

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«КАЛИНИНГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

А. С. Баркова, В. С. Подлеснова

**БЕЗОПАСНОСТЬ И КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ДЛЯ ЖИВОТНЫХ**

Учебно-методическое пособие по изучению дисциплины
для студентов по специальности
36.05.01 Ветеринария

Калининград
Издательство ФГБОУ ВО «КГТУ»
2023

Рецензент

кандидат технических наук, доцент, зам. директора института агроинженерии и пищевых систем ФГБОУ ВО «КГТУ» по основной образовательной деятельности, доцент кафедры технологии продуктов питания
М. Н. Альшевская

Баркова, А.С.

Безопасность и качество лекарственных средств для животных: учеб.-метод. пособие по изучению дисциплины для студентов по специальности 36.05.01 Ветеринария / А. С. Баркова, В. С. Подлеснова. – Калининград: Изд-во ФГБОУ ВО «КГТУ», 2023. – 26 с.

В учебно-методическом пособии по изучению дисциплины «Безопасность и качество лекарственных средств для животных» представлены учебно-методические материалы по освоению тем лекционного курса, включающие план лекции по каждой изучаемой теме, вопросы для самоконтроля и методические рекомендации по подготовке к практическим занятиям для специальности 36.05.01 Ветеринария.

Табл. 7, список лит. – 12 наименований

Учебное пособие рассмотрено и рекомендовано к опубликованию кафедрой производства и экспертизы качества сельскохозяйственной продукции 23 декабря 2022 г., протокол № 5

Учебно-методическое пособие по изучению дисциплины рекомендовано к изданию в качестве локального электронного методического материала методической комиссией института агроинженерии и пищевых систем ФГБОУ ВО «Калининградский государственный технический университет» 30 января 2023 г., протокол № 1

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ ДИСЦИПЛИНЫ.....	7
2. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ.....	11
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	23
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	24

ВВЕДЕНИЕ

Целью освоения дисциплины «Безопасность и качество лекарственных средств для животных» является формирование у обучающихся знаний государственных стандартов в области качества и безопасности ветеринарных препаратов и навыков проведения их экспертизы.

Дисциплина «Безопасность и качество лекарственных средств для животных» призвана обеспечить формирование знаний и практических навыков проведения экспертизы для определения показателей качества и биологической безопасности лекарственных средств для животных.

В результате освоения дисциплины обучающийся должен:

Знать: Основные требования государственных стандартов в области качества и безопасности ветеринарных препаратов.

Уметь: Определять качество ветеринарных препаратов.

Владеть: Определять безопасность лекарственных средств.

Для успешного освоения дисциплины «Безопасность и качество лекарственных средств для животных», студент должен активно работать на лекционных и практических занятиях, организовывать самостоятельную внеаудиторную деятельность.

Для оценивания поэтапного формирования результатов освоения дисциплины (текущий контроль) предусмотрены тестовые и практические задания. Тестирование и решение практических задач, обучающихся проводится на практических занятиях после изучения соответствующих тем.

Промежуточная аттестация по дисциплине проводится в форме зачета. К зачету допускается студент, успешно выполнивший практические работы и имеющий положительные оценки.

Для успешного освоения дисциплины «Безопасность и качество лекарственных средств для животных» в учебно-методическом пособии по изучению дисциплины приводится краткое содержание каждой темы занятия, перечень ключевых вопросов для подготовки и организации самостоятельной работы студентов.

Универсальная система оценивания результатов обучения приведена в таблице 1 и включает в себя системы оценок: 1) «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно»; 2) «зачтено», «не зачтено»; 3) 100-балльную (процентную) систему и правило перевода оценок в пятибалльную систему.

Таблица 1 – Система оценок и критерии выставления оценки

Система оценок Критерий	2	3	4	5
	0–40 %	41–60 %	61–80 %	81–100 %
	«неудовлетворительно»	«удовлетворительно»	«хорошо»	«отлично»
	«не зачтено»	«зачтено»		
1. Системность и полнота знаний в отношении изучаемых объектов	Обладает частичными и разрозненными знаниями, которые не может научно-корректно связывать между собой (только некоторые из которых может связывать между собой)	Обладает минимальным набором знаний, необходимым для системного взгляда на изучаемый объект	Обладает набором знаний, достаточным для системного взгляда на изучаемый объект	Обладает полнотой знаний и системным взглядом на изучаемый объект
2. Работа с информацией	Не в состоянии находить необходимую информацию, либо в состоянии находить отдельные фрагменты информации в рамках поставленной задачи	Может найти необходимую информацию в рамках поставленной задачи	Может найти, интерпретировать и систематизировать необходимую информацию в рамках поставленной задачи	Может найти, систематизировать необходимую информацию, а также выявить новые, дополнительные источники информации в рамках поставленной задачи
3. Научное осмысление изучаемого явления, процесса, объекта	Не может делать научно корректных выводов из имеющихся у него сведений, в состоянии проанализировать только некоторые из имеющихся у него сведений	В состоянии осуществлять научно корректный анализ предоставленной информации	В состоянии осуществлять систематический и научно-корректный анализ предоставленной информации, вовлекает в исследование новые релевантные данные	В состоянии осуществлять систематический и научно-корректный анализ предоставленной информации, вовлекает в исследование новые релевантные поставленной задаче данные, предлагает новые ракурсы поставленной задачи
4. Освоение стандартных алгоритмов решения профессиональн	В состоянии решать только фрагменты поставленной задачи в соответствии с заданным	В состоянии решать поставленные задачи в соответствии	В состоянии решать поставленные задачи в соответствии	Не только владеет алгоритмом и понимает его основы, но и

Система оценок Критерий	2	3	4	5
	0–40 %	41–60 %	61–80 %	81–100 %
	«неудовлетворительно»	«удовлетворительно»	«хорошо»	«отлично»
	«не зачтено»	«зачтено»		
ых задач	алгоритмом, не освоил предложенный алгоритм, допускает ошибки	с заданным алгоритмом	и с заданным алгоритмом, понимает основы предложенного алгоритма	предлагает новые решения в рамках поставленной задачи

При необходимости для обучающихся инвалидов или обучающихся с ОВЗ предоставляется дополнительное время для подготовки ответа с учетом его индивидуальных психофизических особенностей.

1 МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ ДИСЦИПЛИНЫ

Осваивая курс, студент должен научиться работать на лекциях, практических занятиях и организовывать самостоятельную внеаудиторную деятельность.

Для успешного усвоения теоретического материала по дисциплине «Безопасность и качество лекарственных средств для животных» студенту необходимо регулярно посещать лекции, активно работать на практических занятиях, перечитывать лекционный материал, значительное внимание уделять самостоятельному изучению дисциплины. Поэтому, важным условием успешного освоения дисциплины обучающимися является создание системы правильной организации труда, позволяющей распределить учебную нагрузку равномерно в соответствии с графиком образовательного процесса. Большую помощь в этом может оказать составление плана работы на семестр, месяц, неделю, день.

Все задания к практическим занятиям, а также задания, вынесенные на самостоятельную работу, рекомендуется выполнять непосредственно после соответствующей темы лекционного курса. Это способствует лучшему усвоению материала, позволяет своевременно выявить и устранить «пробелы» в знаниях, систематизировать ранее пройденный материал, на его основе приступить к овладению новыми знаниями и навыками.

Во время лекции студенту важно внимательно слушать лектора, конспектируя существенную информацию, анализировать полученный в ходе лекционного занятия материал с ранее прочитанным и усвоенным материалом в области содержания животных, укладывать новую информацию в собственную, уже имеющуюся, систему знаний. По ходу лекции необходимо подчеркивать новые термины, определения, устанавливать их взаимосвязь с изученными ранее понятиями. Перед проведением практических занятий рекомендуется повторное изучение лекционного материала для повышения результативности занятий и лучшего усвоения материала.

Тематический план лекционных занятий (ЛЗ) представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Структура ЛЗ

Номер темы	Содержание лекционного занятия
1	Предмет и задачи дисциплины
2	Качество лекарственных средств для животных
3	Синтетические лекарственные средства
4	Лекарственное растительное сырье
5	Органотерапевтические препараты (органопрепараты)
6	Вакцины и сыворотки

Если лектор приглашает студентов к дискуссии, то необходимо принять в ней активное участие. Если на лекции студент не получил ответа на возникшие у него вопросы, он может в конце лекции задать эти вопросы лектору курса дисциплины.

Тема 1. Предмет и задачи дисциплины

Методические рекомендации

Цель изучения эффективности лекарственных средств. Оценка эффективности лекарственных средств. Требования к безопасности и качеству лекарственных препаратов. Безопасность потребления. Экологическая безопасность ветеринарных препаратов. Комплексная система управления качеством продукции (КСКП). Показатели качества по наименованиям. Выбраковка фармацевтических товаров.

Вопросы для самоконтроля

1. Единичные показатели качества лекарственных средств.
2. Комплексные показатели качества лекарственных средств.
3. Базовые показатели качества лекарственных средств.
4. Определяющие показатели качества лекарственных средств.

Тема 2. Качество лекарственных средств для животных

Методические рекомендации

Качественные и количественные характеристики товаров. Стандартизация в производстве лекарственных препаратов. Технологический регламент производства. Мероприятия по утилизации отходов производства, обезвреживанию и очистке промышленных стоков и выбросов в атмосферу. Серийный выпуск товарной продукции лекарственных средств. Безопасность ведения производственного процесса.

Вопросы для самоконтроля

1. Лабораторный регламент производства лекарственных средств.
2. Опытно-промышленный регламент производства лекарственных средств.
3. Пусковой (временный) регламент производства лекарственных средств. Промышленный регламент производства лекарственных средств.

Тема 3. Синтетические лекарственные средства

Методические рекомендации

Качество готового продукта. Требования, регламентирующие качество сырья, материалов и полупродуктов, применяемых в производстве лекарственных средств. Показатели качества лекарственных средств,

обязательные для проверки. Аналитический контроль при производстве синтетических лекарственных средств. Этапы создания и производства синтетических лекарственных средств. Методы анализа лекарственных средств. Аналитический контроль производства и анализ готовой продукции. Методики анализа лекарственных средств, основанные на различных физико-химических и химических методах. Метрологическое обеспечение контроля качества синтетических лекарственных средств.

Вопросы для самоконтроля

1. Подготовка исходного сырья.
2. Качественный и количественный анализ примесей.
3. Требования к составу лекарственных средств.
4. Межлабораторная аттестация ветеринарных препаратов.

Тема 4. Лекарственное растительное сырье

Методические рекомендации

Растения, используемых в качестве растительного сырья для производства лекарственных средств. Биологически активные вещества (БАВ). Сопутствующие вещества в лекарственном сырье. Химический состав лекарственных растений. Государственный реестр лекарственных средств. Виды сырья, используемого в свежем виде. Основной способ консервации сырья. Роль ферментов в растениях. Вещества вторичного синтеза. Экстракционные препараты из лекарственного растительного сырья. Изменчивость химического состава лекарственных растений в процессе онтогенеза и под влиянием факторов окружающей среды. Вещества – загрязнители лекарственных растений. Растения – концентраторы токсических веществ. Эндозоологическое действие растений. Показатели качества лекарственных средств растительного происхождения.

Вопросы для самоконтроля

1. Фармакологическая активность растительного сырья.
2. Понятие лекарственные растения.
3. Органические вещества, необходимые для жизнедеятельности животных.
4. Сопутствующие и балластные вещества.

Тема 5. Органотерапевтические препараты (органопрепараты)

Методические рекомендации

Лекарственные средства, вырабатываемые из органов и тканей убойных животных. Влияние применения препаратов зоотехнии на процессы размножения сельскохозяйственных животных. Условия для производства органопрепаратов из животного сырья. Производство синтетических гормонов и ферментов. Гормоны и ферменты, полученные от животных различных видов. Нормативная и техническая документация для сырья, используемого для

производства органопрепаратов. Требования к эндокринному цеху на мясных комбинатах для обработки сырья. Биологически активные вещества, содержащиеся в железах внутренней секреции и ферментах. Требования к органам, биологически активные вещества которых подвергаются быстрым изменениям после прекращения жизни животного. Характеристика органопрепаратов, вырабатываемых из эндокринного, ферментного и специального сырья, и товароведные требования к ним. Технология получения, ветеринарно-санитарные и гигиенические условия сбора и обработки эндокринного, ферментного и специального сырья.

Вопросы для самоконтроля

1. Эндокринное сырье для выработки органотерапевтических препаратов.
2. Ферментное сырье для выработки органотерапевтических препаратов.
3. Специальное сырье для выработки органотерапевтических препаратов.
4. Основные показатели качества сырья органотерапевтических препаратов.

Тема 6. Вакцины и сыворотки

Методические рекомендации

Биологические ветеринарные препараты. Коды ОКП. Требованиям ВОЗ к показателям безопасности и эффективности, предъявляемые к вакцинам и сывороткам. Живые и убитые (инактивированные) вакцины. Анатоксины. Вакцины с искусственными адъювантами. Конъюгированные вакцины. Комбинированные (комплексные) вакцины. Медиаторы (цитокины). Адъювант. Общие требования к качеству вакцин. Требованиями к специфической безопасности вакцин. Показатели качества биологических ветеринарных препаратов. Показатели назначения бактериальных вакцин; назначения вирусных вакцин; назначения противогрибковых вакцин; назначения лечебных сывороток и гамма-глобулинов; назначения диагностических препаратов (антигены, антисыворотки, аллергены).

Вопросы для самоконтроля

1. Специфическая активность вакцин.
2. Инструкция по применению ветеринарных препаратов.
3. Регламент производства ветеринарных препаратов.
4. Нормативная и разрешительная документация необходимая для производства иммунобиологического препарата.

2. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ

Практические занятия по дисциплине «Безопасность и качество лекарственных средств для животных» являются важной составной частью учебного процесса изучаемого курса, поскольку помогают лучшему усвоению курса дисциплины, закреплению знаний.

Тематический план практических (ПЗ) занятий представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Структура ПЗ

Номер темы	Содержание практического занятия
1	Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств
2	«Органолептические показатели качества лекарственных препаратов»
3	«Определение острой токсичности»
4	«Местно-раздражающее действие» и аллергизирующее действие

На практическом занятии обучающийся должен принимать активное участие в обсуждении рассматриваемых вопросов, поддерживать диалог с преподавателем и другими обучающимися. При подготовке к практическим занятиям обучающийся должен подготовить пройденный лекционный материал

ТЕМА 1. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств

Цель занятия: ознакомиться с правилами организации производства, показателями качества, требованиями и нормами ветеринарных препаратов.

Функционирование системы ветеринарных лекарственных препаратов в Российской Федерации осуществляется в соответствии с Федеральным законом №4979-1 «О Ветеринарии» в РФ, принятыми 14 мая 1993 г. Решающую роль в создании законодательной базы для специалистов, осуществляющих фармацевтическую деятельность в России, сыграли Федеральный закон от 24 марта 2010 года №61- «Об обращении лекарственных средств», Федеральный закон №916 «Организации производства и контроля качества лекарственных средств», и «Система сертификации лекарственных средств НД № 13-5-2/1062 «Ветеринарные препараты.

Под стандартизацией качества продукции понимают процесс установления и применения стандартов. Стандартом называют эталон или образец, принимаемый за исходный, для сопоставления с ним других аналогичных объектов. Стандарт как нормативный документ устанавливает комплекс норм или требований к объекту стандартизации. Применение стандартов способствует улучшению качества продукции. Основной задачей

стандартизации является определение единой системы показателей качества продукции, методов и средств ее испытания и контроля. Эта задача решается путем создания системы нормативной документации (НД), определяющей требования к изготавливаемой продукции, ее производству и применению. Не менее важен также контроль за правильностью применения НД.

В Российской Федерации установлены следующие категории НД:

- Государственные стандарты (ГОСТ),
- отраслевые стандарты (ОСТ),
- республиканские стандарты (РС.Т),
- технические условия (ТУ).

Стандартами на ЛС являются ФС, ТУ, регламентирующие их качество, а также производственные регламенты, нормирующие их технологию.

ФС – нормативные документы, определяющие комплекс норм качества и методы их определения. Эти документы обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность ЛС, а также постоянство и единообразие их производства независимо от серии. Основным документом, нормирующим качество выпускаемых в нашей стране лекарств, является Государственная фармакопея (ГФ), отражающая дополнительные технические требования к производству, контролю, хранению, маркировке, упаковке, транспортировке ЛС, являются отраслевые стандарты (ОСТы).

Государственная фармакопея (ГФ) – сборник обязательных общегосударственных стандартов и положений, нормирующих качество ЛВ. Она основана на принципах отечественного здравоохранения и отражает современные достижения в области фармации, медицины, химии и других смежных наук. Ее требования, предъявляемые к ЛС, являются обязательным для всех предприятий и учреждений, которые изготавливают, хранят, контролируют качество и применяют ЛС (независимо от форм собственности и ведомственной подчиненности).

Государственному контролю подлежат все лекарственные средства, производимые на территории Российской Федерации и ввозимые на ее территорию. Порядок устанавливается Законом «Об обращении лекарственных средств», нормативными правовыми актами Российской Федерации, соответствующими федеральными органами исполнительной власти.

Государственное регулирование в сфере обращения ЛС осуществляется федеральным органом исполнительной власти и органами государственной власти субъектов Российской Федерации, в компетенцию которых входит осуществление государственного контроля качества, эффективности, безопасности ЛС.

Государственный ветеринарный надзор – это деятельность органов управления, учреждений и организаций Государственной ветеринарной службы Российской Федерации, направленная на профилактику болезней животных и обеспечение безопасности продуктов животноводства путем предупреждения, обнаружения и пресечения нарушений ветеринарного законодательства. Государственный ветеринарный надзор осуществляется на биологических комбинатах и фабриках, в научно-исследовательских и опытно-

производственных цехах, базах и предприятиях биологического снабжения, ветеринарных аптеках и других предприятиях по производству, хранению и реализации препаратов и технических средств ветеринарного назначения.

Непосредственно государственный ветеринарный надзор осуществляет Россельхознадзор с непосредственно ему подчиненными ФГУ ВГНКИ, центральными научно-производственными и радиологическими лабораториями и другими контрольными органами ветеринарии, уполномоченными Законом «О ветеринарии». Возглавляет эту службу главный государственный ветеринарный инспектор Российской Федерации.

Федеральный орган контроля качества может создавать территориальные органы контроля либо по соглашению с органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации передавать им свои полномочия в этой области.

Федеральный орган контроля качества ветеринарных препаратов (ФГУ ВГНКИ) наряду с другими осуществляет следующие виды деятельности:

экспертизу качества, эффективности, безопасности ветеринарных препаратов, производимых в Российской Федерации и ввозимых на ее территорию; формирование фармацевтического совета при федеральном органе контроля качества ЛС для лечения животных и обеспечение его деятельности; утверждение текстов на стандарты и технические условия ветеринарных препаратов;

сбор и обобщение данных о применении, побочных действиях и особенностях взаимодействия ветеринарных препаратов;

разработку и утверждение государственного стандарта качества ЛС для лечения животных и государственного информационного стандарта;

разработку и утверждение правил организации производства и контроля качества ветеринарных препаратов, правил их изготовления, правил оптовой торговли лекарственными средствами, используемыми в ветеринарии;

экспертизы ветеринарно-санитарной, санитарно-гигиенической и эпидемиологической безопасности производства ЛС;

разработку и утверждение правил лабораторной практики;

выдачу заключений о соответствии организации производства ветеринарных лекарственных средств согласно требованиям Закона «Об обращении лекарственных средств» при лицензировании производства таких ЛС;

контроль за выполнением предприятиями — изготовителями ЛС для животных, правил организации производства и контроля их качества;

взаимодействие с федеральными органами исполнительной власти, в компетенцию которых входит лицензирование производства ЛС и внешнеторговой деятельности;

надзор за производством ветеринарных препаратов; сертификацию ветеринарных препаратов.

Федеральный орган контроля качества ЛС проверяет предприятия-изготовители и проводит их аттестацию. Территориальные органы контроля качества ЛС по поручению федерального органа периодически проводят

проверку предприятий – изготовителей ЛС, находящихся на территории соответствующих субъектов.

Федеральный орган контроля качества ЛС и его территориальные органы имеют право:

беспрепятственно получать доступ на любое предприятие – производитель ЛС, изымать образцы продукции;

снимать копии документов, необходимых для проведения контроля производства и качества ЛС;

запрещать производство и продажу уже произведенных ЛС в случаях, исчерпывающих перечень, который содержится в правилах организации производства и контроля качества ЛС.

Государственный контроль качества в сфере обращения лекарственных средств осуществляется с помощью следующих мер:

лицензирования производства лекарственных средств; организации многоуровневого инспекционного контроля соблюдения установленных норм и правил, вовлекая в эту деятельность и коллективы предприятий-производителей в рамках самоинспекции;

созданием нормативной правовой базы, регламентирующей обращение лекарственных средств (прежде всего стандарты серии GMP);

административными мерами пресечения выпуска продукции, не соответствующей стандарту качества лекарственных средств;

организацией научных изысканий в фармакологии и в области фундаментальной науки (химии, физики, биологии, биотехнологии и других направлений).

В Российской Федерации имеется определенная база нормативных правовых документов, регламентирующих контроль качества в сфере производства ветеринарных препаратов, однако считать ее исчерпывающей было бы преждевременно.

Мероприятия по государственному контролю (надзору) проводятся на основании распоряжения (приказа) уполномоченного федерального органа уполномоченной государственной организацией, входящей в структуру федерального органа (ФГУ ВГНКИ).

Государственный контроль (надзор) осуществляется в соответствии с планом, предусматривающим его проведение не чаще одного раза в два года.

Внеплановые мероприятия по государственному контролю (надзору) могут быть проведены в случаях:

контроля исполнения предписаний об устранении нарушений требований безопасности и обеспечения качества лекарственных средств, выявленных при проведении планового контроля (надзора);

возникновения угрозы жизни и здоровью животных, людей и окружающей среды;

обращения граждан, юридических лиц и индивидуальных предпринимателей с жалобами на нарушение субъектами обращения лекарственных средств требований безопасности при производстве лекарственных средств.

Представители федерального органа в сфере обращения лекарственных средств для животных, имеет право:

беспрепятственно на основании предписания получать доступ в любой субъект обращения лекарственных средств;

изымать образцы лекарственных средств в количестве, необходимом для их исследований в соответствии с требованиями нормативной документации, снимать копии с документов, связанных с обращением лекарственных средств;

запрещать или приостанавливать производство и реализацию лекарственных средств, представляющих угрозу для жизни и здоровья человека, животных, и окружающей среды;

направлять на утилизацию выявленные недоброкачественные, фальсифицированные и находящиеся незаконно в обращении на территории Российской Федерации лекарственные средства.

В зависимости от конкретных условий и задач проверки применяют следующие виды инспектирования: полную плановую инспекцию, сокращенную инспекционную проверку, последующую (повторную) инспекцию, специальную проверку.

Полная плановая инспекция предусматривает тотальную проверку предприятия по всем существующим разделам GMP, лицензионным положениям и требованиям.

Сокращенная инспекционная проверка сводится к выборочному контролю ограниченного числа требований GMP, которые отбираются инспектором в качестве наиболее характерных показателей исполнения стандарта на конкретном производстве.

Последующая (повторная) инспекция производится для контроля выполнения работ по устранению выявленных в процессе предыдущей плановой проверки нарушений требований GMP. Сроки ее проведения устанавливаются в соответствии с планом мероприятий по устранению недостатков. План представляется в контролирующий орган не позднее 30 дней с момента завершения инспекционной проверки.

Специальная проверка предприятия проводится при поступлении в Россельхознадзор:

повторных рекламаций на недоброкачественную продукцию, выпускаемую предприятием, низкое качество которой может иметь негативные последствия для здоровья потребителя;

сообщений о серьезных побочных реакциях, вызванных лекарствами, выпущенными предприятием.

Кроме того, специальные проверки назначаются: по просьбе других министерств и ведомств; в качестве предварительного условия санкционирования экспортных поставок.

При специальной проверке инспекторами проверяется: производство отдельного лекарственного средства или лекарственной формы;

выполнение отдельных технологических операций (взвешивание, стерилизация, маркировка и др.);

функционирование какой-либо производственной системы предприятия (водоподготовка, вентиляция и т. п.).

При проведении государственной инспекции назначенные эксперты наделяются широкими полномочиями, которые закреплены законодательно. Федеральный орган контроля качества лекарственных средств и территориальные органы контроля имеют право:

беспрепятственно получать доступ на любое предприятие-производитель ЛС, изымать образцы производимых лекарственных средств;

снимать копии с документов, необходимых для проведения контроля производства и качества ЛС;

запрещать производство ЛС и продажу уже произведенных ЛС в случаях, исчерпывающий перечень которых содержится в правилах организации производства и контроля качества ЛС.

По отношению к производителю контроль бывает внешний (государственная инспекция) и внутренний (самоинспекция).

Для контроля фармацевтического производства используются следующие формы инспекционных проверок:

1. Внешние. В рамках государственного контроля: по линии аккредитации лабораторий ОКК, по линии лицензирующего органа, по линии отечественных кредиторов и инвесторов. По линии заказчика в рамках работы по договорам. Международные: по линии международных организаций, по линии зарубежных кредиторов и инвесторов, в рамках контрактных соглашений, в рамках торговых соглашений.

2. Самоинспекция: плановая, внеплановая, аудит качества, аудит поставщика, аудит контрактов.

Следует подчеркнуть, что самоинспекция систем качества рассматривается в виде одного из важных элементов в системе многоуровневого инспекционного контроля производства лекарственных средств.

Самоинспекция на фармацевтическом предприятии является неотъемлемой составляющей системы управления качеством.

При достижении поставленной цели на производстве решаются следующие задачи:

тотальный контроль технологического процесса;

контроль обеспечения качества на всех этапах производственного процесса, на каждом рабочем месте;

привлечение всего производственного персонала к активному участию в контроле системы управления качеством;

обеспечение максимально эффективного использования оборудования, расходных продуктов и материалов;

осознание каждым сотрудником предприятия того, что даже малейшее отклонение от установленной процедуры может обернуться для потребителя тяжелыми последствиями вплоть до смертельного исхода;

воспитание у персонала чувства ответственности; обеспечение преемственности поколений.

Самоинспекция решает задачи: собственно, контроля; выработки рекомендаций по совершенствованию производства.

Одной из составляющих деятельности самоинспекции и функцией отдела обеспечения качества является аудит качества.

Понятие «аудит качества» включает независимый анализ производственной ситуации во всех без исключения подразделениях и службах предприятия на основе самоинспекции.

Задание: ознакомиться с нормативными документами: № 13-5-2/1062 «Ветеринарные препараты. Показатели качества. Требования и нормы», утверждены 17 октября 1997 N 13-5-2/1062. Стандартом отрасли ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)» и федеральными законами: №61 «Об обращении лекарственных средств», № 916 «Организации производства и контроля качества лекарственных средств», №4979-1 «О Ветеринарии».

ТЕМА 2. Органолептические показатели качества лекарственных препаратов

Цель занятия: научиться проводить качественную органолептическую оценку лекарственных препаратов (цвет, форму, прозрачность, осадок), а также проводить растворимость.

Оборудование: ветеринарный препарат с инструкцией к применению, водяная баня, мерные колбы, пробирки, лабораторное стекло.

Минимально допустимые нормативы показателей качества ветеринарных биологических препаратов должны соответствовать следующим величинам: Внешний вид (цвет, форма, прозрачность, осадок) – показатель, характеризующий качество и товарный вид препарата; определяется визуально. Цвет формируется за счет цвета ингредиентов в препарате. Форма, прозрачность и наличие осадка определяются физико-химическими свойствами препарата. При разработке препаратов нормативные значения данного показателя как правило, не программируются. Фактические данные внешнего вида закладываются в НД на препарат.

Допустимо изменение отдельных характеристик внешнего вида в процессе хранения препарата, если эти изменения не влекут за собой снижение других нормативов качества препарата. Отсутствие посторонних примесей, механических включений, плесени, неразвивающихся конгломератов - показатель определяется визуально. Норматив данного показателя для большинства препаратов - полное отсутствие примесей, включений, плесени, неразвивающихся конгломератов. В отдельных случаях допускается наличие ограниченного количества примесей в виде ворсинок, взвешенных частиц, например, в растворах препаратов для наружного применения. При этом устанавливаются нормативы данных примесей в единице объема препарата,

который не должен ухудшать товарный вид, уровень качества и эффективность препарата.

Растворимость (мин./куб. см; с/куб. см) – под растворимостью подразумевают способность препарата (действующего вещества) растворяться в стандартных условиях за определенное время в объеме растворителя, т.е. препарат из твердой фазы должен перейти в жидкую.

Препараты по степени растворимости в воде различаются:

- очень легко растворим – 1 г препарата в 1 куб. см растворителя без образования хлопьев в течение 2–3 мин;

- легко растворим – 1 г препарата в 1,1 – 10 куб. см растворителя;

- растворим – 1 г препарата в 10,1 – 30 куб. см растворителя;

- умеренно растворим 1 г препарата в 30,1 – 100 куб. см растворителя;

- мало растворим – 1 г препарата в 100,1 – 1000 куб. см растворителя;

- очень мало растворим – 1 г препарата в 1000,1 – 10000 куб. см растворителя;

- практически не растворим – 1 г препарата в более 10000 куб. см растворителя.

Для медленно растворимых препаратов, требующих для своего растворения более 10 мин, допускается также нагревание на водяной бане до 30 °С. Учет растворимости проводят после охлаждения раствора до 20 +/-2 °С и энергичного встряхивания в течение 1–2 мин.

Условия растворения медленно растворимых препаратов, а также для препаратов, образующих при растворении мутные растворы, указываются в НД на препараты и частных статьях.

Задание: провести качественную органолептическую оценку лекарственных препаратов согласно инструкции и их описанию.

ТЕМА 3. Определение острой токсичности

Цель занятия: ознакомиться с острой и хронической токсичностью. Уметь определять острую токсичность. Уметь составить протокол эксперимента, который включает параметры эксперимента и заключение о токсичности испытываемого вещества.

Оборудование: ветеринарный препарат с инструкцией к применению и ТУ, лабораторные мыши, шприц, вата.

При токсикологических исследованиях ЛС устанавливают характер и выраженность возможного повреждающего воздействия на организм экспериментальных животных. При этом получают информацию о том, какие органы и ткани наиболее чувствительны к потенциальному лекарственному средству. Исследование ЛС на токсичность проводят в лабораторных условиях, устанавливают острую и хроническую токсичность. Исследования строго регламентируются соответствующими нормативными документами, в которых

определяется схема и порядок проведения опытов, условия содержания и рацион кормления животных, их число, способы введения препаратов, время, объем вводимого препарата, продолжительность наблюдения, описание состояния животных и т.д.

Определение острой токсичности. При изучении острой токсичности устанавливают зависимость доли погибших животных, % от дозы испытываемого вещества. По экспериментальной кривой «доза-ответ» определяют показатели: ЛД₁₀ (доза, при которой гибнет 10 % подопытных животных) и ЛД₅₀ (доза, при которой гибнет 50 % подопытных животных). Исследования проводят на различных видах подопытных животных и рассчитывают коэффициент видовой чувствительности. Если значение коэффициента близко к 1, то видовая чувствительность отсутствует. При этом полагают, что лекарственное средство обладает такой же токсичностью для человека. В противном случае, для расчета эффективной дозы для человека вводят соответствующие поправочные коэффициенты.

Токсикологические характеристики позволяют оценить границы безопасности ЛС (широту терапевтического действия), которая находится в диапазоне от минимальной эффективной до минимальной токсической дозы. При доклинических испытаниях в опытах на животных определяют терапевтический индекс $ThI = TD_{50}/ED_{50}$, т. е. отношение средней токсичной дозы к средней эффективной для заданного эффекта.

Определение хронической токсичности. Определение хронической токсичности вещества проводят при его ежедневном введении в течение определенного времени в трех дозах: 1) близкой к терапевтической; 2) предполагаемой терапевтической; 3) максимальной терапевтической. В течение эксперимента снимают следующие показатели: объем потребления животными корма и воды; динамику изменения массы тела, изменение общего состояния и поведения; гематологические и биохимические показатели и др.

Испытание проводят на здоровых белых мышах обоего пола массой 19–21 г, на которых ранее не проводили никаких испытаний.

За 24 ч до испытания и во время его проведения животные должны находиться в помещении с постоянной температурой. За 2 ч до взвешивания и отбора животных для проведения испытаний у них отбирают корм и воду.

Каждую серию препарата испытывают на пяти мышах. Растворитель, концентрация раствора (тест – доза) и способ введения указаны в частных статьях.

Раствор препарата, подлежащего испытанию, подогревают до 37 °С и в объеме 0,5 мл вводят в хвостовую вену мыши со скоростью 0,1 мл/с, если в частной статье нет других указаний.

Если в частной статье предусмотрен иной путь введения препарата мышам, объем раствора, вводимого в брюшную полость, под кожу или в желудок, может быть увеличен до 1 мл. Введение в желудок производят шприцем посредством инъекционной иглы, на конце которой имеется

наплавленная олива, или при помощи другого приспособления, обеспечивающего поступление раствора или взвеси препарата в желудок.

Наблюдение за животными ведут в течение 48 ч, если в частной статье нет других указаний.

Препарат считают выдержавшим испытание, если в течение предусмотренного срока наблюдения не погибнет ни одна из подопытных мышей.

В случае гибели одной мыши опыт повторяют на пяти мышах массой $20 \pm 0,5$ г; в случае гибели при первоначальном испытании двух мышей повторное испытание проводят на 15 животных. Если при повторном испытании ни одна мышь не погибнет, т.е. суммарная гибель животных в двух опытах не превысит 10 %, препарат считается выдержавшим испытание. В противном случае препарат бракуют.

Для испытания на токсичность отбирают по два флакона или ампулы от каждой серии, содержащей не более 10000 флаконов или ампул. При количестве в серии флаконов или ампул более 10000 отбирают по три флакона или ампулы от каждой серии. Для проведения испытания из отобранных флаконов или ампул готовят общий раствор (смешанная проба). Общее количество отобранного лекарственного средства должно быть достаточным для проведения трех полных испытаний.

Задание: провести испытание лекарственных препаратов на белых мышах обоего пола.

ТЕМА 4. Местно-раздражающее действие» и аллергизирующее действие

Цель занятия: ознакомиться с местно-раздражающим и аллергизирующим действием. Уметь определять местно-раздражающее и аллергизирующее действие. Уметь составить протокол эксперимента, который включает параметры эксперимента и заключение.

Оборудование: ветеринарный препарат с инструкцией к применению и ТУ, лабораторные мыши, кролики, шприц, вата, пипетки, скальпели, ножницы.

Животным опытной группы на выстриженные участки кожи боковой поверхности, ближе к середине туловища, наносится по 0,5 мл препарата на площадь 5 см^2 , т.е. плотность нанесения препарата составляет $0,1 \text{ мл/см}^2$. Вещество наносят на протяжении трех недель по 6 раз в неделю. Первое тестирование путем нанесения препарата в дозе, в 5 раз превышающую сенсibilизирующую, проводят после 10 аппликаций, затем через 14 и 20 сут. от начала аппликации реакцию кожи учитывают по шкале оценки проб. Животным контрольной группы применяли только разрешающие дозы.

Таблица 4 – Показатели аллергизирующего действия при применении препаратов

Группа животных	Срок наблюдения, сут.	Наблюдаемые симптомы		
		гиперемия	отек кожи	десквамация
Контроль	10-е			
	14-е			
	21-е			

Местно-раздражающее и кожно-резорбтивное действие препаратов Серию опытов по изучению раздражающего действия препарата проводят на двух кроликах. За 2 дня до эксперимента тщательно выстригают шерсть на спине, избегая механических повреждений кожных покровов. Исследуемые препараты наносят в виде 10%-ного раствора, площадь нанесения составляет 80–82 см² (5 % от общей поверхности тела животных).

Препарат равномерно распределяют по поверхности участка в дозах 0,02–0,10 мл/см² при экспозиции 4 ч, после чего кожу аккуратно протирали ватным тампоном, смоченным дистиллированной водой. Реакцию кожи на воздействие препарата оценивают через 1 и 16 ч после однократного нанесения.

Образец заполнения в протоколе: в результате визуальной оценки состояния кожи и измерения толщины ее складки было отмечено, что исследуемые препараты не вызывали повреждения в виде эритемы или отеков. Аппликация препарата не вызывает десквамации, аллергической экземы, дерматита.

В следующей серии опытов изучают местно-раздражающее действие препаратов железа. Двум кроликам однократно наносят готовые фармацевтические формы на конъюнктиву. Визуальную оценку проводили в баллах согласно таблице 5.

Таблица 5 – Оценка степени раздражающего действия на конъюнктиву

Интенсивность реакции	Оценка, балл	Раздражающий эффект
Отсутствие реакции	0	Отсутствует
Слабая гиперемия	2	Слабый
Выраженная гиперемия	4	Слабовыраженный
Наличие лакримации	6	Умеренный
Наличие выделений	8	Выраженный
Отек век	10	Сильновыраженный

Задание: ознакомиться с методикой проведения опыта, провести его и записать результаты в таблицы 6 и 7.

Таблица 6 – Клиническое состояние организма кроликов после нанесения на конъюнктиву глаз препаратов для орального применения

Время исследования	Препарат 1			Препарат 2		
	Температура, °С	Пульс	Дыхание	Температура, °С	Пульс	Дыхание
До введения						
Через 30 мин						
Через 1 ч						
Через 2 ч						
Через 3 ч						
Через 4 ч						
Через 5 ч						
Через 6 ч						

Таблица 7 – Влияние препарата на конъюнктиву

Время исследования	Кролик № 1		Кролик № 2	
	Оценка, балл	Раздражающий эффект	Оценка, балл	Раздражающий эффект
До введения				
Через 30 мин				
Через 1 ч				
Через 2 ч				
Через 3 ч				
Через 4 ч				
Через 5 ч				
Через 6 ч				

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Великанов, В. И. Лекарственные средства, применяемые в ветеринарной медицине / В. И. Великанова, Е. А. Елизарова. – Санкт-Петербург: Лань, 2020.
2. Смирнова, И. Р. Контроль качества и ветеринарно-санитарная экспертиза сырья животного происхождения, кормов и лекарственных препаратов для животных / И. Р. Смирнова, В. П. Яремчук, Л. П. Сатюкова, М. И. Шопинская. – Санкт-Петербург: Квадро, 2020.
3. Хамнаева, Н. И. Особенности санитарно-микробиологического контроля сырья и продуктов питания животного происхождения: учеб. пособие / Н. И. Хамнаева. – Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2006. – 136 с.
4. Серёгин, И. Г. Ветеринарно-санитарный контроль продуктов убоя животных при эндемических болезнях / И. Г. Серёгин, А. М. Абдуллаева, Ю. А. Юлдашбаев. – Санкт-Петербург: Квадро, 2020.
5. Ветеринарно-санитарная экспертиза продуктов убоя животных и птицы при инфекционной, инвазионной и незаразной патологии: учеб. пособие / Н. А. Верещак, О. Г. Петрова, У. И. Кундрюкова, В. М. Усевич [и др.]; под ред. Н. А. Верещак, О. Г. Петровой. – Екатеринбург: УрГАУ, 2020. – 248 с. – Текст: электронный // Лань: электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/263021>
6. Ветеринарная санитария: учеб. пособие / А. А. Сидорчук, В. Л. Крупальник, Н. И. Попов [и др.]. – 2-е изд., стер. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 368 с. – Текст электронный // Лань: электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/212732>
7. Иванюк, В. П. Ветеринарно-санитарная экспертиза. Раздел: Ветеринарно-санитарная экспертиза меда: учеб.-метод. пособие / В. П. Иванюк, Г. Н. Бобкова. – Брянск: Брянский ГАУ, 2021. – 40 с. – Текст: электронный // Лань: электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/171971>
8. Особо опасные и карантинные болезни животных: учеб. пособие / И. Г. Трофимов, В. И. Плешакова, С. К. Абдрахманов [и др.]. – Омск: Омский ГАУ, 2020. – 173 с. – Текст: электронный // Лань: электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/153555>
9. Эпизоотология, диагностика, профилактика и меры борьбы с социально значимыми и особо опасными болезнями животных: учеб. пособие / сост.: О. Г. Петрова [и др.]. – Екатеринбург: УрГАУ, 2020. – 228 с. – Текст: электронный // Лань: электронно-библиотечная система. – URL: <https://e.lanbook.com/book/155051>
10. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учеб. пособие / Е. А. Краснов, Р. А. Омарова, А. К. Бошкаева. – Москва: Литтерра, 2016. – 352 с.
11. Контроль качества лекарственных средств: учебник / под ред. Т. В. Плетенёвой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
12. Раменская, Г. В. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: учеб.-метод. пособие по производственной практике / под ред. Г. В. Раменской, С. К. Ордабаевой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 352 с.

**ВОПРОСЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ АТТЕСТАЦИИ
(ЗАЧЕТ)**

1. Определение дисциплины. Связь с другими предметами.
2. Оценка эффективности лекарственных средств.
3. Требования к безопасности и качеству лекарственных препаратов.
4. Комплексная система управления качеством продукции.
5. Показатели качества лекарственных средств.
6. Технологический регламент производства лекарственных средств для животных.
7. Лабораторный регламент производства лекарственных средств.
8. Регламенты производства лекарственных средств.
9. Показатели качества лекарственных средств, обязательные для проверки.
10. Этапы создания и производства синтетических лекарственных средств.
11. Метрологическое обеспечение контроля качества синтетических лекарственных средств.
12. Требования к составу лекарственных средств.
13. Растения, используемых в качестве растительного сырья для производства лекарственных средств.
14. Биологически активные вещества (БАВ).
15. Химический состав лекарственных растений.
16. Государственный реестр лекарственных средств.
17. Виды сырья, используемого в свежем виде.
18. Основной способ консервации сырья лекарственных растений.
19. Роль ферментов в растениях.
20. Вещества вторичного синтеза.
21. Экстракционные препараты из лекарственного растительного сырья.
22. Изменчивость химического состава лекарственных растений в процессе онтогенеза и под влиянием факторов окружающей среды.
23. Эндозокологическое действие растений.
24. Показатели качества лекарственных средств растительного происхождения.
25. Понятие лекарственные растения.
26. Лекарственные средства, вырабатываемые из органов и тканей убойных животных.
27. Условия для производства органопрепаратов из животного сырья.
28. Производство синтетических гормонов и ферментов.
29. Нормативная и техническая документация для сырья, используемого для производства органопрепаратов.
30. Биологически активные вещества, содержащиеся в железах внутренней секреции и ферментах.
31. Технология получения, ветеринарно-санитарные и гигиенические условия сбора и обработки эндокринного, ферментного и специального сырья.

32. Основные показатели качества сырья органотерапевтических препаратов
33. Требованиям ВОЗ к показателям безопасности и эффективности, предъявляемые к вакцинам и сывороткам.
34. Живые и убитые (инактивированные) вакцины. Анатоксины. Вакцины с искусственными адъювантами. Конъюгированные вакцины. Комбинированные вакцины. Медиаторы (цитокины). Адъювант.
35. Показатели качества биологических ветеринарных препаратов.

Локальный электронный методический материал

Анна Сергеевна Баркова
Вероника Сергеевна Подлеснова

БЕЗОПАСНОСТЬ И КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ДЛЯ ЖИВОТНЫХ

Редактор Е. Билко

Уч.-изд. л. 2,0. Печ. л. 1,6

Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Калининградский государственный технический университет»,
236022, Калининград, Советский проспект, 1