

Утверждаю
Начальник Департамента
ветеринарии Минсельхозпрода
Российской Федерации
В.М.АВИЛОВ

17 октября 1997 г. N 13-5-2/1062

ВЕТЕРИНАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ. ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА. ТРЕБОВАНИЯ И НОРМЫ

Разработчик: Всероссийский государственный научно - исследовательский институт контроля, стандартизации и сертификации ветеринарных препаратов (ВГНКИ).

1. Назначение и область применения

1.1. Настоящий нормативный документ (далее - НД) разработан для использования в системе сертификации ГОСТ Р и является обязательным как для заявителей, так и исполнителей работ по сертификации ветеринарных препаратов.

К ветеринарным препаратам, рассматриваемым настоящим документом, относятся:

а) вакцины, сыворотки, диагностикумы, пробиотики, препараты микробиологического синтеза, корма и др. биологические препараты, применяемые для профилактики, лечения и диагностики болезней животных;

б) лекарственные средства, используемые для лечения, профилактики заболеваний и повышения продуктивности животных, а также средства, применяемые при искусственном осеменении животных, антисептики, дезинфектанты, моющие средства, дератизациды, корма, кормовые добавки и средства ухода за животными.

1.2. НД может быть использован разработчиками ветеринарных препаратов, учреждениями и организациями ветеринарной службы, осуществляющим государственный надзор.

1.3. Материалы данного документа необходимо использовать при экспертизе НД, предназначенных для сертификации и регистрации ветеринарных препаратов, при выборе номенклатуры показателей, для оценки уровня качества разрабатываемых препаратов, а также с целью сертификации импортных препаратов.

2. Общие положения

2.1. НД регламентирует требования к качеству и безопасности ветеринарных биологических и фармакологических препаратов отечественного и зарубежного производства.

2.2. НД разработан на основе законов РФ "О ветеринарии", "О защите прав потребителей", ГОСТ 4.492 "Система показателей качества продукции. Препараты биологические ветеринарные. Номенклатура показателей", а также с использованием действующей НД (ТУ, ОСТ, ГОСТ) на ветеринарные препараты различных групп и назначения.

2.3. Показатели качества, требования и нормы зарубежных препаратов должны быть не ниже показателей, требований и норм, предъявляемых к аналогичным отечественным препаратам.

2.4. В НД обязательно должны быть перечислены все компоненты, входящие в состав препарата (активнодействующие и вспомогательные), и указано их количество.

3. Перечень основных групп ветеринарных препаратов

код ОКП

3.1. Сыворотки, иммуноглобулины и другие препараты из крови, полученные методом инженерии	938200
3.2. Вакцины:	
- бактериальные живые профилактические	938400
- бактериальные инактивированные профилактические	938410
- вирусные профилактические культуральные	938420
- вирусные инактивированные профилактические	938460
- вирусные живые профилактические	938470
3.3. Анатоксины, токсины	938480
3.4. Пробиотики, основы питательные и стимуляторы роста	938490
3.5. Бактериофаги:	
- против кишечных инфекций лечебно - профилактические	938560
- против кокковой группы бактерий лечебно - профилактические	938610
3.6. Аллергены	938620
3.7. Диагностикумы, антигены, тест - системы, среды питательные	938700
3.8. Препараты микробиологического синтеза, добавки белково - витаминные, премиксы, корма и кормовые добавки	938800
3.9. Препараты химико - фармацевтические, химиотерапевтического действия (растворы, мази, суспензии, таблетки, порошки, свечи, аэрозоли)	929000
3.10. Средства противогельминтные, антипаразитарные	933000
3.11. Антибиотики	933300
3.12. Средства дератизационные (ратициды)	933320
3.13. Средства дезинфекционные (дезинфектанты)	934000
3.14. Средства дезинсекционные, пестициды (инсектициды, репелленты, дезодоранты)	939230
3.15. Препараты антикокцидные (кокцидиостатики)	939240
	939250
	933722

4. Показатели качества ветеринарных препаратов

4.1. В соответствии с ГОСТ 4.492-89 показатели качества биологических препаратов подразделяются на показатели назначения, надежности, технологичности, безопасности, эффективности использования, эргономические, эстетические, патентно - правовые, качественные характеристики.

Фармакологические препараты имеют в основном аналогичный набор показателей качества.

4.2. В соответствии с используемыми методами испытаний показатели качества биологических и фармакологических препаратов условно подразделяются на органолептические, биологические, физико - химические и комплексные.

Применяемость данных показателей для оценки качества биологических препаратов приведена в таблице 1, фармакологических препаратов - в таблице 2.

Все биологические и химико - фармацевтические ветеринарные препараты оцениваются по органолептическим показателям, активности или содержанию основного действующего вещества, растворимости, массовой доли влаги, концентрации водородных ионов (рН), безвредности, стерильности (для инъекционных форм препаратов), безопасности работы при использовании, воздействию на окружающую среду, температуре хранения и сроду годности.

Набор показателей качества для каждого конкретного препарата определяется, исходя из свойств и назначения данного препарата. В

Диагностику-	+	+	-	+	+	+/-	+/-	-	+/-
мы, в т.ч.									
аллергены									
Сыворотки,	+	+	+	+	+	+	+	-	-
глобулины и									
др. препа-									
раты крови									
Бактериофаги	+	+	-	+	-	+	+	-	-
Пробиотики	+	+	-	-	-	+	+	-	+
и др.									

Продолжение таблицы

химические	Комплексные	Физические и физико -
рост	дис-сен-кап-безо-воз-кон-раст-на-мас-га-со-со-	кон-раст-на-мас-га-со-со-
кон-кон-кон-	кон-срок-тем-тер-	цен-вори-ли-со-зо-дер-дер-
на	со-си-су-пас-дей-цен-вори-ли-со-зо-дер-дер-	цен-цен-цен-цен-год-пе-мо-
элек-циа-би-ло-ность-ствие-тра-мость-чие-вая-вая-жа-	вание-тра-тра-тра-тра-нос-ра-ста-	тив-ция-ли-об-рабо-на-ция-ва-доля-фа-ние-бал-ция
ция-ция-ция-ти-тура-биль-	ных-за-ра-ты-окру-во-ку-вла-за-бел-ласт-	кон-ин-адью-ад-хра-ность-
пита-	ция-зо-при-жаю-до-ума-ги-ка-ных	сер-ак-ванта-сор-нен.-
тель-	ва-ис-щую-род-ве-	ван-ти-бен-
ных	ние-поль-среду-ных-ществ-та	ван-та
сре-	зова-ио-	та
дах	нии-нов-	тах
	(рН)	

	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
	30	31	32	33	34	35								
	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	
	-	+	+	+	+	+								
	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-
	+	-	-	+	+	+								
	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+/-
	+	+/-	+/-	+	+	+								
	+/-	-	+	-	+	+	+/-	+/-	+/-	+/-	-	+	+	+/-
	+	-	-	+	+	+								
	-	-	-	-	+	+	+	+/-	+/-	-	-	+	+/-	+
	+	-	-	+	+	+								
	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+
	+	-	-	+	+	+								
	+	-	-	+/-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	-	-	-	+	-	-								

Примечание. Знак (+) означает применяемость; (-) - неприменяемость; (+/-) - применяемость для определенной группы препаратов.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ХИМИКО - ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ
ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

диагностикумов приведены в таблице 3. Норматив диагностикумов представляет собой максимально допустимое разведение препарата, обуславливающее специфическую активность.

Активность вакцин и других лечебно - профилактических препаратов должна отражать их способность обеспечивать специфическую защиту иммунизированных животных от заболевания.

Более целесообразным является определение статистически достоверного проявления эффекта с использованием методов биометрии. Данный норматив определяется по сохранности экспериментальных животных - вакцинированных и контрольных - и должен составлять не менее 70% у вакцинированных и гибели не менее 80% у контрольных животных после заражения.

Таблица 3

АКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКУМОВ
(ТИТРЫ, НЕ МЕНЕЕ)

Вид реакции	Т		Т	
	Для бактерий- ных инфекций	Для вирусных инфекций	анти- гены (Аг)	анти- тела (Ан)
Реакция агглютинации - РА	1:1280	1:320	-	-
Реакция связывания компонента - РСК	1:8	1:20	1:16	1:256
Реакция торможения гемагглютинации - РТГА	1:128	1:64	-	-
Реакция микроагглютинации - РМА	-	1:8000	-	-
Реакция гемагглютинации - РГА	1:16	1:512	1:256	1:128
Реакция непрямой гемагглютинации - РНГА	1:1600	1:640	1:64	1:256
Реакция задержки гемагглютинации - РЗГА	-	-	1:128	1:256
Реакция нейтрализации - РН	-	-	1:64	1:256
Реакция иммунодиффузии - РИД	1:8	1:8/16	1:64	1:8/16
Реакция диффузной преципитации - РДП	-	-	1:2	1:8
Реакция иммунофлуоресценции - РИФ	-	-	1:4	1:32
Иммуноферментный анализ - ИФА	-	1:400	1:32	1:400

5.6. Специфичность - показатель, характеризующий соответствие определенной группы антигенов к гомологичным антителам. Определяется экспериментально в РА, РСК, РНГА, РГА, РКОА и др. Оценку результатов проводят визуально. Препараты должны быть специфичными, т.е. антиген должен вступать в реакцию с гомологичными антителами, что выражается полным просветлением жидкости и образованием плотного зонтика на дне пробирки или крупных хлопьев в капле на предметном стекле. Может допускаться положительная реакция антигена с гетерологичными антителами в титре 1:10 - 1:20, полученная экспериментально в зависимости от группы микроорганизмов.

5.7. Безвредность - общее воздействие препарата на организм животного в тест - дозе; не должна вызывать изменения клинического состояния подопытного животного. Норматив тест - дозы, способ и метод введения в организм животного, учет результатов разрабатываются по каждому препарату индивидуально.

Реактогенность - негативное воздействие препарата на организм животного в месте введения.

Препарат не должен вызывать видимых изменений тканей в месте внутрикожного, подкожного введения препарата животным, а также общего воздействия на организм.

5.8. Стерильность, контаминация посторонней микрофлорой. Нормативы данного показателя устанавливаются:

- для биопрепаратов - полное отсутствие живой микрофлоры или полное отсутствие контаминации посторонней микрофлорой; ГОСТ 28085-89 "Препараты биологические. Метод бактериологического контроля стерильности";

- у вакцин для перорального применения допускается наличие не более 500 микробных тел на 1 г препарата.

5.9. Полнота инактивации - показатель, характеризующий потерю способности инфекционного агента размножаться и вызывать инфекционный процесс. Норматив - полная потеря способности к размножению и вызывать развитие инфекции, определяется экспериментально путем посева препарата на жидкие и плотные питательные среды, состав которых указан в НД. Посевы должны быть чистыми, т.е. свидетельствовать об отсутствии культур возбудителя.

5.10. Морфология культуры - показатель, характеризующий типичность морфологических признаков культуры микроорганизмов.

Показатели индивидуальны для каждого штамма микроорганизма. Нормативы разрабатываются экспериментально при культивировании на жидких и плотных питательных средах по каждой культуре индивидуально, согласно действующей НД. Определяется путем микроскопии.

5.11. Концентрация микробных клеток, спор препарата - содержание микробных клеток, спор в единице объема препарата (куб. см).

Показатель нормируется, исходя из биологических особенностей культуры микроорганизма и необходимости обеспечения требуемого уровня эффективности препарата при применении.

Норматив разрабатывается по каждому препарату индивидуально и определяется путем учета выросших колоний на питательной среде, состав и способ приготовления которых указан в НД на препарат.

5.12, 5.13, 5.14. Концентрация живых микробных клеток, концентрация спор, концентрация живых спор (тыс., млн., млрд./куб. см) в единице препарата.

Показатели нормируются исходя из биологических особенностей микроорганизмов. Нормативы разрабатываются по каждому препарату индивидуально в зависимости от биологической активности культуры микроорганизмов. Показатель концентрации определяется экспериментально на жидких питательных средах, состав и способ приготовления которых указан в НД на препарат.

5.15. Подвижность - способность микроорганизмов к самостоятельному перемещению. Показатель определяется экспериментально методом "висячей капли", используется с целью качественной оценки и в целях идентификации культур микроорганизмов согласно действующей НД на препарат. Норматив подвижности количественно не оценивается.

5.16. Рост на селективных питательных средах - показатель, характеризующий дифференциальные признаки культуры микроорганизма.

Показатель роста на селективных питательных средах имеет качественную оценку и используется для идентификации культур микроорганизмов.

5.17. Диссоциация, % - свойство живых культур бактерий, характеризующее степень стабильности их культуральных признаков и измеряемое отношением числа нетипичных колоний к их общему числу.

Норматив диссоциации имеет индивидуальные значения у каждого штамма микроорганизма и отражается в НД. Определяется экспериментально. Устанавливаются максимально допустимые уровни диссоциации, превышение которых может приводить к снижению

биологической активности микроорганизма.

5.18. Сенсibilизация - показатель повышенной специфической реактивности организма на введение лекарственных средств или биопрепарата животному. Норматив разрабатывается индивидуально для дозы вводимого препарата, времени наступления реакции и вида животного. Показатель характеризуется повышением температуры тела животного или общими и местными клиническими признаками и отражается в ТУ.

5.19. Капсулообразование - способность бактерий формировать выраженную капсулу. Показатель используется для качественной оценки в целях идентификации культур микроорганизмов различных групп или отдельных штаммов одного микроорганизма.

Норматив определяется экспериментально культивированием бактерий в жидких питательных средах и путем микроскопии и отражается в ТУ.

5.20. Безопасность работы - показатель, характеризующий вероятность безопасной работы персонала при производстве и применении препарата (ГОСТ 12.1.008-76). Требования безопасности должны содержать показатели, направленные на обеспечение безопасности, определяемые законодательными и нормативными актами.

Меры безопасности при работе с биологическими объектами должны обеспечивать предупреждение возникновения у работающих:

- заболевания, состояния носительства, интоксикации, вызванных микроорганизмами: бактериями, вирусами, риккетсиями, грибами, актиномицетами, простейшими и продуктами их жизнедеятельности, и макроорганизмами: животными и продуктами их жизнедеятельности, а также культурами клеток и тканей;

- сенсibilизации организма, вызванной микроорганизмами, перечисленными выше, и макроорганизмами: животными и продуктами их жизнедеятельности, а также культурами клеток и тканей.

5.21. Воздействие на окружающую среду - показатель, характеризующий вероятность вредных воздействий препарата на окружающую среду при производстве и применении. Контроль за содержанием вредных веществ проводят в соответствии с требованиями ГОСТ 17.2.3.02-78. "Охрана природы. Атмосфера. Правила установления допустимых выбросов вредных веществ промышленными предприятиями". Нормы концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны должны быть организованы в соответствии с требованиями ГОСТ 12.1.005-88 "Воздух рабочей зоны", а для растительности и N животного мира принимают при расчетах ПДВ (ВСВ) только в тех случаях, когда они являются более жесткими, чем ПДК, утвержденные Министерством здравоохранения СССР.

ПДВ - предельно допустимый выброс,

ВСВ - суммарный выброс вредных веществ.

Для всех препаратов должны быть способы и меры безопасности при утилизации (автоклавирование, сжигание, кипячение, химическая нейтрализация) продукции после истечения срока годности, не выдержавшей контрольных испытаний, или при хранении по назначению и после ее использования.

5.22. Концентрация водородных ионов (рН) - показатель уровня соотношения ионов H^+ и OH^- в жидких формах препаратов. Для определения рН применяют высокоомные потенциометры различных систем или рН-метры, а также колориметрический метод при помощи индикаторов и стандартных буферных растворов (ГФ XI, 1 т., стр. 113).

Норматив концентрации водородных ионов разрабатывается экспериментально для каждого препарата индивидуально, зависит от способа применения и колеблется от 4,0 до 9,0, что указывается в НД или частных статьях.

Так, рН инъекционных форм растворов - 7,4 +/- 0,1;

- рН для введения препарата через желудочно - кишечный тракт -

5,5 - 7,0;

- рН для подкожного и внутримышечного введения - 6,5 - 7,4.

5.23. 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 (ГФ XI 1 т., стр. 175).

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 минут;

- 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 минут, допускается также нагревание на водяной бане до 30 град. С. Учет растворимости проводят после охлаждения раствора до 20 +/- 2 град. С и энергичного встряхивания в течение 1 - 2 минут.

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

5.24. Наличие вакуума - показатель, характеризующий наличие в ампулах давления ниже атмосферного. Наличие вакуума в ампулах определяют по ГОСТ 28083-89 "Препараты биологические. Методы контроля вакуума в ампулах и флаконах". Наличие вакуума определяется аппаратом типа Д'Арсонваль. Фиолетово - синее свечение внутри ампул и характерное потрескивание указывают на наличие вакуума. Ампулы, не давшие свечения или с фиолетово - красным свечением, не пригодны для применения.

5.25. Массовая доля влаги, % - показатель, характеризующий содержание свободной и связанной воды в лиофилизированном препарате или препарате, высушенном при повышенных до определенного предела значений температур. Показатель определяется физико - химическими методами по ГОСТ 24061-89 "Препараты биологические. Метод определения влажности" и ГФ XI, 2 т. стр. 177. Массовая доля влаги биологических препаратов должна быть не более 3%. Для кормов массовая доля влаги должна составлять не более 14%; порошков - до 15%; кристаллических веществ - до 2%. Допускаются отклонения, которые разрабатываются индивидуально к каждому препарату и указываются в НД или фармакологических частных статьях (ГФ XI, 2 т. стр. 161).

5.26. Газовая фаза, % - показатель, характеризующий содержание газов (кислород, азот, аргон и др.) в ампулах с сухим препаратом, определяется физико - химическими методами по ГОСТ 9293-74 "Азот газообразный и жидкий", ГОСТ 27785-88 "Метод определения кислорода во флаконах с препаратом". Норматив разрабатывается индивидуально и отражается в ТУ.

5.27. Содержание белка - показатель, характеризующий содержание общего белка в препарате. Нормы показателя определяются экспериментально и устанавливаются максимально допустимые уровни, превышение которых может приводить к снижению качества препарата и к побочным изменениям в организме животных после введения данного препарата.

Массовая доля общего белка в сыворотках должна быть 5 +/- 0,1%, допускается 6 - 8% в сыворотке против рожи свиней.

5.28. Содержание балластных веществ - показатель, характеризующий наличие в конечном продукте максимально допустимого количества веществ, нехарактерных для состава препарата.

Норматив разрабатывается индивидуально по каждому препарату и указывается в НД.

5.29. Концентрация консерванта - допустимое количество в составе препарата консервирующего агента, позволяющего сохранять стабильность свойств препарата в течение гарантийного срока хранения в определенных условиях. Показатель может иметь лимитирующие пределы, т.е. минимально или максимально допустимые концентрации.

Норматив показателя разрабатывается экспериментально по каждой лекарственной форме препарата и указывается в НД.

5.30. Концентрация инактиванта, мг/куб. см, % - допустимое количество остаточного инактивирующего агента в препарате, позволяющего сохранять стабильность свойств препарата в течение гарантийного срока и не вызывать инфекционного процесса в организме животного после его введения. Концентрация инактиванта определяется физико - химическими и биологическими методами.

Норматив разрабатывается индивидуально по каждому препарату.

5.31. Концентрация адьюванта, % - показатель, характеризующий концентрацию в препарате вещества, обеспечивающего пролонгирование действия антигена в организме.

Норматив разрабатывается экспериментально по каждой группе культур микроорганизмов, может зависеть от объема вводимого адьюванта и условий температурного режима при изготовлении препарата.

5.32. Концентрация адсорбента, % - показатель, обеспечивающий изготовление диагностических препаратов с высокой степенью специфичности. Норматив разрабатывается экспериментально и обеспечивает стабильность свойств препарата в течение гарантийного срока его хранения.

5.33. Срок годности - показатель, характеризующий период времени, в течение которого препарат при определенном оптимальном температурном режиме и других условиях (способа и вида упаковки) сохраняет свои физико - химические и биологические свойства, указанные в нормативно - технической документации.

Нормативы срока годности препаратов разрабатываются в течение проведения эксперимента для каждого препарата индивидуально.

Препараты должны сохранять свою эффективность в течение срока годности. Не допускается продление срока годности импортных препаратов (Инструкция Минздрава СССР от 02.09.85 N 37). Продление срока годности отечественных препаратов осуществляется в случае наличия указаний или согласно НТД.

5.34. Температура хранения - показатель, характеризующий условия хранения, при которых обеспечивается сохранность качества препарата, установленная нормативным документом на данный препарат в течение гарантийного срока хранения. Норматив температуры хранения устанавливается, исходя из экспериментальных данных хранения образцов препарата при различных температурах и указывается в НД на препарат.

5.35. Термостабильность - показатель, характеризующий скорость снижения активности биологического препарата при заданном температурном режиме. Определяется экспериментально. Норматив термостабильности индивидуален для каждого препарата и влияет непосредственно на качество и эффективность препарата при его применении.

6. Нормативы показателей качества фармакологических ветеринарных препаратов

6.1. Внешний вид, прозрачность, цветность, лекарственная форма – показатели, характеризующие качество и товарный вид препарата; определяются визуально. См. п. 5.2.

6.2. Механические включения – показатель качества препарата, определяется визуально. См. п. 5.3 и ГФ XI, 2 т., стр. 142.

6.3. Стерильность (бактериальная обсемененность) – показатель, указывающий на полное отсутствие патогенной и непатогенной микрофлоры в препарате. Нормативы стерильности (обсемененности) разрабатываются на растворы для инъекций, глазные капли, в отношении которых имеются соответствующие указания в НТД.

Для кормов, кормовых добавок общая бактериальная обсемененность – не более 500000 микробных клеток в 1 г, полное отсутствие патогенных микроорганизмов.

Испытание на микробиологическую чистоту включает количественное определение жизнеспособных бактерий и грибов, а также выявление определенных видов микроорганизмов, наличие которых недопустимо в нестерильных лекарственных препаратах.

Норматив определения общего числа бактерий (бактериальная обсемененность) разрабатывается индивидуально для каждого препарата, в зависимости от его формы и назначения (суспензия, эмульсия) методом подсчета колоний на плотных питательных средах в чашках Петри.

Для получения достоверных результатов учитывают только те чашки, на которых выросло от 30 до 300 колоний.

6.4. Токсичность – показатель, характеризующий неблагоприятное воздействие используемого препарата на животных.

Нормативы тест – дозы, концентрация раствора и способ введения препарата разрабатываются индивидуально для каждого препарата с указанием их в НД или в частных статьях.

Препарат нетоксичен, если после введения тест – дозы все животные живы в течение от 24 до 120 часов (ГФ XI 2 т., стр. 182).

В случае использования для определения токсичности препарата LD в качестве тест – дозы ЛД50, то допускается гибель половины подопытных животных.

6.5. Бактерицидное разведение – наибольшее разведение действующего вещества, способное губительно действовать на культуры микроорганизмов.

Норматив бактерицидного разведения разрабатывается для каждого препарата индивидуально методом последовательных разведений с прогрессивным уменьшением действующего вещества и указывается в НД.

Если препарат не оказывает губительного действия на культуру микроорганизма, то увеличивают концентрацию основного разведения препарата 1:20.

6.6. Спектр антимикробного действия – показатель, характеризующий микробиологическую чистоту лекарственных средств (таблетки, гранулы, растворы, экстракты, мази и др.), не стерилизуемых в процессе производства.

Средства, обладающие антимикробным действием, могут подавлять рост отдельных микроорганизмов. При разработке нормативов показателя используют 5 тест – микроорганизмов: *Bacillus subtilis*; *Escherichia coli*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Staphylococcus aureus*; *Candida albicans*, которые выращивают при определенных температурных условиях и на специальных питательных средах в соответствии с НД и частными статьями.

В случае отсутствия роста тест – штаммов на соответствующих питательных средах отмечают антимикробное действие лекарственного средства.

Норматив спектра антимикробного действия определяется экспериментально для каждого препарата и указывается в НД.

6.7. Противоккокцидиозный индекс (ПКИ) – показатель, характеризующий кокцидиостатическую активность (эффективность) препаратов, при применении которых повышается сохранность животных при кокцидиозах.

Норматив ПКИ определяется экспериментально и отражается в НД.

Активность препарата выражается в баллах: чем больше величина показателя ПКИ, тем выше противоккокцидиозная эффективность препарата. ПКИ осарсола, фуразолидона, сулькокцина соответственно составляет 96, 70, 62 (невысокая эффективность), а ПКИ кокцидиовита, кокцидина – 198, 195 (высокая эффективность). Предельная величина 200.

6.8. Пирогенность – показатель, указывающий способность препарата в тест – дозе не вызывать патологического повышения температуры у животного.

Норматив тест – дозы инъекционного препарата до 10 куб. см, но может быть и другая тест – доза, если есть указания в частной статье.

Повышение температуры у кролика не должно быть более, чем на 0,6 град. С в сумме повышения температур у трех кроликов не более 1,4 град. С.

В частной фармакопейной статье могут быть указаны другие пределы отклонения температуры. Препарат должен быть непирогенным (ГФ XI, 2 т., стр. 183).

6.9. Биологическая активность – показатель сугубо индивидуальный для каждой группы препаратов и разрабатывается экспериментально.

Нормативы и требования определения биологической активности заложены в ТУ и частных статьях, в которых конкретно определены лабораторные животные, количество их, тест – доза и др. нормативы (ГФ XI, 2 т., стр. 165).

6.10 Подлинность активнодействующего и вспомогательного вещества – показатель, который определяется экспериментально посредством физико – химических методов.

Нормативы подлинности препаратов устанавливаются индивидуально методом использования специальных реактивов и методик, а также хроматографии в сравнении со стандартом; тонкослойной или жидкостной хроматографии.

Показатель подлинности индивидуален для каждого препарата, указывается в НД и частных статьях (ГФ XI, 1 т., стр. 159).

6.11. Герметичность упаковки, целостность – показатель, характеризующий состояние упаковки препарата; определяется визуально.

Норматив показателя разработан для каждого препарата согласно ГОСТ 17768-80 "Средства лекарственные. Упаковка. Маркировка. Транспортирование", ГОСТ 12301-81 "Коробки из картона, бумаги и комбинированных материалов".

Для реактивов и особо чистых веществ – ГОСТ 3885-73 "Реактивы. Особо чистые вещества. ТУ".

Упаковка должна обеспечивать защиту препарата от повреждений и потерь, сохранность и неизменяемость свойств в течение установленных сроков годности; защиту окружающей среды (ГФ XI 2 т., стр. 381).

Герметичность упаковки аэрозольных препаратов определяют методом погружения баллона без колпачка в воду.

Нормы времени установлены для стеклянных баллонов не менее 15 – 30 мин. и не более; для металлических – не менее 10 минут и не более 20 минут. Толщина слоя воды над штоком клапана должна быть не менее 1 см – не должно наблюдаться выделение пузырьков (ГФ XI, 2 т., стр. 137).

Основными критериями (требованиями) оценки эмульсии являются: время устойчивости водной эмульсии - не должна расслаиваться (креолин 1 - 2 мин. при центрифугировании при 60 об./мин.); шампуни стойкие - 15 минут; купочные средства - более 15 минут (ГФ XI, 2 т., стр. 161).

6.20. Объем образуемой пены - показатель, характеризующий образование пены при встряхивании препарата в аэрозольной форме в течение 1 - 2 минут.

Аэрозоли представляют двухфазную (газ и жидкость) или трехфазную (газ, жидкость и твердое вещество) системы.

Препараты из аэрозольной упаковки получают в виде диспергированных в газовой среде жидких и твердых частиц, пен и пленок.

Норматив показателя разрабатывается для каждого препарата индивидуально и зависит от состава и соотношения лекарственных и вспомогательных веществ, а также назначения к применению.

Высота образуемой пены должна быть в пределах 5 см, но могут быть отклонения, которые отражаются в частных статьях.

Пенообразующую способность определяют по ГОСТ 22567.1-74 "Средства моющие синтетические. Метод определения пенообразующей способности".

6.21. Стабильность пены - это показатель, характеризующий неспадаемость пены, т.е. время, в течение которого пена сохраняет свою структуру. Этот показатель является обязательным для препаратов в аэрозольном состоянии. Нормы стабильности пены разрабатываются индивидуально для каждого лечебного препарата.

Средним показателем стабильности пены считается неспадаемость пены препарата в течение двух и более часов. Если имеются некоторые отклонения от этого показателя, то они отражаются в частных статьях.

6.22. Выход содержимого в единицу времени - это процент выхода содержимого баллона для ингаляционных и аэрозольных препаратов, который определяется методом взвешивания до и после распыления содержимого в единицу времени.

Нормативы процента выхода содержимого баллона определяются экспериментально для каждого препарата и зависят от величины частиц действующего вещества, от давления в баллоне, а также других показателей, характеризующих качество препарата.

При количественном определении действующих веществ отклонения их содержания от прописки не должно превышать +/- 15%, если нет других указаний в частных статьях (ГФ XI, 2 т., стр. 137).

6.23. Средняя масса сухих лекарственных средств для парентерального применения, препаратов для инъекций, суспензий определяется путем взвешивания 20 предварительно вскрытых образцов с точностью до 0,001 г (ГФ XI, 2 т., стр. 142).

Норматив показателя разрабатывается индивидуально для каждого препарата согласно действующим НД. Отклонение средней массы таблеток (за исключением таблеток, покрытых оболочкой) допускается в следующих пределах:

для таблеток массой 0,1 г и меньше +/- 10,0%;

для таблеток массой более 0,1 г и менее 0,3 г +/- 7,5%;

для таблеток массой 0,3 г и более +/- 5,0% от средней массы таблетки.

Масса отдельных покрытых таблеток, полученных методом наращивания, не должна отличаться от средней массы более чем на +/- 15% (ГФ XI, 2 т., стр. 154).

6.24. Соли тяжелых металлов - минимально допустимый уровень (МДУ) солей тяжелых металлов (в мг/кг корма) указан в НД "Временный максимально допустимый уровень (МДУ) содержания некоторых химических элементов и госсипола в кормах для сельскохозяйственных животных", утвержденном ГУВ МСХ 07.08.87 (см.

таблицу 4).

Нормативы МДУ солей тяжелых металлов разрабатываются экспериментально для каждого препарата (корма) с учетом вида с/х животных.

Таблица 4

Химический элемент	Корма микробного синтеза (мг/кг)	Минеральные добавки, в т.ч. цеолиты (мг/кг)
Ртуть	0,1	0,1
Кадмий	0,3	0,4
Свинец	5,0	50,0
Мышьяк	2,0	50,0
Медь	80,0	500,0
Цинк	100,0	1000,0
Сурьма	2,0	5,0
Селен	2,0	5,0
Фтор	100,0	2000,0

6.25. Размер частиц - показатель дисперсного состояния препарата (мази, порошки, эмульсии), от которого зависят эффективность и токсичность терапевтического воздействия и скорость резорбции в желудочно - кишечном тракте.

Нормативы размера частиц определяются соответствующим размером отверстия сит, через которые полностью проходит измельченный препарат, и разрабатываются индивидуально для каждого препарата. Нормативы размера частиц препаратов обычно указываются в частных статьях (ГФ XI, 2 т., стр. 146).

6.26. Седиментационная устойчивость - показатель, характеризующий время оседания коллоидных или твердых частиц в суспензиях.

Нормативы седиментационной устойчивости разрабатываются экспериментально для каждого препарата и зависят от величины частиц, времени оседания их при определенных температурных условиях, и отражаются в НД и частных статьях (ГФ XI, 2 т., стр. 154).

6.27. Содержание талька - тальк используется в качестве вспомогательного вещества для улучшения текучести таблетлируемых смесей и уменьшения прилипания таблеток к прессующим поверхностям.

Норматив содержания талька разрабатывается для каждого вида таблеток индивидуально согласно НД, но количество талька не должно превышать 3% за исключением отдельных случаев, указанных в частных статьях (ГФ XI, 2 т., стр. 155).

6.28. Безопасность работы при использовании.

Номенклатуру требований безопасности работы определяют с учетом опасных и вредных факторов в соответствии с ГОСТ 12.0.003-74 "Опасные и вредные производственные факторы. Классификация".

В зависимости от особенностей препарата и производственного

процесса должны быть включены указания на класс опасности препарата или его ингредиентов и меры безопасности.

Нормативы безопасности для препаратов, содержащих в своем составе опасные химические, минеральные компоненты, или при использовании таких компонентов в процессе производства (в качестве примера), следующие:

- для алюминия гидрата окиси ПДК в воздухе рабочей зоны - 6 мг/куб. м;

- биовита ПДК (по хлортетрациклину) - 0,1 мг/куб. м;

- лизина кормового кристаллического ПДК - 5 мг/куб. м, что по ГОСТ 12.1.007-76 "Вредные вещества" соответствует 4-му, 2-му и 3-му классу опасности.

Производственный процесс должен быть организован в соответствии с требованиями ГОСТ 12.3.002-75 "Процессы производственные. Общие требования безопасности", а производственное оборудование соответствовать требованиям ГОСТ 12.2.003-91 "Оборудование производственное. Общие требования безопасности.

Средства защиты работающих должны соответствовать требованиям ГОСТ 12.4.011-89 "Средства защиты работающих. Общие требования и классификация", а обучение работающих безопасности труда должно быть организовано в соответствии с требованиями ГОСТ 12.0.004-79 "Организация обучения работающих безопасности труда. Общие положения".

Меры пожаровзрывобезопасности при производстве препарата должны соответствовать требованиям ГОСТ 12.1.041-83 "Пожаровзрывобезопасность горючих пылей. Общие требования", ГОСТ 12.1.011-78 "Смеси взрывоопасные. Классификация и методы испытаний".

6.29. Воздействие на окружающую среду - см. п. 5.21 и Федеральные санитарные правила, нормы и гигиенические нормативы - "1.1. Гигиена, токсикология, санитария. Гигиенические нормативы, содержание пестицидов в объектах окружающей среды (перечень). ГН 1.1.546-96". Издание официальное. Госкомсанэпиднадзор России, Москва 1996 г.

6.30. Срок годности - см. п. 5.33.

7. Методы испытаний качества ветеринарных препаратов (общие требования)

7.1. Испытания качества отечественных препаратов осуществляют методом, заложенным в действующей нормативной документации на препараты или на методы испытаний (ТУ, ОСТ, ГОСТ, ГФ).

7.2. Испытания качества импортных препаратов на соответствие российским требованиям осуществляются по методам, представленным при регистрации препаратов, или по согласованию с импортерами по российским методам, если на испытываемые препараты имеются российские аналоги и стандартизованные методы. При отсутствии аналогов и отечественных методов, испытание препаратов проводят по методам, представленным фирмами - импортерами.

7.3. Методы испытаний качества разрабатываемых препаратов должны быть аттестованы и содержать в нормативных документах метрологические характеристики точности, ГОСТ 8.010-90 "Методики выполнения измерений".

Для проведения аттестации методов испытания качества препаратов используют аттестованные стандартные образцы и НД на метрологические характеристики точности по ГОСТ 8.315-91 "Стандартные образцы. Основные положения, порядок разработки, аттестации, утверждения, регистрации и применения".

Директор Всероссийского

государственного научно -
исследовательского института
контроля, стандартизации
и сертификации ветеринарных
препаратов
А.Н.ПАНИН
16 сентября 1997 года

Приложение

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ И КАЧЕСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ
ОЦЕНКИ ПРЕПАРАТОВ

Справочные данные по нормативам биологических препаратов приведены в таблице 5, фармакологических - в таблице 6. Материалы таблиц содержат сведения о характеристиках нормативов качества препаратов, критериях их оценки.

Оценка нормативов может быть качественной или количественной. При этом значение нормативов, определяемых с помощью качественных методов испытаний, устанавливается, как правило, индивидуально по каждому препарату, исходя из его свойств.

Кроме этого, качественные нормативы могут иметь значение в виде полного отсутствия исследуемого параметра (например, наличие неразбивающихся конгломератов, посторонних примесей, механических включений) или в виде максимально допустимого его значения.

Нормативы, определяемые количественными методами испытаний имеют следующие виды оценок:

- минимально допустимое значение параметра;
- максимально допустимое значение параметра;
- лимиты значений параметра (от ... до, или не менее ... и не более).

Таблица 5

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ НОРМАТИВОВ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА
БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

N	Показатели качества	Методы испытаний	Критерии нормативов
п/п			
		+-----+-----+	
		коли- ка-	
		чест- чест-	
		вен- вен-	
		ные ные	

	1.	Внешний вид	-	+	Индивидуально по каждому препарату
или	2.	Отсутствие посторонних примесей, механических включений, плесени, неразбивающихся конгломератов	+	+	Полное отсутствие примесей максимально допустимое их количество
значение	3.	Продолжительность иммунитета	+	-	Минимально допустимое
	4.	Активность	+	-	"-
	5.	Специфичность	+	-	"-
вызывать	6.	Безвредность	+	-	Тест - доза не должна вызывать изменение клинического состояния животного
организма	7.	Реактогенность	-	+	Отсутствие изменений в тканях и общего состояния животного
	8.	Стерильность, контаминация максимально посторонними микроорганизмами	+	-	Полное отсутствие или допустимое значение
инфекционный	9.	Полнота инаktivации	-	+	Полная потеря способности к размножению и способности агента вызывать

				процесс	
	10.	Морфология культуры	-	+	Индивидуально для каждого
					препарата
	11.	Концентрация микробных значение	+	-	Минимально допустимое
		клеток, спор			
	12.	Подвижность	-	+	Норматив не разрабатывается
	13.	Рост на элективных питательных средах	-	+	Индивидуально по каждому препарату
	14.	Диссоциация уровень	-	+	Максимально допустимый
	15.	Сенсибилизация животного	+	+	Отсутствие изменений общего клинического состояния
	16.	Капсулообразование	-	+	Индивидуально по каждому препарату
	17.	Концентрация водородных различных ионов	+	-	Лимиты значений для форм инъекционных растворов
	18.	Растворимость объемах	+	-	Лимиты растворимости 1 г препарата в возрастающих растворителя
	19.	Наличие вакуума	-	+	Норматив не разрабатывается

20.	Массовая доля влаги уровень	+	-	Максимально допустимый
21.	Газовая фаза	-	+	Индивидуально для каждого препарата
22.	Содержание белка уровень	+	-	Максимально допустимый
23.	Содержание балластных веществ	+	-	"-
24.	Концентрация консерванта различных	+	-	Лимиты значений для препаратов
25.	Концентрация инактиванта	+	-	"-
26.	Концентрация адъюванта	+	-	"-
27.	Концентрация адсорбента	+	-	"-
28.	Срок годности значение	+	-	Максимально допустимое
29.	Температура хранения различных	+	-	Лимиты значений для препаратов
30.	Термостабильность	+	-	"-

Таблица 6

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ НОРМАТИВОВ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

-----Т-----Т-----Т-----

N	Показатели качества	Методы	Критерии нормативов
п/п		испытаний	
		+-----Т-----+	
		коли- ка-	
		чест- чест-	
		вен- вен-	
		ные ные	
+-----+			
1.	Внешний вид	- +	Индивидуально по каждому препарату
+-----+			
или	2. Механические включения	+ +	Полное отсутствие примесей максимально допустимое их количество
+-----+			
патогенной	3. Стерильность (бактериаль- ная обсемененность)	+ -	Полное отсутствие микрофлоры или максимально допустимое значение
+-----+			
вызывать	4. Токсичность	+ -	Тест - доза не должна неблагоприятное воздействие на животное
+-----+			
	5. Бактерицидное разведение	- +	Индивидуально для каждого препарата
+-----+			
	6. Спектр антимикробного действия	- +	- "-
+-----+			
	7. Противоконцидиозный индекс	- +	- "-

	(ПКИ)			
-----+				
8.	Пирогенность вызывать	+	-	Тест - доза не должна повышение температуры у животного
-----+				
9.	Биологическая активность значение	+	-	Минимально допустимое
-----+				
10.	Подлинность лекарственного препарата	+	+	Индивидуально для каждого препарата
-----+				
11.	Герметичность упаковки обеспечивать	-	+	Индивидуально для каждого препарата. Должна сохранность препарата
-----+				
12.	Массовая доля активно- действующего и вспомога- тельного вещества в пре- парате	+	-	Максимально допустимый согласно НД
-----+				
13.	Распадаемость распадаемости среды	+	-	Индивидуально для каждого препарата. Лимиты таблетки в зависимости от использования
-----+				
14.	Фенольный коэффициент значение (ФК)	-	+	Минимально допустимое согласно НД
-----+				
15.	Концентрация водородных ионов (рН)	+	-	Лимиты для разных форм НД

16.	Растворимость в воде препарата	+	-	Лимиты растворимости 1 г рата в возрастающих объемах растворителя
17.	Массовая доля влаги уровень	+	-	Максимально допустимый
18.	Массовая доля золы	+	-	"-
19.	Стабильность эмульсии устойчивости	+	-	Лимиты стабильности, водной эмульсии
20.	Объем образуемой пены пены	+	-	Лимиты высоты образуемой
21.	Стабильность пены устойчивости	+	-	Лимиты стабильности, водной эмульсии
22.	Выход содержимого в единицу времени Максимально	+	-	Лимиты выхода содержимого в единицу времени. допустимый уровень
23.	Средняя масса уровень	+	-	Максимально допустимый
24.	Соли тяжелых металлов	+	-	"-
25.	Размер частиц	+	-	Индивидуально для каждого препарата
26.	Седиментационная устойчи- вость суспензии или	+	-	Лимиты оседания коллоидных твердых частиц в суспензии

27.	Содержание талька уровень	+	-	Максимально допустимый
28.	Безопасность работы при производстве и использо- вании	+	-	Лимиты содержания опасных химических и минеральных компонентов в препаратах
29.	Воздействие на окружающую среду (ПДК, допусти-	+	-	Лимиты содержания, вредных веществ в окружающей среде (ПДВ, ОГУВ). Максимально допустимые концентрации
30.	Срок годности	+	-	Лимиты времени сохранности качества препарата