

STUDY OF ACUTE TOXICITY OF THE DRUG «PRAZITSID®-COMPLEX»

Yuri E. Kuznetsov, Dr.Habil. in Veterinary Sciences, Docent, orcid.org/0000-0001-9095-7049
Nadezhda A. Gavrilova, Dr.Habil. in Veterinary Sciences, professor, orcid.org/0000-0001-5651-5976
Nadezhda V. Kuznetsova, Ph.D. of Veterinary Sciences, orcid.org/0000-0002-3149-1557
Alexander M. Lunegov, Ph.D. of Veterinary Sciences, Docent, orcid.org/0000-0003-4480-9488
St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia

Preclinical testing of the new drug «Prazid®-complex», developed by LLC «Apisenna» (Russia, Moscow, Smolenskaya-Sennaya sq., 27, building 1A, apartment 74), containing 102 mg of praziquantel in 1 ml, 5 mg ivermectin, 100 mg of fipronil and excipients were carried out on non-linear laboratory mice purchased from the branch of the National Research Center «Kurchatov Institute» PNPI - PLZh «Rappolovo». The acute toxicity of the drug was determined according to GOST 32644-2014 and «Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances» (2005)» on 6 mice (3 females and 3 males in each group. To determine the LD50 of the drug, five experimental groups of six animals each (3 males and 3 females) were formed from 30 mice. To calculate the parameters of acute toxicity, we used the method of determining LD50 using probit analysis according to Litchfield and Wilcoxon, which is based on taking into account the mortality of animals from administered doses of the drug under study. The hazard class of the drug was determined according to GOST 12.1.007-76. It was found that the drug «Prazicide®-complex» in doses of 2.0; 3.5; 5.0; 6.5 g/kg causes death in 100% of experimental animals within 24 hours.

When the drug is administered at a dose of 0.5 g/kg body weight for 14 days, death is observed in 50% of experimental mice. LD50 of the Prazitsid®-complex drug is 0.5 g/kg body weight. According to the classification (GOST 12.1.007-76), the drug «Prazid®-complex» should be classified as a low-toxic compound (hazard class 3) and used for clinical trials on animals.

Key words: anthelmintic, mice, toxicity, dosage, preclinical studies.

REFERENCES

1. Arisov, M.V. Study of the acute toxicity of the drug for veterinary use “Inspector Quadro” / M.V. Arisov, V.V. Artemov // Veterinary, animal science and biotechnology. - 2018. - No. 11. - P. 25–33.
2. Arisov, M.V. Tolerance of the drug inspector quad by dogs and cats Arisov / M.V., Artemov V.V., Belykh I.P. // Veterinary medicine. – 2018. - No. 6. - P. 46-49.
3. GOST 12.1.007-76 Harmful substances. Classification and general safety requirements: approved. Decree of the USSR State Standard dated March 10, 1976. - M.: Standardinform Publishing House, 1976. – 7 p. - ISBN 5225042198.
4. Kalinnikova, T.B., Resistance to anthelmintic drugs: the problem and ways to solve it / T.B. Kalinnikova, M.Kh. Gainutdinov, R.R. Shagidullin // Veterinarian. - 2018. - No. 5. - P. 36-41.
5. Makhvatova, N.V. Study of the tolerability of increased doses of drugs for external use based on fipronil, praziquantel, moxidectin and pyriproxyfen / N.V. Makhvatova, E.O. Kachanova // Russian Journal of Parasitology. - 2023. - T. 17. - No. 1. - P. 114-123.
6. Platonova, A. O. Modern Insectoacaricides / A. O. Platonova, V.A. Avsevieva // Alley of Science. - 2018. - T. 6. - No. 6 (22). - pp. 411-413.
7. Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation dated 03/06/2018 No. 101 “On approval of the rules for conducting a preclinical study of a medicinal product for veterinary use, a clinical trial of a medicinal product for veterinary use, a study of the bioequivalence of a medicinal product for veterinary use.
8. Khabriev R.U. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological drugs. 2 nd ed., revised. and additional Moscow: OJSC «Publishing House «Medicine», 2005. 832 p.
9. Ivermectin Pharmacokinetics, Metabolism and Tissue/Egg Residue Profiles in Laying Hens / Laura Moreno, Paula Dominguez, Cristina Farias [et al.] // Journal of agricultural and food chemistry. – 2015. - Vol. 63. - No. 47. - pp. 10327–10332.
10. Omura, S. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? / S. Omura, A. Crump // Trends in parasitology. – 2014. - Vol. 30. - No. 9. - pp. 445–455.

УДК 615.849:615.014.2

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2023.4.131

РЕГЛАМЕНТАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Понамарёв Владимир Сергеевич, orcid.org/0000-0002-6852-3110
Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия

РЕФЕРАТ

В ветеринарной фармакологии радиофармпрепараты играют ключевую роль в диагностике и лечении различных заболеваний. Это специальные препараты, содержащие радиоактивные изотопы, которые обеспечивают высокую чувствительность и точность визуализации внутренних органов и тканей в рамках радионуклидной диагностики. В связи с этим, производство и применение радиофармпрепаратов требует строгого соблюдения определенных требований, которые обеспечивают безопасность и эффективность их использования.

Регулярный мониторинг и оценка безопасности применения радиофармацевтических препаратов в ветеринарии являются обязательными мерами для поддержания высокого уровня профессиональной помощи животным и защиты окружающей среды.

В статье рассмотрены основные нормативно-правовые документы, регламентирующие производство и использование радиофармацевтических препаратов.

В целом, требования к производству и применению радиофармпрепаратов направлены на обеспечение безопасности животных, персонала и окружающей среды, а также на гарантирование высокого качества и эффективности применяемых препаратов. Только строгое соблюдение всех требований поз-

волит медицинскому сообществу полностью использовать потенциал радиофармпрепаратов для диагностики и лечения различных заболеваний.

Ключевые слова: радиофармацевтические препараты, радионуклиды, радиофармацевтические препараты для ветеринарного применения.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы использование радиофармацевтических препаратов становится все более распространенным в ветеринарной медицине. Радиофармацевтические препараты представляют собой комплексы, содержащие радиоактивные изотопы, способные определять, локализовать и лечить определенные заболевания или состояния животных. Использование радиофармацевтических препаратов позволяет ветеринарным врачам проводить более точные диагностические исследования, основанные на радиоизотопной технике. Это помогает установить причину заболевания и назначить более эффективное лечение. Например, радиоизотопы могут быть использованы для исследования функции щитовидной железы, метаболизма, циркуляции крови и других биологических процессов в организме животного [1-4].

Также радиофармацевтические препараты могут применяться для радиотерапии животных, в том числе для лечения онкологических заболеваний. Радиоактивные препараты могут быть направлены на опухоль, что способствует ее уменьшению или уничтожению. Такой метод лечения может быть особенно полезен в случае злокачественных новообразований, когда невозможно провести классическое операционное вмешательство или назначить иные виды терапии [5-8].

Регулярный мониторинг и оценка безопасности применения радиофармацевтических препаратов в ветеринарии являются обязательными мерами для поддержания высокого уровня профессиональной помощи животным и защиты окружающей среды [9].

Основная цель исследования – проанализировать основные нормативно правовые документы, регламентирующие производство и использование радиофармацевтических препаратов в ветеринарии, с выделением наиболее характерных отличий от классических лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализировались следующие нормативно-правовые акты:

♦ Приказ Минздрава России от 22.05.2023 N 249н "Об утверждении правил изготовления и отпуска

лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность";

♦ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2020 г. № 1218н "Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях";

♦ Общая фармакопейная статья ОФС.1.11.0001.15 «Радиофармацевтические лекарственные препараты» Государственной фармакопеи XIV издания;

♦ приложение 3 к Правилам надлежащей производственной практики ЕАЭС «Производство радиофармацевтических лекарственных средств», версия 4.1 от 25.03.2015;

♦ Национальный стандарт от 01.08.2017 ГОСТ Р 57298–2016 «Радиофармацевтические лекарственные препараты. Общие требования к организации изготовления радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ветеринарной фармакологии радиофармпрепараты играют ключевую роль в диагностике и лечении различных заболеваний. Это специальные препараты, содержащие радиоактивные изотопы, которые обеспечивают высокую чувствительность и точность визуализации внутренних органов и тканей в рамках радионуклидной диагностики. В связи с этим, производство и применение радиофармпрепаратов требует строгого соблюдения определенных требований, которые обеспечивают безопасность и эффективность их использования.

Производство радиофармпрепаратов предполагает выполнение ряда мероприятий по получению, контролю качества и нанесению маркировки на препарат. Все процессы должны проводиться с соблюдением санитарно-гигиенических и радиационных нормативов, основанных на принципах безвредности как для персонала на производстве, так и животных, для которых препарат будет применяться. Каждая стадия производства должна быть тщательно контролируема и документирована, чтобы обеспечить трассируемость препарата и гарантировать его соответствие стандартам качества. Так, Бажукова И.Н. с соавторами [10] следу-



Рисунок 1. Основные показатели, характеризующие качество радиофармпрепарата.

ющим образом определяют показатели контроля качества радиофармпрепаратов (Рис.1).

Одним из важных требований является использование высококачественных радиоактивных изотопов и химических компонентов при производстве препаратов. Многие изотопы имеют ограниченный срок полураспада и требуют специальных условий хранения и транспортировки. Это означает, что производители должны иметь доступ к надежным источникам радиоизотопов и обеспечивать их поставки в соответствии с графиком производства.

Помимо этого, производители радиофармпрепаратов обязаны удовлетворять требованиям к контролю качества, включающему анализ вещественного состава препарата и его радиофармакологическую чистоту. Контроль проводится на различных стадиях производства, начиная с входного контроля и заканчивая финальной проверкой готового продукта. Для достижения требуемого качества необходимо использование высокоточных методик анализа и соблюдение всех протоколов контроля.

Кроме производства, применение радиофармпрепаратов также требует строгого соблюдения правил и регламентов. Специалисты в области разработки радиофармпрепаратов, проводящие радионуклидную диагностику или терапию, должны иметь специальное образование и проходить сертификацию, чтобы гарантировать безопасность для животных и остального персонала. Кроме того, процедуры применения радиофармпрепаратов должны быть документированы и контролироваться, чтобы предотвратить возможные ошибки и неблагоприятные последствия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, требования к производству и применению радиофармпрепаратов направлены на обеспечение безопасности животных, персонала и окружающей среды, а также на гарантирование высокого качества и эффективности применяемых препаратов. Только строгое соблюдение всех требований позволит медицинскому сообществу полностью использовать потенциал радиофармпрепаратов для диагностики и лечения различных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патент № 2781847 С1 Российская Федерация, МПК А61В 6/03. Способ моделирования кинетики остеотропных радиофармацевтических препаратов в организме лабораторных животных : № 2021112919 : заявл. 04.05.2021 : опубл. 18.10.2022 / А. В. Матвеев, В. М. Петриев, В. К. Тищенко, А. Д. Каприн ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского", Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Министерства Здравоохранения Российской Федерации.
2. Косенко, В. В. Регулирование обращения радиофармацевтических препаратов / В. В. Косенко, А. А. Трапкова, С. Н. Калмыков // Ведомости

Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 379-388. – DOI 10.30895/1991-2919-2022-12-4-379-388.

3. Шатик, С. В. Особенности регуляторного статуса радиофармацевтических лекарственных препаратов, изготавливаемых в медицинских организациях / С. В. Шатик, Д. Н. Майстренко, А. А. Станжевский // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 389-394. – DOI 10.30895/1991-2919-2022-12-4-389-394.

4. Лунев, А. С. Исследование фармакокинетики радиофармацевтических препаратов / А. С. Лунев, К. А. Лунева, О. Е. Клементьева // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 395-403. – DOI 10.30895/1991-2919-2022-12-4-395-403.

5. Аспекты проблемы проведения клинических исследований современных таргетных радиофармацевтических препаратов / Э. З. Рабинович, А. Ю. Савченко, В. Ю. Сухов, В. В. Перельгин // Формулы фармации. – 2022. – Т. 4, № 3. – С. 27-42. – DOI 10.17816/phf239422.

6. Разработка методических документов, регламентирующих клинические исследования новых радиофармацевтических лекарственных препаратов / А. А. Лабушкина, О. Е. Клементьева, Г. Е. Кодина, А. С. Самойлов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2023. – Т. 68, № 3. – С. 71-77. – DOI 10.33266/1024-6177-2023-68-3-71-77.

7. Ларькина, М. С. Разработка новых таргетных радиофармацевтических лекарственных препаратов для диагностики и терапии в ядерной медицине : специальность 14.04.02 "Фармацевтическая химия, фармакогнозия" : диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук / Ларькина Мария Сергеевна. – Москва, 2021. – 502 с.

8. Мельникова, О. А. Вопросы изготовления радиофармацевтических препаратов / О. А. Мельникова, А. Ю. Петров, М. Ю. Мельников // Хроники объединенного фонда электронных ресурсов Наука и образование. – 2017. – № 1(92). – С. 20.

9. Бородина, А. А. Международно-правовое регулирование оборота радиофармацевтических препаратов в рамках ЕС / А. А. Бородина // Вестник Московского государственного лингвистического университета. Образование и педагогические науки. – 2018. – № 6(814). – С. 235-247.

10. Бажукова, И. Н. Технологии ядерной медицины : Рекомендовано методическим советом Уральского федерального университета для студентов вуза, обучающихся по направлениям подготовки 12.04.04 — Биотехнические системы и технологии, 14.04.02 — Ядерная физика и технологии / И. Н. Бажукова, С. И. Бажуков, А. А. Баранова ; Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина. – Екатеринбург : Уральский федеральный университет, 2022. – 104 с. – ISBN 978-5-7996-3426-1

REGULATION OF THE PRODUCTION AND USE OF RADIOPHARMACEUTICALS FOR VETERINARY USE

Vladimir S. Ponamarev, orcid.org/0000-0002-6852-3110
St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia

In veterinary pharmacology, radiopharmaceuticals play a key role in the diagnosis and treatment of various diseases. These are special preparations containing radioactive isotopes, which provide high sensitivity and accuracy of visualization of internal organs and tissues as part of radionuclide diagnostics. In this regard, the production and use of radiopharmaceuticals requires strict adherence to certain requirements that ensure the safety and effectiveness of their use.

Regular monitoring and safety assessment of the use of radiopharmaceuticals in veterinary medicine are mandatory measures to maintain a high level of professional animal care and protect the environment.

The article discusses the main regulatory documents regulating the production and use of radiopharmaceuticals.

In general, requirements for the production and use of radiopharmaceuticals are aimed at ensuring the safety of animals, personnel and the environment, as well as guaranteeing the high quality and effectiveness of the drugs used. Only strict compliance with all requirements will allow the medical community to fully exploit the potential of radiopharmaceuticals for the diagnosis and treatment of various diseases.

Key words: radiopharmaceuticals, radionuclides, radiopharmaceuticals for veterinary use.

REFERENCES

1. Patent No. 2781847 C1 Russian Federation, IPC A61B 6/03. Method for modeling the kinetics of osteotropic radiopharmaceuticals in the body of laboratory animals: No. 2021112919: application. 05/04/2021: publ. 10/18/2022 / A. V. Matveev, V. M. Petriev, V. K. Tishchenko, A. D. Kaprin; applicant Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State University named after F.M. Dostoevsky", Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation.
2. Kosenko, V.V. Regulation of the circulation of radiopharmaceuticals / V.V. Kosenko, A.A. Trapkova, S.N. Kalmykov // Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical Products. Regulatory research and examination of medicines. – 2022. – T. 12, No. 4. – P. 379-388. – DOI 10.30895/1991-2919-2022-12-4-379-388.
3. Shatik, S. V. Features of the regulatory status of radiopharmaceutical drugs manufactured in medical organizations / S. V. Shatik, D. N. Maistrenko, A. A. Stanzhevsky // Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. Regulatory research and examination of medicines. – 2022. – T. 12, No. 4. – P. 389-394. – DOI 10.30895/1991-2919-2022-12-4-389-394.
4. Lunev, A. S. Study of the pharmacokinetics of radiopharmaceuticals / A. S. Lunev, K. A. Luneva, O. E. Klementyeva // Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical Products. Regulatory research and examination of medicines. – 2022. – T. 12, No. 4. – P. 395-403. – DOI 10.30895/1991-2919-2022-12-4-395-403.
5. Aspects of the problem of conducting clinical trials of modern targeted radiopharmaceuticals / E. Z. Rabinovich, A. Yu. Savchenko, V. Yu. Sukhov, V. V. Perelygin // Pharmacy Formulas. – 2022. – T. 4, No. 3. – P. 27-42. – DOI 10.17816/phf239422.
6. Development of methodological documents regulating clinical studies of new radiopharmaceutical drugs / A. A. Labushkina, O. E. Klementyeva, G. E. Kodina, A. S. Samoilov // Medical radiology and radiation safety. – 2023. – T. 68, No. 3. – P. 71-77. – DOI 10.33266/1024-6177-2023-68-3-71-77.
7. Larkina, M. S. Development of new targeted radiopharmaceutical drugs for diagnostics and therapy in nuclear medicine: specialty 04/14/02 "Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy": dissertation for the degree of Doctor of Pharmaceutical Sciences / Larkina Maria Sergeevna. – Moscow, 2021. – 502 p.
8. Melnikova, O. A. Issues of manufacturing radiopharmaceuticals / O. A. Melnikova, A. Yu. Petrov, M. Yu. Melnikov // Chronicles of the United Fund of Electronic Resources Science and Education. – 2017. – No. 1(92). – P. 20.
9. Borodina, A. A. International legal regulation of the turnover of radiopharmaceuticals within the EU / A. A. Borodina // Bulletin of the Moscow State Linguistic University. Education and pedagogical sciences. – 2018. – No. 6(814). – pp. 235-247.
10. Bazhukova, I. N. Technologies of nuclear medicine: Recommended by the methodological council of the Ural Federal University for university students studying in the areas of training 04/12/04 - Biotechnical systems and technologies, 04/14/02 - Nuclear physics and technologies / I. N. Bazhukova, S. I. Bazhukov, A. A. Baranova; Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin. – Ekaterinburg: Ural Federal University, 2022. – 104 p. – ISBN 978-5-7996-3426-1

УДК 616.15-074:615.9-07:615.2:57.082.2

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2023.4.134

ИССЛЕДОВАНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ИЗУЧЕНИИ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА L-КАРНИТИН

Сабирзянова Лилия Ильгизовна¹

Лунегов Александр Михайлович¹, канд.ветеринар.наук, доц.

Коновалова Г.В.², Токарь В.В.²

¹Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия

²Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств
для животных и кормов, Россия

РЕФЕРАТ

L-карнитин – это витаминоподобное соединение, которое синтезируется в организме человека или животного из аминокислот метионина и лизина. На сегодняшний момент L-карнитин применяется в кардиологии, неврологии, гастроэнтерологии и является необходимым для жизнедеятельности организма веществом. Он нормализует обменные процессы, стимулирует клеточный энергообмен, устраняет