlă.*

Sistemele de închidere au fost fabricate în mod uzual din:

Etanșizarea recipientilor în mod suplimentar pentru a înlătura eventualele reacții cu conținutul se face cu ajutorul unor *rondele* confecționate din diferite materiale laminare (hârtie acoperită cu PVC, polietilenă etc.). Se cunosc de asemenea:

**închiderile cu picurător** pentru flacoanele de soluții oftalmice, "**dopurile de siguranță**" etc. (fig. 1.19.).

Ca tipuri de recipiente enumerăm:

- **recipiente etanșe sau închise ermetic**

- feresc conținutul de orice acțiune din exterior, de fenomenele de eflorescență, delicvescență, evaporare (fig. 1.20);

- **recipiente bine închise**

- feresc conținutul de influențele exterioare și de pierderi în condiții uzuale de manipulare, stocare și distribuire (fig.1.21.);

- **recipiente rezistente la lumină**

- feresc de efectele nedorite ale luminii, datorită proprietăților specifice (sticla colorată) sau prin acoperirea cu învelișuri opace (vopsea, hârtie opacă) (fig.1.22.);

- **recipiente cu o singură doză**

- destinate uzului, o singură dată, imediat după distrugerea ambalajului prin deschidere (fig. 1.23.).

În medicina veterinară astfel de ambalaje sunt cele destinate, în general, terapiei antiparazitare și hormonale. Ambalajele uni-doză constituie un progres real, deoarece permit o distribuire mai rapidă, și au avantajele: medicația poate fi identificată cu ușurință, sunt evitate erorile de administrare, este eliminată

contaminarea medicamentului, este înlăturată risipa și îmbunătățit controlul. Ambalajele uni-doză sunt variate ca mărime, formă, etichetare și material din care sunt confecționate.



**Fig. 1.19. Sisteme de etanșeizare.**



**Fig. 1.20. Recipiente etanșe.**



Fig. 1.21. Recipiente bine închise.



Fig. 1.22. Recipiente rezistente la lumină.



Fig. 1.20. Recipiente uni-doză.

• **recipiente cu mai multe doze** - acestea permit scoaterea de porțiuni succesive din conținut, fără ca acest lucru să modifice concentrația, calitatea și puritatea preparatului sau a porțiunilor rămase (ex. filmele de antibiotice, supozitoarele, antiparazitarele etc.) (fig. 1.24).



**Fig. 1.24. Recipiente multi-doze.**

### 1.2.7. Durata și modul de conservare

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 și de alegerea unui recipient adecvat*. Această alegere se va baza pe cunoașterea stabilității drogului și 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 și 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 cunoaște vechimea preparatului, acestea având înscrise obligatoriu data fabricației și alte coduri:

- primele patru cifre indică luna și anul de fabricație;
- cifrele următoare indică codul fabricii, numărul de ordine al șarjei sau al seriei de fabricație;
- uneori se adaugă și schimbul în care s-a executat produsul (fig.1.25).

De exemplu: **0907 70 34 – 01** înseamnă că medicamentul a fost fabricat în luna septembrie 2007, de către întreprinderea (codul), șarja 34, schimbul 01.

După primele patru cifre ordinea este în funcție de instrucțiunile din fiecare țară. Pe produse apare și data expirării.

De exemplu: **EXP.09.2006** sau **sept.2006** etc.



Fig. 1.25. Inscriciunea 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
	<b>Până la 20 ani</b>
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
Carbonat bazic de bismut	În 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
Hiposulfid 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 și magneziu	În vase bine închise
Sulfat de sodiu și zinc	În vase bine închise
Talc	În vase bine închise, ferit de umezeală
Ulei de parafină	În vase bine închise, ferit de lumină, la rece
Vaselină	În vase bine închise, la loc răcoros
	<b>Până la 10 ani</b>
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

<b>Glucoză</b>	În sticle incolore, ferit de umiditate
<b>Ichtiol</b>	În vase bine închise cu dop rodat, ferit de aer
<b>Iodoform</b>	În vase bine închise, colorate, la rece
<b>Lizol</b>	În vase bine închise, colorate
<b>Opiu</b>	În sticle bine închise, la loc uscat
<b>Oxid de magneziu</b>	În vase bine închise
<b>Rivanol</b>	În vase bine închise, colorate, la loc uscat
<b>Sulfamide (mai puțin sulfatiazolul)</b>	În vase bine închise, colorate, la loc uscat
<b>Stricnina</b>	În vase bine închise, colorate
<b>Tanalbina</b>	În vase bine închise, colorate, la loc uscat
<b>Tripaflavină</b>	În sticle colorate, ferit de lumină și umiditate
<b>Până la 3 ani</b>	
<b>Aspirină</b>	În vase bine închise, la loc uscat
<b>Acetanilidă (antifebrină)</b>	În vase bine închise
<b>Apă distilată</b>	În vase bine închise
<b>Cloroform</b>	În sticle colorate, ferit de umezeală, al loc rece
<b>Fenacetină</b>	În vase bine închise
<b>Benzoat de sodiu</b>	În vase bine închise
<b>Cantaridă</b>	Ferit de lumină, la loc uscat
<b>Nitrat de sodiu</b>	Ferit de lumină la loc uscat
<b>Sulfat de calciu</b>	În vase bine închise
<b>Vitamina B<sub>1</sub></b>	În vase bine închise, ferit de lumină
<b>Vitamina C</b>	Ferit de lumină, la loc uscat
<b>Până la 2 ani</b> (unele au înscrise pe ambalaj termenul de conservare)	
<b>Cocaina clorhidrică</b>	Vase bine închise, colorate, termenul pe ambalaj
<b>Colargol</b>	În sticle bine închise, colorate, ferit de lumină
<b>Creozot</b>	În vase bine închise, la întuneric, ferit de aer
<b>Diuretină</b>	În vase bine închise, ferit de umezeală
<b>Perhidrol</b>	La întuneric și răcoare
<b>Pentetrazol</b>	În vase bine închise, colorate
<b>Santonină</b>	În vase bine închise, colorate
<b>Ulei de ricin și terebentină</b>	Ferit de lumină, la loc rece
<b>Veratrină</b>	În vase bine închise, colorate
<b>Până la 1 an</b> (au termenul de conservare înscris pe ambalaj)	
<b>Adrenalină</b>	În vase bine închise, colorate
<b>Bromură de sodiu</b>	În vase bine închise, colorate
<b>Clorură de var</b>	În vase bine închise, ferit de umezeală, la loc uscat
<b>Formol</b>	În vase colorate, butoaie, la o temperatură peste 9°C
<b>Hipoclorit de calciu</b>	În vase bine închise, ferit de aer și umiditate
<b>Iodură de potasiu și sodiu</b>	În vase colorate, bine închise
<b>Produse hormonale</b>	În vase colorate, la loc rece, ferit de aer
<b>Vitamina A</b>	În vase colorate, la loc rece, ferit de aer
<b>Vitamina K</b>	În vase colorate, la loc rece, ferit de aer
<b>Vitaminele D</b>	În vase colorate, la loc rece, ferit de aer
<b>Vitamina E</b>	În vase colorate, la loc rece, ferit de aer
<b>Antibiotice</b>	Ferite de lumină, la loc răcoros
<b>Pepsină</b>	În vase bine închise, ferite de umezeală
<b>Lizoform</b>	În vase bine închise, ferite de aer
<b>Oxicianură de mercur</b>	În vase bine închise, colorate
<b>Ulei de pește</b>	În vase cât mai pline, la rece, ferit de lumină
<b>Rizom de ferigă</b>	În ambalaje închise, ferit de lumină
<b>Făină de muștar</b>	În ambalaje închise, ferite de aer și umiditate
<b>Histamină</b>	În vase colorate, al loc răcoros
<b>Până la 6 luni</b>	
<b>Èter pro narcosis</b>	În vase bine închise, colorate, ferite de aer, pline
<b>Ergotină</b>	În vase bine închise, la întuneric și răcoare

## 1.2.8. Manopere elementare de măsurare

### 1.2.8.1. Măsurarea gravimetrică

Determinarea greutății diferitelor substanțe solide, moi sau lichide se realizează prin cântărire cu ajutorul balanțelor și greutăților, rezultatul acestei operațiuni exprimându-se în grame.

*Gramul este greutatea unui centimetru cub de apă distilată cântărită în vid la temperatura de 4 °C.*

#### Măsură gravimetrică aproximativă

Pentru dozarea aproximativă a unei substanțe solide, se pot folosi și mijloace simple, gospodărești. Desigur că există variații mari de la o substanță la alta în funcție de greutatea specifică a fiecăruia.

Ținând cont de aceste diferențe, putem considera orientativ că:

Tabelul 1.3.

Măsură gravimetrică aproximativă

Măsura	Variația în funcție de densitate	Uzual
1 vârf de cuțit	0,5-1g	0,5g
1 linguriță rasă	2-12g	5g
1 linguriță cu vârf	3-25g	10g
1 lingură de desert rasă	3-35g	10g
1 lingură de desert cu vârf	4-35g	15g
1 lingură de supă rasă	4-35g	15g
1 lingură de supă cu vârf	5-50g	25g

### 1.2.8.2. Măsurarea volumetrică

Măsurarea volumelor în farmacie se face cu ajutorul unor recipiente gradate sau cu unele vase obișnuite, unitatea de măsură adoptată fiind *mililitrul* cu multiplii și submultiplii săi.

Reamintim multiplii și submultiplii mililitrului:

litru (l)	1.000 ml = 1 dm <sup>3</sup>
decilitru (dl)	100 ml
centilitru (cl)	10 ml
mililitru (ml)	1 ml = 1 cm <sup>3</sup>
picături (gtts) între	0,1- 0,50 ml (funcție de densitate)

Tab. 1.4.

Numărul picăturilor/g (20°C) la câteva substanțe și forme medicamentoase lichide  
 (Sursa: F.R. IX și X)

Nr. crt.	Denumirea substanței	Nr. pic./g <sup>8</sup>
1.	<i>Ac. aceticum</i>	57
2.	<i>Ac. aceticum dilutum</i>	33
3.	<i>Ac. hydrochloricum</i>	20
4.	<i>Ac. hydrochloricum dilutum</i>	20
5.	<i>Ac. lacticum</i>	36
6.	<i>Ac. phosphoricum</i>	19
7.	<i>Ac. phosphoricum dilutum</i>	20
8.	<i>Aether aethylicus</i>	90
9.	<i>Alcoholum aethylicus 95 °</i>	63
10.	<i>Alcoholum aethylicus dilutum</i>	56
11.	<i>Anisi aetheroleum</i>	41
12.	<i>Aqua destillata</i>	20
13.	<i>Chloroformium</i>	55
14.	<i>Cinnamoni aetheroleum</i>	40
15.	<i>Citri aetheroleum</i>	52
16.	<i>Eucalypti aetheroleum</i>	53
17.	<i>Foeniculi aetheroleum</i>	47
18.	<i>Glycerolum</i>	25
19.	<i>Lavandulae aetheroleum</i>	53
20.	<i>Menthae aetheroleum</i>	52
21.	<i>Menthylis salicylas</i>	38
22.	<i>Pirimontanae aetheroleum</i>	53
23.	<i>Polysorbatum 80</i>	39
24.	<i>Solutio ammonii acetatis 15%</i>	27
25.	<i>Solutio digitoxini 0,1%</i>	50
26.	<i>Solutio epinephrini 0,1%</i>	20
27.	<i>Solutio iodi spirituosa</i>	55
28.	<i>Tinctura Aconiti</i>	60
29.	<i>Tinctura anticholerina</i>	56
30.	<i>Tinctura Belladonnae</i>	57
31.	<i>Tinctura Opii</i>	56
32.	<i>Tinctura Valerianae</i>	57
33.	<i>Amylium nitrosium</i>	68
34.	<i>Bromoformium</i>	41
35.	<i>Creosotum</i>	40
36.	<i>Extractum Secalis cornuti fluidum</i>	50
37.	<i>Nitroglycerinum salutum 1%</i>	63
38.	<i>Phenolum liquefactum</i>	36
39.	<i>Solutio adrenalini 1‰</i>	20
40.	<i>Solutio benzaldehydi</i>	27
41.	<i>Solutio kalii arsenicosi</i>	38
42.	<i>Tinctura Digitalis</i>	62
43.	<i>Tinctura Ipecacuanhe</i>	58
44.	<i>Tinctura Strophanti</i>	57
45.	<i>Tinctura Strychnini</i>	57
46.	<i>Thymi aetheroleum</i>	50

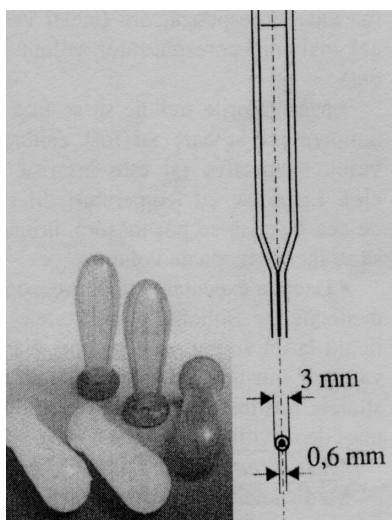
<sup>8</sup> Picăturile se măsoară în cădere liberă cu ajutorul unui picător normal ținut în poziție verticală. Se recomandă fixarea picătorului într-un stativ. Picătorul normal se va folosi uscat și curat. În cazul numărărilor cu pipeta, se va proceda astfel: se cântărește un număr de picături apropiat de cel prevăzut în tabel pentru lichidul respectiv, în același condiții ca și pentru picătorul normal. Se va calcula media a cel puțin cinci determinări și rezultatul obținut se raportează la 1g lichid.

### **Picurătorul, picătorul sau instilatorul** (*instilla* = în picătură)

Are diametrul interior al tubului de 0,6 mm și diametrul exterior (sau apertura) de 3 mm.

El este astfel dimensionat, ca la temperatura de 20°C, prin curgere liberă, 20 de picături de apă distilată să cântărească 1 g ( $\pm 0,005$  g) (fig. 3.19).

Pentru alte lichide decât apa distilată numărul de picături/g de soluție va fi diferit (tab. 3.4.).



**Fig. 1.26. Picurător și pare de cauciuc.**

### **Reguli practice pentru măsurarea picăturilor**

- Picătorul se curăță prin spălare cu apă și se usucă.
- Suprafața de picurare trebuie să fie perfect curată.
- Urmele de grăsime împiedică umezirea uniformă a suprafeței de picurare în cazul apei și a lichidelor hidrofiele, din această cauză rezultând picături mai mici.
  - Picăturile se măsoară prin scurgerea liberă a lichidului.
  - Înălțimea de umplere a lichidului trebuie să fie de 2-4 cm.
- Picurătorul se păstrează cu grijă, evitându-se spargerea aperturii (vârfului).
  - Nu se recomandă folosirea altor mijloace pentru picurare.

## 1.3. Legislația medicamentului a.u.v.

### 1.3.1. Legislația medicamentului a.u.v. în U.E.

#### 1.3.1.1. Scurt istoric, descrierea EMEA

Organismul care este responsabil de de coordonarea evaluării și supravegherii produselor medicamentoase de uz uman și veterinar în Uniunea Europeană Agenția Europeană a Medicamentului (*European Medicines Agency - EMEA*) cu sediul la Londra.

Pentru înțelegerea mecanismului de funcționare a acestui for se impune prezentarea succintă a menirii și organismelor sale, care au menirea de a armoniza normele europene cu cele naționale din fiecare stat membru.

Asociația ființază 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 și cu multe alte organizații din sectorul guvernamental și din cel privat.

Statutul EMEA este acela al unui organism descentralizat al Uniunii Europene, principala sa responsabilitate fiind protejarea și promovarea sănătății publice și animale, prin activitățile specifice de evaluare și supraveghere centralizată a medicamentelor de uz uman și veterinar.

Aceasta actualmente funcționează în baza Reglementării directivei (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004<sup>9</sup>.

---

<sup>9</sup> Datorită dezvoltării foarte rapide a standardelor legate de testarea medicamentelor, directivele UE (Consiliului CEE 851/81 (21.09.1981) și 852/81 (28.09.1981), directiva Consiliului CEE 667/90 (13.12.1990) precum și 74/92 (22.09.1992)) au fost codificate inițial într-un singur text, în directiva CE 82/2001 (06.11.2001), care a fost și ea la rândul ei amendată prin Directiva 28/2004/EC, și anexele de la I la IV, sub denumirea: Community code relating to veterinary medicinal products, în ideea armonizării legislației medicamentului veterinar.

#### Legislația Comunitară esențială:

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

**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

Agenția se bazează pe capacitățile științifice a peste 40 de autorități naționale din cele 30 de state amintite ajungându-se la o rețea până în anul 2007 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 și diferitele inițiative internaționale. EMEA are menirea de emite certificate în UE pentru produsele medicinale (umane sau veterinare) respectând metodologiile trasate de către OMS.

Certificatele emise 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.

### 1.3.1.2. Structura EMEA

Agenția Europeană a Medicamentelor este condusă de un director executiv și un consiliu de administrație și 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 împărțit în colective care rezează sectoare și grupe de activități după schema tehnică:

---

**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 (EMA);

**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

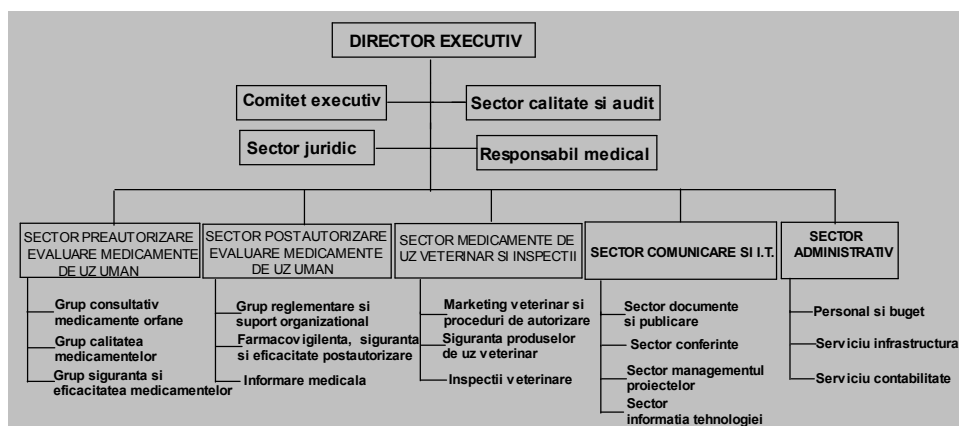
**Directive 2004/28/EC** amending Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products

**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 approximation of national measures relating to the placing on the market of high-technology products, particularly those derived from biotechnology

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

**Directive 2007/47/EC** of the European Parliament and of the council amending Council Directive 90/385/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices, Council Directive 93/42/EEC concerning medical devices and Directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market



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

### 1.3.1.3. Responsabilitățile EMEA

Principalele responsabilități ale Agenției sunt:

- evaluarea științifică a cererilor de emitere a autorizației europene de introducere pe piață a produselor medicamentoase (prin procedurile centralizate)<sup>10</sup>.
- aprobarea (prin intermediul procedurilor centralizate) a produselor medicamentoase de uz uman și veterinar, obținute cu ajutorul biotehnologiei și/sau al altor procese de înaltă tehnologie<sup>11</sup>.
- 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 și cercetării în sectorul farmaceutic, consilierea științifică și asistența la elaborarea protocolului pentru dezvoltarea de noi produse medicamentoase<sup>12</sup>,

<sup>10</sup> În cadrul procedurii centralizate, companiile depun la EMEA o singură cerere de eliberare a autorizației de introducere pe piața UE.

<sup>11</sup> Aceeași regulă se aplică în cazul tuturor medicamentelor de uz uman destinate tratării HIV/SIDA, cancerului, diabetului sau maladiilor neuro-degenerative, precum și 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 creșterea 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 centralizate de introducere pe piață prin procedura centralizată, cu condiția ca produsul medicamentos să constituie o inovație terapeutică, științifică sau tehnică importantă sau ca produsul să fie, din orice alt punct de vedere, în interesul sănătății pacienților sau a animalelor.

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

### 1.3.1.4. Comitetele profesionale EMEA

Fiind un organism viu, în plină evoluție și adaptare la cerințele moderne EMEA este divizată în comitete profesionale. Actualmente în cadrul EMEA funcționează cinci comitete după cum urmează:

#### 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 (en. *'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*) în toate limbile oficiale ale UE pentru fiecare produs autorizat la comercializare.

#### 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 să avizeze științific 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.

---

<sup>12</sup> Aceasta publică orientări privind cerințele de testare a calității, siguranței și eficacității. Un birou dedicat acestei activități a fost înființat în anul 2005 și are menirea de a oferi asistență specială întreprinderilor mici și mijlocii (IMM) din spațiul european.

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. În 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.

### 1.3.1.5. Definițiile UE

Primul pas pentru a putea uniformiza metologia specifică a domeniului medicamentului veterinar este de a uniformiza terminologia domeniului. În consecință, în accepțiunea Regulamentului Consiliului CEE 2377/90, în conformitate cu Directiva Parlamentului European 83/2001 și în baza Regulamentului Parlamentului European și al Consiliului CEE 726/2004, au fost propuse spre adoptare următoarele definiții:

**Probus 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.

**Probus medicamentos veterinar gata preparat**

Orice produs medicamentos mai înainte, dar care nu satisface definiția produsului patentat și 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 și 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 de animale;

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

**Produs medicinal veterinar homeopat:** 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 așteptare:** 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 și pentru a garanta că aceste alimente nu conțin reziduuri în cantități care depășesc 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 veterinar;

**Reacție adversă gravă:** stare reactivă de intensitate mare, apărută la animalele tratate și 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 neașteptată:** 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, evidențe prevăzute la art. 80;

**Reziduurile** produselor medicinale veterinare, după definiția Uniunii Europene sunt substanțe farmacologic active (fie principii activi, fie produși de degradare) și 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 și 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 produsului;

**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 însuși;

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 și internaționale, în limita mandatului de reprezentare;

**Agenție:** Agenția Europeană a Medicamentului (EMA)

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

### 1.3.1.6. Monitorizarea reziduurilor

**Reziduurile** produselor medicinale veterinare, după definiția UE sunt substanțe farmacologic active (fie principii activi, fie produși de degradare) și 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 așteptare, reacția adversă, umană, cea neașteptată, folosirea extra-label, vânzarea en-gros de medicamente, etc. În Europa, terapia medicamentoasă rațională trebuie să țină cont de:

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

Folosirea medicamentelor veterinare este strict controlată de către legislația UE și solicită în mod expres stabilirea **perioadei de retragere**.

Aceasta este timpul care trece între ultima doză administrată animalului și 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 în urma utilizării unui medicament de uz veterinar (exprimat în **mg/kg** sau în **µg/kg** produs proaspăt), care poate fi permis sau recunoscut legal pe sau în produsele de origine animală.

Aceasta limita se bazează pe tipul și pe cantitatea de reziduuri, considerându-se ca nu prezintă niciun risc toxicologic pentru sănătatea umană.

De asemenea, limita maximă ține seama de alte riscuri privind sanatatea publică. Responsabilitatea de a păstra reziduurile sub valorile MRL leagă producătorii de medicamente de medicii veterinari și de fermieri, prin promovarea, pe de-o parte și folosirea unor produse care să respecte în totalitate regulile GMP pentru medicamente. Produsele și subprodusele animaliere nu se vor admite în consumul uman până când nu va trece această perioadă.

Conform legislației UE, perioada de retragere trebuie înscrisă obligatoriu pe fișa de instrucțiuni a produselor veterinare, fermierii și medicii veterinari fiind obligați la înregistrarea acestor condiționări în evidențele lor pentru monitorizarea trecerii acestei perioade și 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 (Reglementarea nr. **2309/93/EC**<sup>13</sup> și Directivele **2001/82/EC** respectiv **2001/83/EC**) și a realizat noile reglementări ghid privind produsele de uz uman și cele de uz veterinar în respectul noilor reglementări legislative ale UE, Reglementarea (EC) Nr. **726/2004**, Directiva **2004/27/EC** și Directiva **2004/28/EC**, și 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 și al progresului științific și tehnic*.

Determinările MRL sunt cerințe exprese ale legislației Europene și 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 și 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 și stabilirea MRL nu este necesară.

---

<sup>13</sup> Reglementarea **2309/93** stabilea o procedură de autorizare centralizată pentru produsele medicamentoase de uz uman sau veterinar și 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 țările UE.

Ghidurile de procedură au fost formulate de către CE în colaborare cu EMEA, reprezentanții țărilor membre din Uniune și a experților tehnici interesați. Aceștia în final au trasat un ghid general al procedurilor, al cerințelor și activităților în domeniu și 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 național Reglementarea **726/2004** a fost Marea Britanie în 20 nov. 2005. Terminologia specifică, normele de raportare și cerințele pentru protocoalele testelor analitice, preclinice și clinice pentru produsele de uz veterinar sunt publicate în **Directiva UE 28/2004** 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 și despre regulile de bună practică de fabricație a medicamentelor GMP prin **EudraGMP**, despre studiile clinice asupra medicamentelor, **EudraCT**, despre studiile de farmacie, **EudraPharm**, dar și prezintă legislația din acest domeniu (prin **EudraLex**).

În UE fermierii și veterinarii au posibilități excelente de a urmări și a înregistra perioadele de așteptare la medicamente. Reglementările și 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 și acvacultură (somon, păstrăv), ouă, animale sălbatice și miere și care au schimbat regimul anterior stabilit pentru carnea roșie prin solicitarea unui număr mai mare de probe preluate la abatoare. În fiecare an probele colectate randomic de la ferme și 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** și anual de către **Veterinary Residues Committee (VRC)**. Toate rezultatele sunt prezentate și de către **Food Standards Agency**. MRL se stabilește 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 și toxicologice care s-au efectuat în medicină pe animalele de laborator.

Aceste studii examinează ce se petrece cu substanța în organism și stabilește 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 și 1000, în funcție de tipul efectului determinat.

**b. Dosarul de reziduuri** conține toate datele referitoare la formarea, natura, comportamentul și dispariția reziduurilor după ce un medicament a fost administrat la un animal de fermă.

Împreună, rezultatele acumulate despre reziduuri și 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 și 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 același pas și a facilităților tehnice de evaluare a reziduurilor.

Situația creată a antrenat, așa 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 și obligativitatea de a pune la dispoziția autorităților competente perioadele de așteptare la medicamentele a.u.v. Situația este perfect justificată și de dorit dar implementarea celor solicitate este nerealizabilă în următoarea perioadă.

Comisia Europeană a Medicamentului a lansat de altfel o consultare publică europeană la care a fost invitată și țara noastră, până la data de 17 martie 2006, în legătură cu aspecte de interes comun cum ar fi: obiectivele și 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 și 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 și GMP) medicamentele să aibă în fișa lor tehnică prezentate perioadele de așteptare unanim recunoscute preluate din literatura de specialitate consacrată și/sau din tabelele cu perioadele de retragere pentru medicamentele a.u.v.

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

În mod tradițional cuvântul **nil** este utilizat pentru a descrie **0 zile** perioadă de așteptare, adică nu este necesară o perioadă de așteptare. Dacă un medic veterinar va prescrie utilizarea unui produs la o specie pentru care nu este indicată perioadă de așteptare, atunci acesta trebuie să stabilească el însuși această perioadă. EMEA indică perioade de retragere considerate standard care sunt: **28 zile** pentru carne de pasăre și mamifere, inclusiv tesut adipos și subproduse

**7 zile** pentru lapte

**7 zile** pentru ouă

**500°** (zile grad) pentru carnea de pește

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.

#### **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 și dacă producția per mulsoare este sub 2 litri. Acolo unde este posibil, se va indica perioada de așteptare și pentru laptele de oaie și capră.

Acolo unde produsele intramamare sunt utilizate în afara fișei 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 să stabilească perioada de așteptare la nu mai puțin de perioada standard, de 7 zile pentru lapte și 28 zile pentru carne.

În **concluzie**, scopul oricărei legi UE pentru producerea și distribuția produselor medicamentoase veterinare trebuie să fie garantarea siguranței sănătății populației, dar acest obiectiv trebuie realizat prin mijloace care să nu împiedice dezvoltarea industriei și 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.

### **1.3.2. Legislația română a medicamentului a.u.v.**

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** și 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 și pentru alți contaminanți în produsele de origine animală și a Normei sanitare veterinare privind producerea, prelucrarea, depozitarea, transportul, comercializarea și utilizarea produselor farmaceutice veterinare și a altor produse de uz veterinar.

### 1.3.2.1. Definiții adoptate în România

#### a). Produse farmaceutice de uz veterinar:

Medicamente și 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 și 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 creșterii 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 și elemente chimice marcate radioactiv.
- 5. Concentrate vitaminice:** substanțe organice naturale, sintetizate de plante sau de animale, ce se administrează în hipo și avitaminoze, capabile să corecteze specific tulburările metabolice și să amelioreze simptomele bolilor carentiale.
- 6. Produse stomatologice de uz veterinar:** substanțe chimice cu acțiune antiseptică și/sau detartrantă la nivelul cavității bucale, respectiv a danturii.
- 7. Produse biologice de uz veterinar:** vaccinuri, seruri terapeutice, reagenți, seturi de diagnostic și altele, utilizate în medicina veterinară în scopul inducerii unei imunități active sau pasive, precum și cele utilizate în scop de diagnostic.
- 8. Medii de cultură:** reprezintă suporturile nutritive stabile care permit dezvoltarea și 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 și magistrale).
- 10. Preparat galenic:** tincturile, extractele, apele aromatice, licorile și unele săpunuri.

#### b) Alte produse de uz veterinar

1. **Antiseptice și dezinfectante:** substanțe sau produse chimice care au acțiune distructivă sau neutralizantă asupra germenilor infecțioși.
2. **Insecticide:** substanțe chimice cu efect de distrugere a insectelor dăunătoare și 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:** șampoane, săpunuri, spray-uri și alte produse igienico-cosmetice.
5. **Repelenți:** substanțe respingătoare pt. insecte, conferind suprafețelor pe care sunt aplicate o protecție temporară față de atacul insectelor.
6. **Aditivi furajeri:** ingrediente chimici, naturali sau artificiali care se adaugă în anumite proporții în nutrețurile combinate, cu scopul de a satisface unele cerințe privind stimularea ritmului de creștere a producției animaliere, diminuarea consumului specific, profilaxia și combaterea unor boli, corectarea gustului și mirosului, exceptând biostimulatorii, tranchilizantele, substanțele hormonale și 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 și/sau nețesute, din fibre naturale și/sau sintetice (vată, tifon, feșe, comprese) dispozitive biomedicale, ambalaje din sticlă / plastic pentru medicamente și produse biologice, instrumentar și aparatură de uz veterinar, mănuși, zgărzi și altele.

### c). Documente oficiale necesare comercializării în România

1. **Certificatul de înregistrare:** este actul emis de Ministerul Agriculturii și Alimentației prin *Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor*, potrivit concluziilor Comisiei pentru avizarea, testarea, înregistrarea și supravegherea produselor farmaceutice veterinare și a altor produse de uz veterinar (pe scurt Comisia pentru Avizarea Medicamentului Veterinar). Certificatul de înregistrare permite circulația, comercializarea și utilizarea produselor de uz veterinar indigene și din import în conformitate cu reglementările în vigoare.
2. **Autorizația de fabricație:** este actul emis de Ministerul Agriculturii și Alimentației prin *Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor* pentru unitățile de producție abilitate în activitatea de fabricație, a produselor farmaceutice și 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 și Alimentației prin *Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și 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 și Alimentației prin *Autoritatea Națională Sanitară Veterinară*

și pentru Siguranța Alimentelor, în baza certificatului de abilitare, pentru produse farmaceutice veterinare și 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 și alte produse de uz veterinar, (vezi Anexa I).

### **Certificarea, autorizarea și avizarea**

**Art.1.** Ministerul Agriculturii și Alimentației prin Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, organizează și coordonează întreaga activitate sanitară veterinară, inclusiv aceea de control a medicamentelor și produselor biologice necesare pentru depistarea, prevenirea și combaterea bolilor la animale, aprobă introducerea în practica medicală veterinară a produselor biologice, medicamentelor, dezinfectantelor, insecticidelor, raticidelor și a altor produse de uz veterinar noi, fabricate în țară sau din import, asigură omologarea și 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 Ministerului Agriculturii și Alimentației prin Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor. Activitatea de control de stat a produselor de uz veterinar se realizează de Ministerul Agriculturii și Alimentației prin **Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de uz veterinar (ICPBMUV)**.

**Art.2.** Produsele biologice (vaccinuri, seruri terapeutice, reagenți, seturi de diagnostic), medicamentele, premixurile medicamentate, aditivi furajeri, concentratele proteice și vitamino-minerale, dezinfectantele, raticidele, insecticidele, repelenții, șampoanele antibacteriene și antiparazitare, produsele fitofarmaceutice, radiofarmaceutice, stomatologice, se supun procedurii de înregistrare.

**Art.3.** 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 și alte asemenea produse fac obiectul avizării.

### **Introducerea noilor medicamente în terapeutică**

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

#### **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 și eliberarea de către farmacii și depozite, precum și uzul de către medici a unui medicament fabricat în țară sau din import.

**Cererea de autorizare** și / sau **înregistrare** a unui medicament se adresează **Comisiei pentru Avizarea și Înregistrarea Medicamentului Veterinar** de către instituția sau **persoana responsabilă** de introducerea în circuitul terapeutic (fabricant, producător, cumpărător, comisionar).

Aceasta va cuprinde: numele și adresa solicitantului; numele producătorului și numărul autorizației sale; denumirea medicală a medicamentului precum și D.C.I.; forma farmaceutică; compoziția completă; formula chimică a substanței active; excipienții; proprietățile produsului și clasificarea terapeutică; indicațiile terapeutice, dozele, mod de utilizare, căi de administrare, efectele adverse, contraindicații, precauții, interacțiuni; ambalaje; etichetă; termen de valabilitate; conservare și nu în ultimul rând la produsele importate – înregistrarea în străinătate (țara, nr. autorizației).

La cerere se anexează obligatoriu dosarele **farmaceutic, farmacologic preclinic, toxicologic preclinic și clinic**.

De asemenea, se mai anexează: **prospectul de ambalaj** cu descrierea și prezentarea ambalajelor și 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.

Aceștia vor prezenta comisiei probe din seria cu **șarja zero (0)** alături de proiectul de prospect și cel de normă internă.

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

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

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

Comisiei pentru Avizarea și Înregistrarea Medicamentului Veterinar este anunțată în legătură cu documentațiile primite de ICPBMUV și își 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 și experimentale clinice.

Experimentele clinice pot fi efectuate și 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 aceeași categorie se înscriu și 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 și certificatul de înregistrare se va emite de către Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor pe baza documentației întocmite de către Comisia pentru Avizarea și Înregistrarea Medicamentului Veterinar în virtutea avizului de fabricație și înregistrare acordat.

#### **Condiții prohibitive:**

Autoritatea Națională **poate anula** un certificat de înregistrare și 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 depășit de progresele terapeutice contemporane sau când producătorul solicită oprirea fabricației medicamentului.

#### **Reguli de buna practică de fabricație**

- Art. 4.** Produsele de uz veterinar se fabrică numai în **unități specializate** și după procedee tehnice aprobate de către Ministerul Agriculturii și Alimentației prin Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor. Unitățile care produc și prelucrează produse farmaceutice veterinare și alte produse de uz veterinar sunt obligate să dețină Autorizația Sanitară Veterinară de funcționare, în care să se precizeze obiectul și profilul de activitate conform reglementărilor în vigoare.
- Art. 5.** Unitățile producătoare autorizate trebuie să respecte Regulile de bună practică de fabricație sau: Good Manufacturing Practices - **GMP** și reglementările sanitare veterinare în vigoare.
- Art. 6.** 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 data intrării în vigoare a prezentului ordin, vor fi inspectate toate unitățile de producție pentru produsele farmaceutice și a altor produse de uz veterinar în vederea stabilirii stadiului de implementare a Regulilor de bună practică de fabricație (GMP) și a termenului în care aceste unități urmează să îndeplinească toate aceste reguli.

- 2) Pentru unitățile în care producția se desfășoară 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 și 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 și Înregistrarea Medicamentului Veterinar este însărcinată cu analiza eficienței și 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 și de alte produse de uz veterinar autorizate, trebuie să își **organizeze laboratoare de control proprii** în termen de un an de la primirea autorizației sanitare veterinare de funcționare.
- Art. 7.** Unitățile producătoare autorizate sanitar veterinar pentru fabricarea de produse de uz veterinar au obligația să respecte reglementările legale referitoare la procedura de fabricație, depozitare și circulație a produselor de uz veterinar.
- Art. 8.** Toate loturile de materii prime din producția indigenă sau import, precum și monstrele de produse de uz veterinar primite în vederea înregistrării în România, se **supun controlului de laborator** la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de uz Veterinar (ICPBMV).
- Art. 9.** Conduita de supraveghere și control a unităților care produc, depozitează, comercializează și utilizează produse de uz veterinar, se execută conform Programului de acțiuni strategice de supraveghere, profilaxie și combatere a bolilor la animale, de prevenire a transmiterii de boli de la animale la om și protecția mediului.
- Art. 10.** Unitățile producătoare autorizate pentru producerea și comercializarea produselor farmaceutice și a altor produse de uz veterinar au obligația să elibereze aceste produse **numai persoanelor fizice sau juridice autorizate potrivit legii.**
- Art. 11.** Unitățile care depozitează și comercializează produse farmaceutice și alte produse de uz veterinar, precum și 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 și alte produse de uz veterinar, precum și 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 și 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 și alte produse de uz veterinar care fac obiectul acestei activități.
- 4) Pentru îndeplinirea îndatoririlor, medicul veterinar este obligat să își însușească și să respecte **Codul de deontologie medicală veterinară**.
- 5) Medicul veterinar liber profesionist este un specialist cu obțiuni **decisionale**, care trebuie să stabilească mijlocul și schema de tratament în cazul asocierilor de tratamente și să aibă în vedere prevenirea riscului accidentelor medicamentoase la animale și securitatea consumatorului.
- 6) Medicul veterinar **cu atribuțiuni de farmacist** este obligat să fie **la curent cu noutățile** terapeutice pe plan național și internațional și **să cunoască legislația sanitară veterinară**, care se referă la activitatea farmaceutică de aprovizionare, transport, depozitare și 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 dețină **un exemplar din Farmacopeea Română în vigoare**, Nomenclatorul medicamentelor veterinare indigene și a celor înregistrate în România.
- 9) În farmaciile veterinare **au dreptul să prepare** și să elibereze produse farmaceutice și alte produse de uz veterinar, numai medicii veterinari.
- 10) Substanțele active folosite se vor aproviziona de la **producători autorizați** și însoțite de buletine de analiză emise de unități autorizate.
- 11) Produsele de uz veterinar indigene și din import pot fi folosite în practica medicală veterinară numai dacă sunt înscrise în **Registrul național al produselor farmaceutice veterinare și a altor produse de uz veterinar înregistrate în România** de la Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor din cadrul Ministerului Agriculturii și Alimentației, potrivit reglementărilor legale în vigoare.
- 12) Condițiile de aprovizionare, transport, conservare, depozitare și comercializare a produselor de uz veterinar, inclusiv a produselor toxice și stupefiante trebuie să **corespundă legislației** în vigoare pentru fiecare produs.
- 13) Unitățile farmaceutice cu profil veterinar **vor respecta normele** privind recepția, aprovizionarea, respectarea termenului de valabilitate și urmărirea calității acestora pe perioada valabilității produselor farmaceutice și a altor produse de uz veterinar. Unitățile farmaceutice veterinare vor respecta normele legale și actele specifice acestei activități. Evidența preparatelor magistrale și galenice se va ține într-un registru, iar eliberarea în ambalaje a acestora trebuie să le asigure conservarea corespunzătoare, etichetarea lor cu date privind farmacia care le-a elaborat,
- 14) Numărul de înregistrare, modul de administrare și semnătura preparatorului. Etichetele pentru produsele înregistrate vor fi de culori diferite conform Farmacopeei Române.


- 15) În spațiile farmaciei veterinare unde se efectuează prepararea unor formule magistrale de medicamente veterinare sau se execută operațiuni 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 rețetă** și/sau direct medicilor veterinari liber profesioniști atestați în condițiile legii.
  - 17) Produsele biologice de uz veterinar, vor circula în exclusivitate prin **depozite** de produse de uz veterinar și **dispensare** sanitare veterinare.
  - 18) Eliberarea medicamentelor prevăzută la Venena și unele produse de la Separanda se face pe bază de **rețetă cu timbru sec** în conformitate cu prevederile Farmacopeei Române în vigoare, conform Anexei I, precum și a celor din grupele: narcotice, analgezice, neuroleptice, parasimpatomimetice, parasimpatolitice, simpaticomimetice, simpaticolitice.
  - 19) Medicul veterinar este obligat să țină **evidența actelor** care atestă calitatea și valabilitatea produselor de uz veterinar.
  - 20) Înregistrarea, deținerea, difuzarea, utilizarea și evidența produselor toxice și stupefiantelor folosite în practica medicală veterinară se face cu respectarea **reglementărilor legale**.
  - 21) Achiziționarea, depozitarea și livrarea produselor de uz veterinar folosite în practica medicală veterinară poate fi efectuată numai de unitățile autorizate, în ambalaje originale.
  - 22) Prin rețeaua de unități medicale veterinare specializate, se pot comercializa și produse de tehnică medicală, dietetice, igieno-cosmetice, plante medicinale și 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 și respectarea: regulilor de bună practică de fabricație în unitățile de producție; reguli de bună practică farmaceutică în unitățile de depozitare, comercializarea și utilizarea produselor farmaceutice și a altor produse de uz veterinar.
  - 24) În toate unitățile de producție, depozitare și comercializare, produsele necorespunzătoare vor fi nominalizate și denaturate conform actului sanitar de rebut, procesului verbal de confiscare și 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)**.
- Art.12.** Nerespectarea prezentei norme se sancționează administrativ, **contravențional** sau **penal**, după caz, conform legislației în vigoare.

**ANEXA I**

**ROMÂNIA**  
**MINISTERUL AGRICULTURII ȘI ALIMENTAȚIEI**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ SANITAR VETERINARĂ**

Bd. Carol I nr.24 – sector 3 – București

Nr.....  
Data.....



**AUTORIZAȚIE 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 și desfacerea produselor farmaceutice veterinare.  
Nerespectarea condițiilor care au stat la baza emiterii prezentei  
autorizații, atrage după sine anularea acesteia.

**DIRECTOR GENERAL**  
.....  
(Semnătura)

**ANEXA II**

	
<b>VIZAT,</b>	
<b>AUTORITATEA SANITARĂ VETERINARĂ</b>	
 <b>ACT SANITAR VETERINAR DE REBUT</b> Nr.....din.....	
Produs.....	
Producător.....	
Cantitatea.....	
Proprietar.....	
Adresa.....	
Motivul rebutului și degradării.....	
.....	
.....	
Măsuri privind degradarea.....	
.....	
.....	
Nerespectarea măsurilor dispuse atrage, după caz, sancționarea contravențională, conform reglementărilor în vigoare.	
Medic veterinar autorizat	Luat la cunoștință
	Proprietar
L.S. Semnătura și parafa	Semnătura

**ANEXA III**

**MINISTERUL AGRICULTURII ȘI ALIMENTAȚIEI  
AGENȚIA NAȚIONALĂ SANITAR 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.....telef  
on.....fax....., am constatat următoarele:

1. Produsul (e).....
2. Valabilitatea.....
3. Seria de fabricație, lotul.....
4. Producătorul (adresa completă).....
5. Firma distribuitor.....
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 și parafa)

(semnătura)

**ANEXA IV**

**VIZAT,**  
**AUTORITATEA**  
**SANITAR VETERINARĂ**

**PROCES VERBAL DE DEGRADARE**

Încheiat astăzi.....  
Produsul.....  
Producătorul.....  
Data fabricației.....  
Seria de producție.....  
Cantitatea produsă.....  
Cantitatea rebutată.....  
Buletin de analiză.....  
Cauza rebutului.....  
.....  
.....  
Modul de degradare.....  
.....  
.....  
.....

Subsemnații 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.

<b>INSPECTOR</b>	<b>Comisia tehnică</b>
<b>POLIȚIA SANITAR VETERINARĂ</b>	<b>1</b> .....
	<b>2</b> .....
	<b>3</b> .....

L.S. (semnătura și parafa) (nume, prenume, funcția, semnătura)

**ANEXA V**

<b>VIZAT,</b>	
<b>AUTORITATEA SANITAR VETERINARĂ</b>	
<b>PROCES VERBAL DE PRELEVARE PROBE</b>	
Încheiat astăzi.....	
Unitatea.....	
Produsul.....	
Producătorul.....	
Data fabricației.....	
Seria de producție.....	
Cantitatea prelevată.....	
Motivul prelevării.....	
.....	
.....	
.....	
Medic veterinar autorizat LS.Semnătura și parafa	Proprietar Semnătura

**Anexa VI** (vezi cap. Redactarea rețetelor (Ordonanța medicală))

### 1.3.2.2. Aspecte specifice

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

**Ordonanța de urgență nr. 88/2004 din 04/11/2004** pentru modificarea și completarea Ordonanței Guvernului nr. 42/2004 privind organizarea activității sanitar-veterinare și 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 și completarea unor acte normative care reglementează identificarea și înregistrarea ecvinelor și 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 și completarea Ordonanței Guvernului nr. 42/2004 privind organizarea activității sanitar-veterinare și pentru siguranța alimentelor

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

Odata cu înființarea **Comitetului pentru Produse Medicinale Veterinare**, prin **Ordinul nr. 1/2005 din 11/01/2005** (privind aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare a Comitetului pentru Produse Medicinale Veterinare), ca organism de supraveghere a fabricării și comercializării medicamentelor, legislația din domeniul medicamentelor veterinare a fost dezvoltată și direcționată în principal spre implementarea la noi în țară a reglementărilor specifice ale UE 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

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

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

## **2. Autorizarea și Circulația Produselor Medicinale Veterinare:**

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

**Ordinul nr. 18/2005 din 01/02/2005** privind aprobarea Normei sanitare veterinare și 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 și completarea Ordinului președintelui Agenției Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 4/2004 pentru aprobarea Normei veterinare privind producerea, prelucrarea, depozitarea, transportul, comercializarea și utilizarea produselor medicinale veterinare și 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 și 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 neașteptate, suspecte, ce nu sunt evaluate ca fiind grave, ale produselor medicinale veterinare autorizate oficial și care apar pe teritoriul României

## **3. Buna Practică de Laborator – GLP:**

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

**Hotărârea nr. 266/2006 din 22/02/2006** pentru modificarea și completarea Hotărârii Guvernului nr. 63/2002 privind aprobarea Principiilor de bună practică de laborator, precum și inspecția și 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 și verificarea studiilor în respectării principiilor de bună practică de laborator

#### **4. Buna Practica de Fabricatie – GMP prin:**

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

#### **5. Furaje medicamentate:**

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

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

#### **5. Determinarea reziduurilor de medicamente (LMR):**

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

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

#### **6. Aditivi medicamentoși:**

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

#### **7. 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 și a regulamentului de organizare și funcționare a acesteia

**Ordinul nr. 132/2006 din 20/06/2006** pentru modificarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății, al ministrului mediului și gospodăririi apelor și al președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța

Alimentelor nr. 1.182/1.277/114/2005 pentru aprobarea componenței Comisiei Naționale pentru Produse Biocide și a Regulamentului de organizare și funcționare a acesteia

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

**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 conexasă la legislația specifică a medicamentului, ca de exemplu:

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

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

**Ordinul nr. 207/2006 din 25/08/2006** pentru aprobarea Normei sanitare veterinare referitoare la echipamentul electromedical utilizat în medicina veterinară

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

