

## **ЧИННИКИ ВПЛИВУ НА ПЕРІОД ВИВЕДЕННЯ АМОКСИЦИЛІНУ З ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ПРОДУКТИВНИМ ТВАРИНАМ**

*Ю. М. Косенко, д-р біол. наук,  
Н. В. Остапів, завідувач сектору,  
О. М. Бучко, канд. біол. наук,  
Л. Є. Зарума, канд. фарм. наук*

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів  
та кормових добавок,  
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна  
yuri.kosenko@gmail.com

*Період виведення залишків активно діючих речовин з організму тварин, продукти яких призначені для використання в їжу людям, є важливим критерієм безпеки ветеринарних лікарських засобів. Ці засоби не дозволяються до застосування без встановлення цього важливого параметра. На ринку України та держав-членів ЄС є низка ветеринарних лікарських засобів, які мають однаково діючу речовину в одній і тій же концентрації та лікарській формі, проте період виведення може значно відрізнятися.*

*Метою проведеного нами дослідження було визначення впливу різних чинників на період виведення амоксициліну з однокомпонентних пероральних (порошків) та ін'єкційних (суспензії, суспензії пролонгованої дії) лікарських форм, які внесені до Державного реєстру ветеринарних лікарських засобів України та бази даних держав-членів ЄС.*

*Як відомо, амоксицилін широко використовується для лікування інфекційних захворювань у людей і тварин, зокрема продуктивних, які є джерелом харчових продуктів, призначених для споживання людьми. З огляду на небезпеку розвитку набутої стійкості мікроорганізмів при споживанні забруднених залишками продуктів тваринного походження, питання тривалості встановленого періоду виведення має важливе значення.*

*Як показали результати дослідження, на тривалість періоду виведення значний вплив мають фармакокінетичні характеристики ветеринарних лікарських засобів, зокрема біологічна доступність, а також клінічні особливості захворювання. Період виведення залежить від виду лікарських форм, кількості і природи допоміжних речовин, способу введення, оскільки пероральні та ін'єкційні лікарські форми відрізняються за значенням біодоступності з системного кровообігу та місця введення. Також на тривалість періоду виведення впливають: величина введеної дози, тривалість курсу лікування тварин, умов (до годівлі чи після) та субстратів для введення (розчиненням у воді чи змішуванням з кормом), методики аналізу діючих речовин або їх метаболітів, методу статистичної обробки результатів та різниці між окремими значеннями, отриманими в групі досліджуваних тварин.*

*Важливість встановлення валідності періоду виведення для ветеринарних лікарських засобів генериків, які виготовляються різними фірмами, підтверджується дослідженнями, проведеними за розпорядженням Європейського агентства лікарських засобів на вимогу Компетентних органів окремих країн ЄС у зв'язку з виявленням завищеного рівня залишків, у порівнянні до встановлених меж протягом часу, визначеного як період виведення, який зазначений при реєстрації препарату. У двох випадках до короткої характеристики препаратів та листівок-вкладок були внесені зміни для продовження тривалості періоду*

*виведення амоксициліну з тканин для різних видів цільових тварин. Власникам реєстраційних посвідчень рекомендовано для генериків гармонізувати період виведення із встановленими параметрами для референтних ветеринарних лікарських засобів.*

**Ключові слова:** АМОКСИЦИЛІН, ПЕРІОД ВИВЕДЕННЯ, ЦІЛЬОВІ ВИДИ ТВАРИН, БІОДОСТУПНІСТЬ, ВИДИ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ.

## **FACTORS AFFECTING THE WITHDRAWAL PERIOD OF AMOXICILLIN FROM VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS USED IN FOOD-PRODUCING ANIMALS**

*Yu. M. Kosenko, N. V. Ostapiv, O. M. Buchko, L. E. Zaruma*

State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives  
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

The withdrawal period of active substance residues from the animal's body which products are intended for human consumption is an important criterion for the safety of veterinary medicinal products. This products cannot be authorized without establishing this important parameter. There are a number of veterinary medicinal products on the market of Ukraine and EU member states, which have the same active substance in the same concentration and pharmaceutical formulation, but the withdrawal period can differ significantly.

The goal of our study was to determine the influence of various factors on the withdrawal period of amoxicillin from single-component oral (powders) and injectable (suspensions, long acting suspensions) dosage forms, which are included in the State Register of Veterinary Medicines of Ukraine and EU product database (UPD).

As is known, amoxicillin is widely used for the treatment of infectious diseases in humans and animals, in particular food-producing ones, which are a source of food products intended for human consumption. From the point of the hazard of development acquired antimicrobial resistance when consuming products of animal origin contaminated with residues, the duration of the established withdrawal period is a question of great importance.

As shown in the study results, the pharmacokinetic parameters of veterinary medicinal products, in particular bioavailability, as well as clinical characteristics of the disease, have a significant impact on the duration of the withdrawal period. Usually, the withdrawal period depends on the type of dosage form, and the amount and nature of excipients, because oral and injectable pharmaceutical formulations of the same veterinary medicinal product differ in terms of bioavailability from the systemic circulation and the site of injection. It was also defined that the duration of the withdrawal period depends on the amount of the administered dose of the veterinary medicinal product, the treatment duration, the target animal species, fasting conditions (before or after feeding), and the substrates used for feeding (dissolving in water or mixing with feed), analytical methods used to determine active substances or their metabolites, methods of the statistical processing results and differences between individual values established in a group of animals involved in the study.

The importance of approving the withdrawal period for generic veterinary medicinal products manufactured by different companies is confirmed by studies carried out by the European Medicines Agency order at the request of the Competent authorities of individual EU countries in connection with the detection of the overestimated residue level compared with the established maximum limits over time, defined as the withdrawal period specified during product authorization.

In two cases, changes were made to the Summary of Product Characteristics and package leaflets, regarding the extension of the withdrawal period of amoxicillin from certain tissues and for different target animal species. Marketing authorization holders are recommended to harmonize the

withdrawal period for generic products with the established value for the reference veterinary medicinal products.

**Keywords:** AMOXICILLIN, WITHDRAWAL PERIOD, TARGET ANIMAL SPECIES, BIOAVAILABILITY, TYPES OF DOSAGE FORMS.

Важливим критерієм безпеки ветеринарних лікарських засобів (ВЛЗ), які призначаються для лікування захворювань продуктивних тварин, є період виведення. Визначення цього терміну подається у статті 1 за Законом України «Про ветеринарну медицину» та статті 4 Регламенту ЄС 2019/6. Період виведення (очікування) – мінімальний період часу між останнім введенням ветеринарного лікарського засобу тваринам та виробництвом харчових продуктів з таких тварин, що за нормальних умов застосування гарантує відсутність залишків ветеринарного лікарського засобу в харчових продуктах у кількості, шкідливій для здоров'я людини (Закон України «Про ветеринарну медицину», 2021, Регламент ЄС 2019/6, 2018). Для отримання дозволу на обіг ВЛЗ, призначеного для продуктивних тварин, заявник у реєстраційному досьє повинен вказати період виведення. Якщо такий показник безпеки не встановлений заявником, тоді за Законом України «Про ветеринарну медицину» продукти тваринного походження не можуть бути рекомендовані, як харчові продукти для споживання людьми. Сучасні дослідження залишків активно діючих речовин для встановлення періодів виведення повинні проводитися відповідно до VICH GLs 48 і 49, 2015, які імплементовані у січні 2016 р.

Період виведення залежить від багатьох чинників, які пов'язані із фармакокінетикою діючих речовин в організмі тварин, якістю та кількістю діючих і допоміжних речовин, способом введення (видом лікарської форми), методиками визначення залишків, а також і від методу статистичної обробки результатів дослідження. Для однієї і тієї ж активно діючої речовини можуть бути встановлені різні значення періоду виведення з ВЛЗ, виготовлених різними виробниками, про що вказується у короткій характеристиці препарату (КХП), листівці-вкладці та, у разі можливості, при маркуванні.

Особливу увагу слід звернути на період виведення при використанні протимікробних ветеринарних лікарських засобів (ПВЛЗ), які мають важливе значення і застосовуються для лікування інфекційних захворювань людей і тварин. До таких засобів належить представник класу пеніцилінів, підкласу амінопеніцилінів – амоксицилін.

Амоксицилін впродовж понад 30 років широко використовується для лікування інфекційних захворювань людей і тварин. Він високоефективний проти важких, гострих і поширених системних інфекцій (наприклад, *S. suis*, *Haemophilus parasuis*, *Erysipelotrix rhusiopathiae*) і респіраторних захворювань (наприклад, *A. pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*), при яких не виникла резистентність (Burch & Sperling, 2018).

Для раціонального і обґрунтованого застосування ПВЛЗ експертна група Advice ad hoc Expert Group (AMEG) Європейського Агентства лікарських засобів провела класифікацію ПВЛЗ і розділила їх на чотири категорії, керуючись Переліком ВООЗ, який визначив важливі і критично важливі протимікробні лікарські засоби для використання у гуманній медицині (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017, 2019). Цю категоризацію також потрібно прийняти в Україні. Згідно з категоризацією AMEG, амоксицилін з інгібіторами бета-лактамази віднесений до категорії С, а без інгібіторів – до категорії D. Засоби, які належать до категорії D, є найбільш безпечними і їх потрібно використовувати для лікування як засоби першої лінії, але за всіх обставин, виважено і у разі підтвердженої необхідності.

Метою цього дослідження було обґрунтування впливу низки чинників на тривалість періоду виведення амоксициліну з пероральних та ін'єкційних лікарських форм, які зареєстровані в Україні та державах-членах ЄС.

**Матеріали і методи.** За Державним реєстром України та Реєстром ЄС (UPD) проведено аналіз ринку однокомпонентних ПВЛЗ, які містять амоксицилін без інгібіторів бета-лактамази

для перорального та ін'єкційного введення і використовуються у ветеринарній практиці в Україні та країнах Європи. Дослідження не стосувалось комбінованих ПВЛЗ, що містять амоксицилін та засобів для інтрамамарного та внутрішньоматкового введення. За даними бібліографічного аналізу, визначені чинники, які мають вплив на тривалість періоду виведення амоксициліну з організму великої рогатої худоби (ВРХ), овець, свиней і птиці.

**Результати й обговорення.** У ветеринарній практиці для лікування телят, овець, свиней амоксицилін застосовується у лікарських формах системної дії: суспензіях для ін'єкцій короткотривалої і пролонгованої дії, а також у пероральних формах: порошках гранульованих, порошках для перорального застосування – для приготування водних розчинів або для змішування з кормом. Зазвичай, тваринам з клінічними ознаками хвороби, амоксицилін вводять у формі ін'єкції, а решту групи лікують питною водою із розчиненим амоксициліном у вигляді порошку (Burch & Sperling, 2018). Для лікування інфекційних захворювань у птиці використовують пероральні лікарські форми амоксициліну, які дозують груповим методом.

**Ін'єкційні форми** є суспензіями 15 % амоксициліну тригідрату, які застосовуються тваринам у дозі 7 мг/кг м. т. 5 діб (короткотривалої дії) або у дозі 15 мг/кг м. т. з інтервалом 48 год. (пролонгованої дії). Суспензії вводять внутрішньом'язово або підшкірно.

Допоміжні речовини у суспензіях короткотривалої дії: полісорбат 80 (твін-80), алюмінію стеарат та етилолеат. Суспензії пролонгованої дії містять, як допоміжні речовини, алюмінію дистеарат та фракціоновану кокосову олію.

**Пероральні форми** амоксициліну є порошками, які призначені для розчинення у питній воді або для змішування з кормом. У питну воду амоксициліну тригідрат дають у дозі 16 мг/кг м. т. (еквівалентно 14 мг/кг м. т. амоксициліну) протягом 3–5 діб, а в корм – 15 мг амоксициліну/кг м. т. щодобово протягом 14 діб. У рідких кормах амоксициліну тригідрат дають у вигляді порошку в дозі 20 мг/кг м. т. протягом 5 діб поспіль.

Фармакокінетичні параметри ПВЛЗ, до складу яких входить амоксицилін, залежать від способу введення (ін'єкційно або перорально – до годівлі чи після годівлі). Дані фармакокінетичних параметрів амоксициліну у свиней при пероральному та ін'єкційному введенні наведені у таблиці 1 (ЕМА, 2021). Порошок, змішаний з кормом, вводили свиням через зонд, суспензію вводили внутрішньом'язово в ділянку шиї.

Таблиця 1

**Порівняння фармакокінетичних параметрів амоксициліну тригідрату, залежно від способу введення і періоду годівлі свиней**

Фармакокінетичні характеристики	Суспензія короткотривалої дії	Суспензія пролонгованої дії	Порошок до годівлі	Порошок після годівлі
Доза (мг/кг м.т.)	14,7	14,1	10,1	10,1
$C_{max}$ (мкг/мл)	5,1	1,7	1,6	0,8
$T_{max}$ (год)	2,0	1,3	1,9	3,6
$AUC_{0-\infty}$ (мкг год/мл)	33,1	47,6	6,5	5,5
MRT (год)	8,8	66,8	8,7	10,4
F(%)	82,0	111,0	31,0	25,0

*Примітка:*  $C_{max}$ , - максимальна концентрація;  $T_{max}$ , - час, досягнення  $C_{max}$ ;  $AUC_{0-\infty}$ , - площа під фармакокінетичною кривою від дози (0) до безконечності; MRT, - середній час наявності в організмі; F, - біодоступність.

Як засвідчують дані таблиці 1, максимальна концентрація та час її досягнення залежать від виду лікарської форми та умов годівлі (натще чи після годівлі). Найнижчі значення амоксициліну в плазмі крові виявлені при введенні порошку свиням після годівлі. Найбільше значення ( $C_{max}$ ) встановлено для суспензії короткотривалої дії, проте час її досягнення приблизно дорівнює такому ж параметру, який визначений для порошку, введеному до годівлі. Найдовше утримується в організмі амоксицилін, введений у вигляді суспензії пролонгованої

дії, а також для цієї форми значення площі під фармакокінетичною кривою є найбільшим. Пероральне введення мало помітний вплив на зменшення площі під фармакокінетичною кривою (AUC) та величину біодоступності (F %). Значення біодоступності при пероральному введенні зменшується до 31 %, порівняно з амоксициліном, який вводили внутрішньом'язово (82 % та 111 %), і ще знижується до 25 %, коли порошок вводили після годівлі свиней. При пероральному введенні приблизно 50 % амоксициліну руйнується пресистемно під впливом кислот та ферментів.

Амоксицилін та його основний метаболіт амоксицилоєва кислота, переважно виводяться через нирки (Reyns et al., 2008). Лише приблизно (10-14) % метаболізується та виводиться через печінку, тому вважається, що амоксицилін має відносно незначну дію на кишкову флору.

Зазвичай, амоксицилін є бактерицидним антибіотиком, дія якого залежить від часу, коли концентрація активно діючої речовини в організмі перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію (MIC).

Результати клінічних випробувань засвідчують низку цікавих факторів щодо використання амоксициліну у свиней. По-перше, клініка хвороби може мати досить помітний вплив на значення фармакокінетичних параметрів при інфекції, спричиненій *A. Pleuropneumoniae*. При ін'єкційному введенні амоксициліну сповільнюється абсорбція, але збільшується його бронхіальна секреція (Agersø et al., 1998). Проте, при пероральному введенні збільшується абсорбція, в результаті якої досягаються вищі значення максимальної концентрації ( $C_{max}$ ) і площі під фармакокінетичною кривою (AUC) (Godoy et al., 2010). Навпаки, при кишкових інфекціях зменшується всмоктування амоксициліну з кишечника, що, ймовірно, пов'язано із збільшенням кровоплину в кишечнику, а отже, зниженням концентрації в плазмі (Jensen et al., 2006). Концентрація речовини у плазмі крові прямо пропорційна величині біологічної доступності. Якщо існує лінійна залежність між концентрацією і біологічною доступністю, то остання значно залежить від дози введеної речовини в організм тварини. Біологічна доступність виявляє значний вплив на тривалість періоду виведення активно діючої речовини з організму тварин.

Встановлення періоду виведення полягає у визначенні моменту часу, коли концентрації залишків у всіх тканинах для всіх тварин знаходяться на рівні або нижче відповідних затверджених гранично допустимих меж (MRL), як це задокументовано в Регламенті Комісії (ЄС) № 37/2010 та наказі МОЗ України № 2646 від 23.12.2019 р.

У 2022 р. ЕМА затвердила Рекомендації щодо визначення періодів виведення для їстівних тканин (далі Рекомендації), які вступили в силу з 1.08.2022 р. у державах-членах ЄС. (ЕМА/СVMP(2022)). У цих Рекомендаціях описується стандартизований підхід для визначення періодів виведення в ЄС, який переважно зосереджується на використанні статистичного методу, але й надаються додаткові вказівки щодо альтернативного підходу у випадках, коли дані не дозволяють використовувати статистичні методи.

Періоди виведення визначаються як час, коли верхня одностороння межа толерантності з заданою достовірністю нижче встановлених граничних меж залишків (MRL). Рівні статистичної значущості, наведені в цих Рекомендаціях слід розглядати як рекомендації, а не як суворі правила, оскільки будь-яке порушення регресійних припущень не призведе до автоматичного використання альтернативного підходу. У багатьох випадках питання про те, чи можна використовувати статистичний метод чи ні, залежить від кількості моментів часу з достатньою кількістю спостережень вище межі кількісного визначення речовини (LOQ) за допомогою конкретного аналітичного методу.

При розрахунку періоду виведення обирають значення діапазону безпеки, яке може складати 10 % або 30 % (Schefferlie & Nekman, 2009).

Відомі чинники, які впливають на вибір діапазону безпеки:

- якщо в перший момент часу, коли залишки нижчі за MRL, усі значення нижчі за LOQ, тоді може бути прийнятним діапазон безпеки 10 %;
- якщо наявні великі проміжки між часовими точками та межі залишків уже близькі до встановлених MRL у момент часу до моменту, коли вони фактично опускаються нижче MRL, тоді також може бути прийнятним діапазон безпеки 10 %;
- якщо існує висока мінливість значень, отриманих в групі тварин в кожній часовій точці, тоді може бути прийнятним діапазон безпеки 30 %;
- необхідно брати до уваги близькість значення залишку до MRL і розглядати діапазон безпеки на вищій межі стандартного діапазону (тобто діапазон безпеки 30 %) у тих випадках, коли виявлення залишку знаходиться на рівні встановленого MRL;
- якщо перша точка часу, коли всі залишки становлять < MRL, у період часу менше ніж 10 діб, а базові дані показують високий ступінь варіабельності, тоді слід прийняти довший діапазон безпеки (>30 %).

Період виведення гарантує, що харчові продукти тваринного походження не містять залишків у кількостях, шкідливих для здоров'я людей. За замовчуванням період виведення встановлюється в момент часу, коли концентрації залишків у всіх тканинах для всіх цільових тварин знаходяться на рівні або нижче відповідних MRL, затверджених Регламентом Комісії (ЄС) № 37/2010 та наказом МОЗ України № 2646 від 23.12.2019 р.

Якщо склад (активні та допоміжні речовини), схема дозування, спосіб введення та цільові види тварин конкретного ВЛЗ генерика ідентичні до обраного референтного ВЛЗ, або належним чином обґрунтовано, що будь-які відмінності у рецептурі настільки незначні, що вони не впливатимуть на визначений вміст залишків, тоді значення періоду виведення встановлене для референтного ВЛЗ може бути використане і для генерика.

Аналогічно період виведення референтного ВЛЗ можна застосовувати до ВЛЗ генерика, коли останній вважається біоеквівалентним до референтного ВЛЗ, а також можна припустити, що вивільнення залишків із їстівних тканин (м'язів, жиру, печінки та нирок) буде порівнянним для обох засобів. У цьому випадку припускають, що ВЛЗ генерик буде використовуватися за тих самих умов, що й референтний ВЛЗ (цільова популяція, дозування, шлях введення тощо) (ЕМА/СVMP, 2022).

Якщо є будь-які ознаки того, що кількість залишків ПВЛЗ в їстівній частині може перевищувати значення прийнятного добового споживання (ADI) або іншого контрольного значення, необхідно встановлювати період виведення. Відповідно їстівна частина повинна включати м'язову тканину в місці ін'єкції для речовин, що вводяться внутрішньом'язово або підшкірно. Такі випадки зафіксовані для суспензій амоксициліну пролонгованої дії.

У 2005 р. Управління ветеринарної медицини Бельгії звернулись з проханням до Європейського Агентства лікарських засобів – ЕМА (на цей час ЕМЕА) для узгодження, чи належним чином для суспензії Сурамокс 15 % LA (діюча речовина амоксицилін) встановлено запропоновані періоди виведення, які складали 58 діб для великої рогатої худоби та 35 діб для свиней (ЕМЕА, 2008). Арбітражна процедура розпочалася 8 вересня 2005 року. У травні 2006 року Комітет ветеринарних лікарських засобів (СVMP), на основі наданих даних і наукового обговорення в Комітеті, прийняв консенсусний висновок, щодо призупинення дії реєстраційних посвідчень на Сурамокс 15 % LA і асоційованого з ним за назвою ПВЛЗ Стабокс 15 % LA для ВРХ і свиней. Причиною були потреба у проведенні додаткових досліджень для встановлення періоду виведення, оскільки попередньо визначений період 58 діб для ВРХ і 35 діб для свиней оцінений Комітетом як недостатній для досягнення рівня залишків, визначених у гранично допустимих межах, зазначених у Регламенті Комісії (ЄС) № 2377/90. За результатами проведених досліджень гранично допустимих концентрацій амоксициліну в м'ясі ВРХ та свиней затверджено новий період виведення для ПВЛЗ Сурамокс 15 % LA та асоційованого за назвою Стабокс 15 % LA, який становить 88 діб для ВРХ та 50 діб для свиней (ЕМЕА, 2008) (табл. 3).

Другий випадок пов'язаний із ПВЛЗ Бетамокс LA суспензія для ін'єкцій (діюча речовина амоксицилін). Так, 11 лютого 2019 року Управління ветеринарної медицини Німеччини попросило ЕМА/СVMP переглянути всі наявні дані та рекомендувати періоди виведення для молока, м'яса та субпродуктів для ВРХ та овець, а також м'яса та субпродуктів для свиней, яких лікували ПВЛЗ Бетамокс LA та його генериками (ЕМА, 2020). На основі оцінки наявних даних і наукового обговорення в Комітеті, СVMP дійшов висновку, що переваги ПВЛЗ Бетамокс LA та його генериків продовжують переважати над ризиками і рекомендував такі встановлені періоди виведення для захисту безпеки споживачів для Бетамоксу LA та генериків при внутрішньом'язовому введенні:

Велика рогата худоба:	М'ясо та субпродукти: 39 діб. Молоко: 108 годин (4,5 доби).
Вівці:	М'ясо та субпродукти: 29 діб. Молоко: Заборонено для споживання людиною
Свині:	М'ясо та субпродукти: 42 доби.

Комітет рекомендував обмеження об'єму ін'єкції в одне місце до 15 мл для ВРХ та до 4 мл для овець і свиней. За результатами обговорення і наукової оцінки Комітет рекомендував внести зміни до реєстраційних посвідчень цих ПВЛЗ. Європейська комісія ухвалила рішення 12 жовтня 2020 року (ЕМА, 2020). Обидва ПВЛЗ Сурамокс 15 % LA/Стабокс 15 % LA та Бетамокс LA є суспензіями пролонгованої дії, для ін'єкційного введення і містять однакову кількість амоксициліну. Відрізняються ці ПВЛЗ лише за деякими допоміжними речовинами. Сурамокс 15 % LA містить бензиловий спирт і стеаринову кислоту, а Бетамокс LA – бутилгідроксианізол і бутилгідрокситолуол. Інші допоміжні речовини є однаковими: пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат і алюмінію стеарат. Відрізняються ці ПВЛЗ за видами цільових тварин, для яких призначають лікарські засоби. Окрім ВРХ і свиней, Бетамокс LA застосовують і для овець. Враховуючи наведені вище чинники, які впливають на результат дослідження, можна припустити, що різниця у періодах виведення цих двох ПВЛЗ, аналогічних за складом діючих речовин і видом лікарських форм пов'язана не тільки із впливом допоміжних речовин, але й мінливістю фармакокінетичних параметрів у цільових видів тварин при дослідженні періоду виведення, вибраним діапазоном безпеки, можливо й різними домішками, присутніми у діючих та допоміжних речовинах.

Важливим чинником, який впливає на значення періоду виведення є величина введеної дози ВЛЗ тваринам. Іноді за показаннями виникає потреба у коригуванні дози. В «Аналітичному документі щодо перегляду та коригування встановленої дози ветеринарних протимікробних лікарських засобів в контексті гармонізації Короткої характеристики препарату (КХП, SPC)» (ЕМА/СVMP/849775/2017,2021) подається наближена формула для визначення періоду виведення при потребі корегування дози активно діючої речовини:

$$WP_{\text{new}} = WP_{\text{old}} + [\log_2 (F_{\text{rel}} \times D_{\text{new}}/D_{\text{old}}) \times T_{1/2} (\text{final phase})]^{\text{rounded up}}$$

де: WP – встановлений період виведення (новий або попередній, у добах або год.);

F – відносна біологічна доступність;

D – доза у мг/кг, за умови, що кратність введення ПВЛЗ не змінюється;

$T_{1/2}$  – період напіввиведення (у добах або год.), який відноситься до цих тканин, для яких визначається період виведення WP;

rounded up - заокруглення.

Результат цього рівняння значно залежить від  $T_{1/2}$ , його значення для розрахунків слід вибирати обґрунтовано. Використання середнього значення  $T_{1/2}$  з різних досліджень для конкретної тканини, що визначає WP, може призвести до недооцінки  $WP_{\text{new}}$ . Якщо період виведення для визначальної тканини при скоригованому значенні дози невідомий, тоді

приймають для оцінки найбільш тривалих з усіх специфічних періодів напіввиведення для тканин. Наведена вище формула розрахунку може бути прийнятна тільки для випадку потреби коригування дози активно діючої речовини для одного цільового виду тварин. Її не можна застосовувати для розрахунку періоду виведення при різних способах введення ВЛЗ, при використанні для інших видів цільових тварин або при використанні не у відповідності до показань зазначених у листівці-вкладці та КХП.

На тривалість періоду виведення значний вплив має величина дози, навіть при умові незмінності значення біологічної доступності. Наприклад, при подвоєнні дози у випадку лінійної кінетики період напіввиведення  $T_{1/2}$  з тканини збільшується на 2,7 діб, що очевидно спричинює збільшення тривалості встановленого періоду виведення  $WP$ .

Статистична обробка результатів також має значення для розрахунку тривалості періоду виведення. Так, при визначенні періоду виведення ВЛЗ при 95% верхньої межі достовірності і межі толерантності 95 % значення отримують величину, яка є меншою, ніж у розрахунках, проведених при значенні 95% верхньої межі достовірності і межі толерантності при 99 %. У ЄС рекомендовано визначати періоди виведення, коли верхня одностороння межа для залишку ВЛЗ є нижчою за MRL при толерантності 95 % і достовірності 95 % (ЕМА/СVMP,2022).

У таблицях 2 і 3 наведені значення періодів виведення ПВЛЗ, що містять амоксицилін, які включені у Державний реєстр ВЛЗ в Україні та Реєстр ЄС (UPD). Розміщення ПВЛЗ в таблицях 2 і 3 проведено, залежно від тривалості встановленого періоду виведення, від меншого значення до більшого.

Таблиця 2

**Значення періодів виведення для амоксициліну у пероральних ветеринарних лікарських засобах**

Період виведення (тканини, види тварин)	Найменування ПВЛЗ
1	2
М'ясо - 1 доба (кури-бройлери, індики, свині)	Біоцилін-200 ВП, Інтерхеми веркен «Де Аделаар» Есті АС, Естонія
М'ясо - 1 доба (свійська птиця), 2 доби (свині)	Аматіб®, КРКА, д.д., Ново место, Словенія Амокси Актив 697 мг/г, Dopharma Research B.V., Бельгія Амоксицилін 70% КЕЛА, КЕЛА Н.В., Бельгія Парацилін® SP, Інтервет Інтернешнл В.В., Королівство Нідерланди Саймікс А 500 мг/г порошок для використання в питній воді, Комедика БЕЛ ООД, Болгарія Хювацилін 500 мг/г, Хювефарма N.V., Бельгія
М'ясо - 1 доба (кури-бройлери, свині), 2 доби (телята)	Амоксид, Індустрія Італьяна Інтеграторі ТРЕІ С.п.А., Італія
М'ясо - 1 доба (кури-бройлери), 2 доби (свині), 4 доби (телята)	Амоксицилін 70% КЕЛА, КЕЛА Н.В., Бельгія Докамокс 80%, ЕМДОКА bv, Бельгія
М'ясо - 2 доби (свині)	Амокси тригідрат 574 мг/г, VMD, s.a., Бельгія Октацилін 800 мг, EUROVET ANIMAL HEALTH, Королівство Нідерланди
М'ясо - 4 доби (свині)	РЕМОКС 100, Індустріал Ветеринарія, С.А., Іспанія
М'ясо - 6 діб (свині), 1 доба (кури-бройлери), 5 діб (індики), 9 діб (качки)	РЕМОКС 500, Індустріал Ветеринарія, С.А., Іспанія
М'ясо - 6 діб (свині), 4 доби (кури-бройлери), 5 діб (індики), 7 діб (качки)	Амоксисіс тригідрат, «ФАРМА СІС БГ» ООД, Болгарія
М'ясо - 7 діб (свині, кури-бройлери)	Амоксикрід 60, Кріда Фарм С.Р.Л., Румунія
М'ясо - 7 діб (свині), 1 доба (птиця)	Амікс Вет А 500 мг/г водорозчинний порошок /Amix Vet A 500 mg/g water soluble powder, Симедика спол. с.р.о., Чеська Республіка
М'ясо - 7 діб (свині), 3 доби (птиця)	Амоксан-500, ТОВ «БІОТЕСТЛАБ», Україна Амоксивет 50, ТОВ «Ветсинтез», Україна



1	2
М'ясо - 7 діб (свині)	Мікроамокс, Індустрія Італьяна Інтеграторі ТРЕІ С.п.А., Італія
ЕУ м'ясо – 1 доба (курчата-бройлери)	Сурамокс/Стабокс 50% О.С.П. для птиці, Вірбак, Франція
ЕУ м'ясо – 7 діб (курчата-бройлери), 14 діб – відлучені поросята	Сурамокс 50% О.С.П., Вірбак, Франція
UA м'ясо - 10 діб (свині при розчиненні у питній воді), 14 діб (свині при додаванні у рідкий корм), 1 доба (кури-бройлери)	Сурамокс 50% О.С.П., Вірбак, Франція
М'ясо – 1 доба (кури), 5 діб (індики), 9 діб (качки)	Сурамокс/Стабокс 1000 мг, Вірбак, Франція Соламокта 697 мг/г, EUROVET ANIMAL HEALTH, Королівство Нідерланди
М'ясо (кури, гуси, качки, індики) - 8 діб	Кофамокс 20, Дофарма Франс С.А.С., Франція Кофамокс 50, Дофарма Франс С.А.С., Франція
М'ясо – 1 доба (кури), 5 діб (індики), 9 діб (качки), 2 доби (свині)	Моксапулвіс 500 мг/г, VMD N.V., Бельгія Хювамокс 800мг/г, Хювефарма, Бельгія
М'ясо – 2 доби (курчата-бройлери), 5 діб (індики), 9 діб (качки), 7 діб (свині)	Амоксилін 50, ТОВ «Бровафарма», Україна Амоксинсол 50, Ветоквінол Біовет Сп.з о.о., Польща Амоксициліну тригідрат, ПАТ «Київмедпрепарат», Україна
М'ясо – 7 діб (кури*, телята, ягнята, свині)	Амоксицилін водорозчинний порошок, Завет АД, Болгарія

*Примітка:* \* кури-бройлери і кури-несучки, застереженням для останніх є рекомендація «не застосовувати протягом 7 діб від початку яйценосності».

Як видно з таблиці 2, тривалість періоду виведення амоксициліну з пероральних лікарських форм коливається в межах 1-9 діб (птиця) і 2-14 діб (свині). Період виведення амоксициліну для телят визначений в межах 1-4 діб. Слід зауважити, що найбільш тривалий період виведення амоксициліну з м'яса качок – 9 діб. Для ПВЛЗ Кофамокс 20 і 50, який призначений для курей, індиків, гусей і качок встановлене одне значення періоду виведення, яке складає 8 діб.

Для ПВЛЗ Сурамокс 50 % О.С.П., який зареєстрований в Україні більш тривалим є період виведення амоксициліну з м'яса свиней у разі додавання його у рідкий корм, ніж при розчиненні у питній воді. Це можливо пов'язано із сповільненою абсорбцією діючої речовини при використанні корму як її носія, що впливає на значення біологічної доступності, а отже і на період виведення.

У таблиці 3 наведені дані, щодо періодів виведення амоксициліну із суспензій для ін'єкцій та суспензій пролонгованої дії для ін'єкцій.

За даними, наведеними у таблиці 3, зафіксовані значення періоду виведення амоксициліну з молока для суспензій для парентерального введення в межах 2,5-9 діб. Період виведення 9 діб рекомендований для ПВЛЗ пролонгованої дії Амоксициліну 15 % ін'єкційний L.A. та Кламоксилу L.A. Проте слід зауважити, що для ПВЛЗ Сурамокс 15 % LA це значення становить 2,5 доби, а для Амоксициліну Біовета 15 % LA, Бімоксилу LA/Vimoxyl LA, Біоциліну-150 LA, які також є суспензіями пролонгованої дії – 3 доби.

Період виведення амоксициліну з м'яса свиней коливається в межах від 8 до 50 діб, з м'яса ВРХ – від 14 до 88 діб та м'яса овець – від 14 до 50 діб. Очевидно, що більшою є тривалість періоду виведення з суспензій пролонгованої дії, які вводять внутрішньом'язово та/або підшкірно. Метаболізм амоксициліну при підшкірному введенні відбувається повільно, що впливає на значення періоду виведення.

## Значення періодів виведення для амоксициліну в ін'єкційних ветеринарних лікарських засобах

Період виведення (тканини, види тварин)	Найменування ПВЛЗ
М'ясо - 14 діб (велика рогата худоба), 14 діб (вівці), 21 доба (свині); молоко - 72 год.(3 доби)	Амоксикрид ретард 15% ін'єкційний, суспензія для ін'єкцій, Кріда Фарм С.Р.Л., Румунія
М'ясо - 14 діб (велика рогата худоба, вівці, свині); молоко – 60 год.	Амоксол Ретард, суспензія пролонгованої дії для ін'єкцій, СІВА ЛАБОРАТОРІЇ, С.А.У., Іспанія
М'ясо - 14 діб (велика рогата худоба, телята, свині); молоко – 4 доби	Амоксицилін 20% Л.А., суспензія для ін'єкцій, Альфасан Інтернешнл В.В., Королівство Нідерланди
М'ясо - 15 діб (велика рогата худоба), 42 доби (свині); молоко - 3 доби	Амоксицилін Біовета 15% ЛА, суспензія пролонгованої дії для ін'єкцій, Біовета, а.с., Чеська Республіка
М'ясо - 16 діб (велика рогата худоба, вівці, кози), 20 діб (свині); молоко - 3 доби	Амоксан преміум, суспензія для ін'єкцій, ТОВ «БІОТЕСТЛАБ», Україна; Амоксацилін П.Д., суспензія пролонгованої дії для ін'єкцій, ТОВ «БРОВАФАРМА», Україна
М'ясо - 18 діб (велика рогата худоба), 8 діб (свині); молоко - 3 доби	Амоксивет 15% П.Д., суспензія пролонгованої дії для ін'єкцій, ТОВ «Ветсинтез», Україна; Амоксицилін 15% Л.А., суспензія пролонгованої дії для ін'єкцій, Індустріал Ветерінарія, С.А., Іспанія
М'ясо - 18 діб (велика рогата худоба), 16 діб (вівці), 20 діб (свині); молоко - 72 год.(3 доби)	Бімоксил ЛА /Bimoxyl LA, суспензія пролонгованої дії для ін'єкцій, Бімеда Кемікалс Експорт, (Підрозділ Кросс Ветфарм Груп Лтд.), Ірландія
М'ясо - 18 діб (велика рогата худоба), 20 діб (свині); молоко - 3 доби	Цитрамокс Л.А. 150 мг/г, суспензія для ін'єкцій для ВРХ і свиней, Vet-Agro Sp. z o.o.,
М'ясо - 28 діб (велика рогата худоба, вівці, свині); молоко – 3 доби	Вейкс ил ЛА 200, суспензія пролонгованої дії для ін'єкцій, Вейкс-Фарма ГмбХ, Німеччина
М'ясо - 21 доба (велика рогата худоба, свині); молоко - 3 доби	Біоцилін-150 ЛА, суспензія пролонгованої дії для ін'єкцій, Інтерхеми веркен «Де Аделаар» Есті АС, Естонія
М'ясо (велика рогата худоба) - 46 діб; молоко - 4 доби	Кофамокс 15 Л.А., суспензія пролонгованої дії для ін'єкцій, Дофарма Франс С.А.С., Франція
М'ясо - 24 доби (велика рогата худоба), 16 – діб (свині, вівці); молоко - 4 доби (велика рогата худоба, вівці)	Дуфамокс БГ 15% Л.А., суспензія пролонгованої дії для ін'єкцій, «ДОНЕВ» ЕООД, Болгарія
М'ясо - 49 діб (велика рогата худоба, вівці), 33 доби (свині); молоко – 9 діб	Амоксицилін 15% ін'єкційний Л.А., суспензія пролонгованої дії для ін'єкцій, Дофарма Б.В., Нідерланди; Кламоксил ЛА, суспензія пролонгованої дії для ін'єкцій, Зоетіс Інк., США
М'ясо - 50 діб (велика рогата худоба, вівці), 25 діб (свині); молоко - 96 год. (4 доби)	АМОКСОІЛ РЕТАРД, суспензія для ін'єкцій, Лабораторіос СІВА, ес.ей.ю., Іспанія
М'ясо (свині) - 53 доби	АМОКСИКЕЛ 15%, суспензія для ін'єкцій, КЕЛА Н.В., Бельгія
М'ясо – 39 діб (велика рогата худоба), 29 діб (вівці), 42 доби (свині); молоко - 108 год.(4,5 доби)	Бетамокс/Тримокс 15% ЛА, суспензія пролонгованої дії для ін'єкцій, Норбрук, Північна Ірландія
М'ясо – 42 доби (велика рогата худоба); молоко – 60 год.	Синуклав/Клавобай суспензія пролонгованої дії для ін'єкцій, Норбрук, Північна Ірландія
М'ясо - 42 доби (велика рогата худоба), свині – 31 доба; молоко – 60 год.	Сінулокс RTU, Зоетіс Бельгія SA, Бельгія
М'ясо - 88 діб (велика рогата худоба), 50 діб (свині); молоко – 2,5 доби	Сурамокс/Стабокс 15% ЛА, суспензія пролонгованої дії для ін'єкцій, ВІРБАК, Франція

Компетентні органи держав-членів ЄС приймають рішення щодо встановлення періоду вивільнення, керуючись науково-обґрунтованими даними з урахуванням вище зазначених чинників впливу. При аналізі КХП ПВЛЗ Ветримоксин 50 % порошок для перорального застосування та Ветримоксин ПД, суспензії пролонгованої дії для ін'єкцій, фірми Сева Санте Анімаль, Франція, які авторизовані в різних країнах ЄС та в Україні виявлені відмінності у значеннях тривалості періодів виведення для цільових видів тварин як з пероральної, так і з ін'єкційної лікарської форми (табл. 4). Зазначені також відмінності у визначенні цільових видів тварин. Зокрема, можуть бути диференційовані цільові види тварин – кури-бройлери, індики, телята, але й вказані узагальнені види, наприклад – птиця, велика рогата худоба.

Таблиця 4

**Значення періодів виведення для Ветримоксину 50 % та Ветримоксину ПД у протимікробних ветеринарних лікарських засобах**

Період виведення (тканини, види тварин)	Країна, в якій зареєстрований ПВЛЗ
<b>Ветримоксин 50%, порошок для перорального застосування, Сева Санте Анімаль, Франція</b>	
М'ясо – 2 доби (телята, свині, птиця)	Франція
М'ясо – 1 доба (телята), 7 діб (свині), 3 доби (курчата-бройлери)	Україна, Латвія, Литва, Словаччина
М'ясо – 1 доба (телята), 7 діб (свині), 2 доби (птиця), 3 доби (індики)	Польща
М'ясо - 2 доби (телята), 9 діб (свині), 3 доби (курчата)	Чеська Республіка
М'ясо - 2 доби (телята), 13 діб (свині), 3 доби (курчата)	Угорщина
ЄУ м'ясо - 2 доби (телята), 10 діб (свині), 6 діб (птиця)	Іспанія
<b>Ветримоксин П.Д., суспензія пролонгованої дії для ін'єкцій, Сева Санте Анімаль, Франція</b>	
М'ясо - 14 діб (велика рогата худоба), 16 діб (свині); молоко – 3 доби	Португалія, Латвія
М'ясо - 14 діб (велика рогата худоба), 12 діб (свині), 10 діб (вівці, кози); молоко – 3 доби (велика рогата худоба), 2 доби (вівці, кози)	Румунія
М'ясо - 14 діб (велика рогата худоба, вівці), 12 діб (свині); молоко – 3 доби	Естонія, Латвія, Угорщина
М'ясо - 16 діб (велика рогата худоба), 20 діб (свині); молоко – 3 доби	Словаччина, Чеська Республіка
М'ясо - 16 діб (велика рогата худоба, свині); молоко – 3 доби	Польща
М'ясо - 16 діб (велика рогата худоба), 24 діб (свині); <i>рекомендація ЕМА, 2019</i> молоко – 3 доби	Бельгія, Франція
М'ясо - 18 діб (велика рогата худоба), 8 діб (свині); молоко - 3 доби	Болгарія
М'ясо - 18 діб (велика рогата худоба), 20 діб (свині); молоко - 3 доби	Данія, Іспанія, Ісландія, Королівство Нідерланди, Німеччина, Швеція

Дослідження з уточнення періоду виведення для ПВЛЗ Ветримоксин П.Д., суспензія пролонгованої дії для ін'єкцій, які проведені за ініціативою ЕМА, виявили необхідність продовження його для м'яса свиней до 24 діб (попередньо встановлений період 8 діб), але скорочення на дві доби для м'яса ВРХ до 16 діб (попередньо 18 діб). Ця інформація за рекомендацією ЕМА була внесена в КХП та листівку-вкладку власником реєстраційного посвідчення на ПВЛЗ у липні 2020 р, а в Україні Ветримоксин П.Д., суспензія пролонгованої

дії для ін'єкцій був перереєстрований раніше, у травні 2020 р. і на даний час ці документи не оновлювались.

Для ін'єкційних лікарських форм потрібно враховувати спосіб введення: внутрішньом'язово (в/м) чи підшкірно (п/шк), оскільки це впливає на значення часу досягнення  $C_{max}$ , біодоступності діючої речовини, що важливо для визначення періоду виведення.

Значний вплив на тривалість періоду виведення має кількість його у тканинах у місці ін'єкції. Для цього встановлюють гостру контрольну дозу (Acute Reference Dose - (ARfD)). Якщо ця доза невідома, тоді керуються іншими прийнятими величинами. У цих випадках необхідно запропонувати та обґрунтувати іншу контрольну межу, а також можна трансформувати MRL для м'язів або жиру (відповідно до виду тварини або відповідної діючої речовини), застосовуючи коефіцієнт 10 або більше в межах відповідної контрольної межі.

Якщо ВЛЗ вводиться парентерально: внутрішньом'язово (в/м) або підшкірно (п/шк), період виведення з м'язової тканини буде замінено періодом виведення тканин у місці ін'єкції, що зазначено у рекомендаціях Всесвітньої організації здоров'я тварин з визначення періоду виведення залишків з харчових продуктів (WOAH,2013).

Однак у випадку ВЛЗ, що вводяться п/шк або в/м невеликі відмінності в складі можуть виявляти вплив на вивільнення діючих речовин з місця ін'єкції, про що вказуватиме їх концентрація у крові при стандартних дослідженнях біоеквівалентності. Якщо в результаті дослідження виявиться, що вивільнення в місці ін'єкції відбувається повільніше, що спричинює триваліший період виведення, ніж встановлено для референтного ВЛЗ, цей більший період виведення слід вважати встановленим періодом виведення для досліджуваного ВЛЗ. Якщо результати дослідження засвідчать, що вивільнення в місці ін'єкції відбувається швидше, ніж встановлено для референтного ВЛЗ, тоді період виведення для ВЛЗ генерика приймається як період виведення, який встановлений для референтного ВЛЗ, оскільки невідомий період виведення з інших тканин, призначених для споживання при використанні ВЛЗ генерика. Для «гібридних» ВЛЗ, які відрізняються за цільовим видом тварин та/або способом введення, інформація про вивільнення залишків у тканинах є необхідною.

Окрім зазначених вище чинників, на тривалість періоду виведення мають вплив інші фактори, серед яких можна виділити:

**Захворювання:** ниркова і печінкова недостатність продовжують тривалість періоду вивільнення.

**Лікарські засоби:** фармакокінетичні характеристики одночасно введених ВЛЗ мають важливий вплив на тривалість періоду виведення. Попереднє або сумісне з іншими застосування ВЛЗ впливає на тривалість періоду виведення, особливо якщо ці засоби вивільняються одним і тим же елімінаційним шляхом.

**Частота застосування ВЛЗ:** якщо після застосування ВЛЗ минув нетривалий період і була потреба повторного лікування, то період виведення ВЛЗ може бути тривалішим за рахунок акумуляції активно діючих речовин в організмі.

**Підкислення питної води:** введення кислот до питної води з метою підвищення розчинності активно діючих речовин може продовжувати тривалість виведення їх з організму. Особливо це стосується ВЛЗ, до складу яких входить цитратна (лимонна) або інша кислота.

**Забруднення питної води в системі поїлок:** якщо процес лікування закінчений, але вода, яка поступає для напування тварин містить залишки ВЛЗ, який знову потраплятиме в їх організм, період виведення буде тривалішим.

Також продовжує період виведення кислота (напр. аскорбінова), яку дають до питної води після попереднього використання ВЛЗ, навіть при закінченні лікування або у випадку неналежного промивання системи подачі води до поїлок.

**Використання ВЛЗ не за призначенням або каскадне призначення:** якщо ВЛЗ застосовується не у відповідності до призначень вказаних у КХП та листівці-вкладці (напр. при інших показаннях до застосування або іншим цільовим видам тварин) тоді потрібно проводити дослідження періоду виведення за фармакокінетичними характеристиками ВЛЗ.

Підсумовуючи викладений вище матеріал можна стверджувати, що період вивільнення не може бути фіксованою величиною, яка поширюється на ВЛЗ-аналоги, які містять однакову концентрацію діючої речовини в однаковій лікарській формі і призначаються навіть для тих самих цільових видів тварин.

## ВИСНОВКИ

1. За результатами аналізу Реєстрів України та держав-членів ЄС наведені приклади протимікробних ветеринарних лікарських засобів для перорального та ін'єкційного введення, що містять амоксицилін, які відрізняються тривалістю періоду виведення з тканин, призначених для виробництва продуктів харчування. Встановлені чинники, які впливають на значення періоду виведення і пов'язані із фармакокінетичними параметрами ветеринарних лікарських засобів, біодоступністю, способом введення, відмінностями у допоміжних речовинах, методами статистичної обробки результатів досліджень.

2. За повідомленнями ЕМА на прикладі амоксициліну слід прийняти до уваги, що значення періоду виведення може не відповідати встановленим вимогам безпеки цього критерію і його потрібно визначати експериментально навіть після встановленого значення для референтного ветеринарного лікарського засобу, оскільки період виведення залишків залежить від багатьох чинників фізіологічного, клінічного, фармацевтичного, аналітичного характеру і є предметом моніторингу в системі ветеринарного фармакологічного нагляду.

3. Згідно з актуалізацією досє, власникам реєстраційних посвідчень потрібно гармонізувати тривалість періоду виведення для ветеринарних лікарських засобів генериків відповідно до значень, які прийняті для референтних ветеринарних лікарських засобів з урахуванням наукових рекомендацій ЕМА та результатів проведених досліджень.

**Перспективи досліджень.** Проведення інформаційної роботи серед лікарів та спеціалістів ветеринарної медицини, виробників і дистриб'юторів ветеринарних лікарських засобів з метою підвищення їх обізнаності щодо впливу різних чинників на значення періоду виведення залишків діючих речовин з організму тварин.

## References

Agersø, H., Friis, C. & Nielsen J. P. (1998). Penetration of amoxycillin to the respiratory tract tissues and secretions in *Actinobacillus pleuropneumoniae* infected pigs. *Research in Veterinary Science*, 64, 251–257. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(98\)90134-5](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(98)90134-5).

Burch, D. & Sperling D. (2018). Amoxicillin – current use in swine medicine// *J. Vet. Pharmacology and Therapeutics* 41(3) 356-368. – Available from: <https://doi.org/10.1111/jvp.12482>

Commission Regulation (EU) No 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin (Text with EEA relevance). – Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32010R0037>

Council Regulation (EEC) No 2377/90 of 26 June 1990 laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. – Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A31990R2377>

EMA (2008). Follow-up opinion following an article 351 referral for Suramox 15 % LA and its associated name Stabox 15 % LA EMA/344321/2008. – Available from:

[//www.ema.europa.eu/en/documents/referral/follow-opinion-following-article-35-referral-suramox-15-la-its-associated-name-stabox-15-la\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/follow-opinion-following-article-35-referral-suramox-15-la-its-associated-name-stabox-15-la_en.pdf)

EMA (2008). Suramox 15 % LA and its associated name Stabox 15 % LA Annex III Summary of product characteristics, labelling and package leaflet. – Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/suramox-15-la-its-associated-name-stabox-15-la-article-35-referral-annex-i-ii-iii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/suramox-15-la-its-associated-name-stabox-15-la-article-35-referral-annex-i-ii-iii_en.pdf)

EMA (2019). EMA/CVMP/CHMP. Categorisation of antibiotics in the European Union. European Medicines Agency [EMA]/Committee for Medicinal Products for Veterinary Use [CVMP]/Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]. Amsterdam: – Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/categorisation-antibiotics-used-animals-promotes-responsible-use-protect-public-animal-health\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/categorisation-antibiotics-used-animals-promotes-responsible-use-protect-public-animal-health_en.pdf)

EMA (2020). Questions and answers on the review of withdrawal periods for Betamox LA 150 mg/ml suspension for injection and associated names, and generic products thereof Outcome of a procedure under Article 35 of Directive 2001/82/EC (EMA/V/A/132) EMA/502239/2020. – Available from: [/www.ema.europa.eu/en/documents/referral/betamox-la-generics-article-35-referral-questions-answers-review-withdrawal-periods-betamox-la-150/ml-suspension-injection-associated-names-generic-products-thereof\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/betamox-la-generics-article-35-referral-questions-answers-review-withdrawal-periods-betamox-la-150/ml-suspension-injection-associated-names-generic-products-thereof_en.pdf)

EMA (2020) Annex I List of the names, pharmaceutical form, strength of the veterinary medicinal products, animal species, route of administration, marketing authorisation holders in the Member States. – Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/betamox-la-article-35-referral-annex-i-iii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/betamox-la-article-35-referral-annex-i-iii_en.pdf)

EMA (2021). Reflection paper on dose review and adjustment of established veterinary antibiotics in the context of SPC harmonization. EMA/CVMP/849775/2017,2021 – Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-dose-review-adjustment-established-veterinary-antibiotics-context-spc-harmonisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-dose-review-adjustment-established-veterinary-antibiotics-context-spc-harmonisation_en.pdf)

EMA/CVMP (2022). Guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues EMA/CVMP/SWP/735325/2012 Rev.2\* – Available from: [/https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-guideline-determination-withdrawal-periods-edible-tissues-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-guideline-determination-withdrawal-periods-edible-tissues-revision-2_en.pdf)

Godoy, C., Castells, G. Marti, G., Capece, B.P.S., F. Perez, H. Colom, & C. Cristofol (2010). Influence of a pig respiratory disease on the pharmacokinetic behaviour of amoxicillin after oral ad libitum administration in medicated feed. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34, 265–276.

Jensen, G.M., Lykkesfeldt, J., Fryendahl, K., Møller, K. & Svendsen, O. (2006). Pharmacokinetics of amoxicillin administered in drinking water to recently weaned 3 to 4-week-old pigs with diarrhea experimentally induced by *Escherichia coli* O149: F4. *American Journal of Veterinary research*, 67, 648–653. – Available from: <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.4.648>.

Pro zatverdzhennya pokaznykiv bezpechnosti harchovyh produktiv “Maxymalni mezhi (rivni) zalyshkiv diyuchykh rehovyn veterynarnykh preparative u harchjvyh produktah tvarynnoho pohodzhennya”. Nakaz Ministerstva ohorony zdorovya Ukrainy N 2646 23.12.2019. – Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0042-20#Text> [in Ukrainian].

Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC. – Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>

Reyns, T., S. de Boever, P. de Backer, & Croubels S. (2008). Tissue depletion of amoxicillin and its major metabolites in pigs: Influence of the administration route and the simultaneous dosage of clavulanic acid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, 448–454. – Available from: <https://doi.org/10.1021/jf072398p>

Schefferlie, G. & Hekman P. (2009). The size of the safety span for pre-slaughter withdrawal periods; *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* Volume 32, Issue Supplement s1, 17 JUL 2009. – Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/13652885/2009/32/s1>

VICH GL 48 (2015). Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues VICH GL 48(R) (MRK) - February 2015. – Available from: <https://vichsec.org/en/guidelines/pharmaceuticals/pharma-safety/metabolism-and-residue-kinetics.html>

VICH GL 49 (2015). Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Validation of analytical methods used in residue depletion studies VICH GL 49 (R) (MRK) - January 2015. – Available from: <https://vichsec.org/en/guidelines/pharmaceuticals/pharma-safety/metabolism-and-residue-kinetics.html>

WOAH (OIE) (2013). Guideline for the estimation of the withdrawal period in edible tissues, 2013 – Available from: <https://rr-americas.woah.org/wp-content/uploads/2019/10/guideline-for-the-estimation-of-the-withdrawal-period-in-edible-tissues.pdf>

Zakon Ukrainy “Pro veterynarnu medycynu” vid 04.02.2021. – Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1206-20#Text> [in Ukrainian].