

D. Siguranța administrării unei supradoze – la pisică

Rezumat:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. a fost testat pe durata administrării pe cale orală a unei singure doze de zece ori mai mare decât doza recomandată de vaccin la 10 pisici. Pe durata unei perioade de 180 de zile de la administrare, nu au apărut simptome de rabie la pisicile supuse testelor. După încheierea perioadei de monitorizare, toate animalele testate au fost sacrificate, iar prezența virusului rabic în creierul pisicilor a fost testată prin intermediul metodelor de laborator. Diagnosticarea post mortem nu a stabilit prezența rabiei la niciunul din cazuri.

Expunere:

Vulpea roșie (*Vulpes vulpes*) este una dintre speciile țintă pentru administrarea vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet.. S-a demonstrat că vulpile fac parte din categoria animalelor predispuse la rabie. Doza infecțioasă a virusului rabic este de câteva ori mai scăzută la vulpi decât la alte specii de animale cu sânge cald sau păsări.

Pe durata administrării propuse a vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet. – adică cu răspândire în condiții de libertate – (atât prin administrare manuală cât și pe care aeriană), se poate întâmpla ca (s-au raportat cazuri) un animal, altul decât animalul țintă (adică vulpea roșie sau câinele-enot), să consume momeala care conține virusul rabic, tulpina SAD-Bern pentru vaccinare.

În afară de câini, din categoria animalelor care găsesc și consumă des momeala amplasată, fac parte și pisicile domestice. Acest lucru se datorează faptului că substanța din momeală, care conține la rândul ei făină de pește, atrage pisicile (dar și vulpile). Mai mult, acest lucru este cauzat și de stilul de viață al pisicilor, pentru că multe pisici, și în special cele care trăiesc în zonele rurale, se îndepărtează destul de mult de casă, căutând diversitate în materie de hrană. Contactul pisicilor cu momeala nu poate fi evitat total, nici în cazul în care campania de vaccinare este anunțată de presa locală. Este foarte important ca apariția rabiei la pisici (infectarea pisicilor prin momeală) să fie evitată, pentru că pisicile se întorc acasă și, de obicei, intră în contact cu oamenii.

Administrarea unei cantități de zece ori mai mare decât doza de vaccinare recomandată la 10 pisici, monitorizarea pe o perioadă de timp de 180 de zile, precum și examinarea post mortem reprezintă metode demonstrative și precise de excludere a apariției rabiei la pisici după consumul momelei care conține vaccinul „LYSVULPEN por. ad us. vet.”. Condițiile experimentale extreme au confirmat integral apatogenitatea virusului SAD-Bern pentru pisici.

Concluzie:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. este inofensiv pentru pisici și dacă se administrează oral o doză de zece ori mai mare decât doza recomandată. Rezultatele au fost obținute pe baza monitorizării clinice de după administrarea vaccinului și pe baza examinării „post mortem” din laborator, de după finalizarea testului.

Lista animalelor supuse testului inofensiv de administrare
a unei singure supradoze și caracteristicile acestora
(categorie – pisică)

Nr. ord. animal	Nr. ident. animal	Caracteristicile animalului			Observații
		vârstă	sex	stare de sănătate	
1	K1	3 luni	♂	bună	
2	K2	3 luni	♀	bună	
3	K3	3 luni	♂	bună	o pisică oarbă de ochiul drept
4	K4	3,5 luni	♂	bună	
5	K5	3,5 luni	♂	bună	
6	K6	3,5 luni	♂	bună	
7	K7	4 luni	♀	bună	
8	K8	4 luni	♀	bună	
9	K9	5 luni	♀	bună	
10	K10	6 luni	♀	bună	

Procedura de testare

a) Descrierea metodelor aplicate:

- a1) **Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale** – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (acordând o atenție deosebită înregistrării simptomelor clinice asociate cu rabia)
- a2) **Diagnosticarea „post mortem” a rabiei**
 - imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)
 - test biologic pe șoareci (Koprowski, 1973)

b) Descrierea instrumentelor folosite:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi de 0.1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37 °C și 5% CO₂ – produs marca Hereus
- frigider Calex 250 l (temperatură 2 - 8°C)
- seringă prevăzută cu prelungitor de cauciuc, concepută pentru introducerea vaccinului în cavitatea bucală

c) Descrierea materialelor folosite:

- caiet pentru notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., seria 34 06 – cu titrul TCID₅₀ = 10^{6.1}/ ml (în scopul verificării, virusul a fost concentrat în doza TCID₅₀ = 10^{9.0}/ ml)
- conjugat antirabic și conjugat negativ, produs de Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale testate:

- d1) **Specie** – pisică
- d2) **Gen sau rasă** – Pisică domestică europeană cu blana scurtă, animale crescute în scop comercial (dar nu și animale lipsite de agenți patogeni specifici sau anticorpi specifici)
- d3) **Categorie animal** – pui de pisică cu o vârstă cuprinsă între 3 – 6 luni, nevaccinați împotriva niciunei boli infecțioase care afectează felinele, deparazitați intern.
- d4) **Origine** – Biotest Konárovice (pisicile au fost achiziționate de la furnizori de rase acreditate)
- d5) **Identificare** – tatuaj pe ureche
- d6) **Număr de animale** – 10
- d7) **Condițiile în care animalele au fost ținute** – pisicile au fost ținute câte 5 în boxe. Pisicile de același sex au fost întotdeauna ținute în aceeași boxă. Boxa era împărțită într-o construcție interioară, compusă din porțiuni mai ridicate care serveau ca spații de repaus pentru pisici, și zona exterioară. Zona interioară era cimentată și pavată, iar zona exterioară era reprezentată de o porțiune acoperită cu nisip. Zona exterioară a fost de asemenea prevăzută cu construcții de lemn neprelucrat pentru ca animalele să-și poată ascuții dinții și să se poată căța. Zona integrală (adică platforma construcției interioare plus zona adiacentă) avea o mărime de 4 metri pătrați pentru cinci pisici. Animalele au fost supuse testării după ce au fost deparazitate intern, în prealabil, cu un preparat acreditat pe teritoriul Republicii Cehe, administrat în doza recomandată și după expirarea perioadei de carantină, pe durata căreia animalele nu au prezentat deviații de la starea standard de sănătate.
- d8) **Hrănirea animalelor** – pisicile au fost hrănite cu un amestec furajer granulat, fabricat de un producător comercial, și acreditat pe teritoriul Republicii Cehe. Dozele de amestec furajer granulat au fost determinate pe baza recomandării producătorului în funcție de greutatea pisicilor. Pisicile au fost hrănite de două ori pe zi, la ora 08:00 și respectiv ora 14:00. Pisicile au putut bea apă după poftă. Atât hrana cât și apa au fost servite în boluri inoxidabile.

d9) **Numele proprietarului animalelor** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d10) **Denumirea institutului care realizează testele** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de administrare, calea de administrare, planul de administrare, planul de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale

Doză de administrare – o cantitate de 10 doze de administrare

Cale de administrare – orală (se administrează cu ajutorul unei seringi prevăzute cu prelungitor de cauciuc, conceput pentru introducerea vaccinului în cavitatea bucală în doze de 1,8 ml)

Plan de administrare – o singură vaccinare a unei doze de zece ori mai mare decât doza recomandată.

Monitorizarea reacțiilor generale – pisicile supuse testelor au fost monitorizate pe durata unei perioade de 180 de zile. După această perioadă, pisicile au fost sacrificate fără suferință.

Diagnosticarea „post mortem” a prezenței rabiei, în laborator – diagnosticarea prezenței rabiei în creierul pisicilor sacrificate s-a realizat folosind metoda fluorescenței directe (Dean and Abelseth, 1973) și testul biologic pe șoareci (Koprowski, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea examinatorului:

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.

Data nașterii: 26 noiembrie, 1953

Educație: 1969 – 1973: Colegiul agricol și de industrie – specializare: medicină veterinară, în Kroměříž

1973 – 1979: Universitatea de medicină veterinară din Brno

1 Aprilie, 1979: Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané, începerea activității

1979 – 1980: Stagiul militar la Serviciul Veterinar al Poliției de Frontieră

1980 – 1987: Inspector inginerie independent al departamentului de control și management al calității

1985 – 1990: lucrare de diplomă – obiect de studiu: disciplina științifică epizotologie și zooigienă.

1987 – 1995: Șeful Departamentului de control și management al calității:

din 1 februarie, 1995: Director de producție al Bioveta, s.r.o.

din 1 ianuarie, 1998 – prezent: Director de producție și al departamentului de dezvoltare a biopreparatelor și produselor farmaceutice veterinare

Membrul al următoarelor organizații de specialitate:

Societatea cehoslovacă de microbiologie – din 1980

Societatea științifică cehoslovacă în domeniul micologiei – din 1980

Societatea cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Autor sau co-autor - 101 publicații profesionale.

Autor certificate:

Autor sau co-autor - 15 brevete și 5 modele de utilitate.

Rapoarte finale:

Autor sau co-autor - 9 rapoarte finale referitoare la preparatele intrate în folosință.

Specializare profesională: imunologie, virologie

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.

Tabel nr. 6 Siguranța administrării unei supradoze – la pisică

Nr. ord.	Nr. ident. animal	Serie vaccin	Data administrării	Evaluare clinică						Examinare în laborator		Obs.
				1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	fluorescență directă	test biologic	
1	K1	34 06	11.8.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
2	K2	34 06	11.8.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
3	K3	34 06	11.8.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
4	K4	34 06	11.8.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
5	K5	34 06	11.8.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
6	K6	34 06	11.8.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
7	K7	34 06	11.8.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
8	K8	34 06	11.8.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
9	K9	34 06	11.8.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
10	K10	34 06	11.8.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	

E. Siguranța administrării unei supradoze – la lup (Canis lupus)

Rezumat:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. a fost testat pe durata administrării pe cale orală a unei singure doze de zece ori mai mare decât doza recomandată de vaccin la 10 lupi (Canis lupus). Pe durata unei perioade de 180 de zile de la administrare, nu au apărut simptome de rabie la lupii supuși testelor. După încheierea perioadei de monitorizare, toate animalele testate au fost sacrificate, iar prezența virusului rabic în creierul lupilor a fost testată prin intermediul metodelor de laborator. Diagnosticarea post mortem nu a stabilit prezența la niciunul din cazuri.

Expunere:

Lupul (Canis lupus) poate fi una din speciile țintă pentru administrarea vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet.. S-a demonstrat că lupii fac parte din categoria animalelor predispuse la rabie. Doza infecțioasă a virusului rabic este de câteva ori mai scăzută la lupi decât la alte specii de animale cu sânge cald sau păsări. Perioada de 180 de zile destinată monitorizării este suficient de lungă pentru a lăsa timp simptomelor clinice de rabie să apară la lupi. Metodele de laborator aplicate pentru diagnosticarea „post mortem” a rabiei la lupi reprezintă metode demonstrative și precise de detectare a rabiei la animale, după finalizarea testului.

Concluzie:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. este inofensiv pentru lupi (Canis lupus) și dacă se administrează oral o doză de zece ori mai mare decât doza recomandată. Rezultatele au fost obținute pe baza monitorizării clinice de după administrarea vaccinului și pe baza examinării „post mortem” din laborator, de după finalizarea testului.

Lista animalelor supuse testului inofensiv de administrare
a unei singure supradoze și caracteristicile acestora
(categorie – lup (Canis lupus))

Nr. ord. animal	Nr. ident. animal	Caracteristicile animalului			Observații
		vârstă	sex	stare de sănătate	
1	W41	3,5 luni	♂	bună	
2	W42	3,5 luni	♂	bună	foarte agresiv
3	W43	3,5 luni	♂	bună	
4	W44	4 luni	♀	bună	
5	W45	4 luni	♀	bună	
6	W46	3 luni	♀	bună	
7	W47	3 luni	♀	bună	
8	W48	3 luni	♂	bună	foarte agresiv
9	W49	3 luni	♀	bună	foarte agresiv
10	W50	3,5 luni	♂	bună	

Procedura de testare

a) Descrierea metodelor aplicate:

- a1) Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale** – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (acordând o atenție deosebită înregistrării simptomelor clinice asociate cu rabia)
- a2) Diagnosticarea „post mortem” a rabiei**
 - imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)
 - test biologic pe șoareci (Koprowski, 1973)

b) Descrierea instrumentelor folosite:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi de 0.1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37 °C și 5% CO₂ – produs marca Hereus
- frigider Calex 250 l (temperatură 2 - 8°C)

c) Descrierea materialelor folosite:

- caiet pentru notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., seria 34 06 – cu titrul TCID₅₀ = 10^{7.1}/ ml (în scopul verificării, virusul a fost concentrat în doza TCID₅₀ = 10^{9.0}/ ml)
- conjugat antirabic și conjugat negativ, produs de Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale testate:

- d1) **Specie** – lup
- d2) **Gen sau rasă** – lup (Canis lupus)
- d3) **Categorie animal** – lupi tineri cu o vârstă cuprinsă între 3,5 – 4 luni
- d4) **Origine** – animalele au provenit de pe teritoriul Republicii Cehe (grădini zoologice, etc.)
- d5) **Identificare** – tatuaj pe ureche
- d6) **Număr de animale** – 10
- d7) **Condițiile în care animalele au fost ținute** – lupii au fost ținuți câte 5 în boxe. Boxa era împărțită într-o construcție interioară, prevăzută cu spații de repaus pentru lupi, și zona exterioară. Zona interioară era cimentată, iar zona exterioară era reprezentată de o porțiune acoperită cu nisip. Zona integrală (adică platforma construcției interioare plus zona adiacentă) avea o mărime de 10 metri pătrați pentru cinci lupi.
- d8) **Hrănirea animalelor** – lupii au fost hrăniți cu un amestec furajer granulat pentru câini, fabricat de un producător comercial, și acreditat pe teritoriul Republicii Cehe, dar și cu resturi de carne fiartă și intestine selectate din abatoare autorizate sanitar. Dozele de amestec furajer granulat au fost determinate pe baza recomandării producătorului în funcție de greutatea lupilor. Lupii au fost hrăniți o dată pe zi, la ora 14:00. Lupii au putut bea apă după poftă.
- d9) **Numele proprietarului animalelor** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané
- d10) **Denumirea institutului care realizează testele** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de administrare, calea de administrare, planul de administrare, planul de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale

Doză de administrare – o cantitate de 10 doze de administrare

Cale de administrare – orală (consum natural); dovada consumului a constat în blisterele de plastic-aluminiu găsite sparte.

Plan de administrare – o singură vaccinare cu o doză de zece ori mai mare decât doza de administrare recomandată.

Monitorizarea reacțiilor generale – lupii supuși testelor au fost monitorizați zilnic pe durata unei perioade de 180 de zile. După această perioadă, lupii au fost sacrificați fără suferință.

Diagnosticarea „post mortem” a prezenței rabiei, în laborator – diagnosticarea prezenței rabiei în creierul lupilor sacrificați s-a realizat folosind metoda fluorescenței directe (Dean and Abelseth, 1973) și testul biologic pe șoareci (Koprowski, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea examinatorului:

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.

Data nașterii: 26 noiembrie, 1953

Educație: 1969 – 1973: Colegiul agricol și de industrie – specializare: medicină veterinară, în Kroměříž

1973 – 1979: Universitatea de medicină veterinară din Brno

1 Aprilie, 1979: Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané, începerea activității

1979 – 1980: Stagiul militar la Serviciul Veterinar al Poliției de Frontieră

1980 – 1987: Inspector inginerie independent al departamentului de control și management al calității

1985 – 1990: lucrare de diplomă – obiect de studiu: disciplina științifică epizotologie și zooigienă.

1987 – 1995: Șeful Departamentului de control și management al calității:

din 1 februarie, 1995: Director de producție al Bioveta, s.r.o.

din 1 ianuarie, 1998 – prezent: Director de producție și al departamentului de dezvoltare a biopreparatelor și produselor farmaceutice veterinare

Membrul al următoarelor organizații de specialitate:

Societatea cehoslovacă de microbiologie – din 1980

Societatea științifică cehoslovacă în domeniul micologiei – din 1980

Societatea cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Autor sau co-autor - 101 publicații profesionale.

Autor certificate:

Autor sau co-autor - 15 brevete și 5 modele de utilitate.

Rapoarte finale:

Autor sau co-autor - 9 rapoarte finale referitoare la preparatele intrate în folosință.

Specializare profesională: imunologie, virologie

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.



BIOVETA, a. s., Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 00420 517 318 500 e-mail: comm@bioveta.cz

Tabel nr. 8 Siguranța administrării unei supradoze – la lup (Canis lupus)

Nr. ord.	Nr. ident. animal	Nr. serie vaccin	Data administrării	Evaluare clinică						Examinare în laborator		Obs.
				1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	fluorescență directă	test biologic	
1	W41	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
2	W42	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
3	W43	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
4	W44	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
5	W45	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
6	W46	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
7	W47	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
8	W48	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
9	W49	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
10	W50	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	

F. Siguranța administrării unei supradoze – la câinii fără stăpân (Canis lupus familiaris)

Rezumat:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. a fost testat pe durata administrării pe cale orală a unei singure doze de zece ori mai mare decât doza recomandată de vaccin la 10 câini (Canis lupus familiaris). Pe durata unei perioade de 180 de zile de la administrare, nu au apărut simptome de rabie la câinii supuși testelor. După finalizarea perioadei de monitorizare, toate animalele testate au fost sacrificate, iar prezența virusului rabic în creierul câinilor a fost testată prin intermediul metodelor de laborator. Diagnosticarea post mortem nu a stabilit prezența rabiei la niciunul din cazuri.

Expunere:

Câinele (Canis lupus familiaris) poate fi specia țintă pentru administrarea vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet.. S-a demonstrat că din categoria animalelor predispuse la rabie face parte și câinele. Doza infecțioasă a virusului rabic este de câteva ori mai scăzută la câini decât la alte specii de animale cu sânge cald sau păsări. Perioada de 180 de zile destinată monitorizării este suficient de lungă pentru a lăsa timp simptomelor clinice de rabie să apară la câini. Metodele de laborator aplicate pentru diagnosticarea „post mortem” a rabiei la câini reprezintă metode demonstrative și precise de detectare a rabiei la animale, după finalizarea testului.

Concluzie:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. este inofensiv pentru câini (Canis lupus familiaris) și dacă se administrează oral o doză de zece ori mai mare decât doza recomandată. Rezultatele au fost obținute pe baza monitorizării clinice de după administrarea vaccinului și pe baza examinării „post mortem” din laborator, de după finalizarea testului.

Lista animalelor supuse testului inofensiv de administrare
a unei singure supradoze și caracteristicile acestora
(categorie – câine (Canis lupus familiaris))

Nr. ord. animal	Nr. ident. animal	Caracteristicile animalului			Observații
		vârstă	sex	stare de sănătate	
1	D41	3,5 luni	♀	bună	
2	D42	3,5 luni	♀	bună	
3	D43	3,5 luni	♀	bună	
4	D44	4 luni	♀	bună	
5	D45	4 luni	♂	bună	
6	D46	3 luni	♂	bună	
7	D47	3 luni	♂	bună	
8	D48	3 luni	♀	bună	
9	D49	3 luni	♀	bună	
10	D50	3,5 luni	♀	bună	

Procedura de testare

a) Descrierea metodelor aplicate:

- a1) **Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale** – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (acordând o atenție deosebită înregistrării simptomelor clinice asociate cu rabia)
- a2) **Diagnosticarea „post mortem” a rabiei**
 - imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)
 - test biologic pe șoareci (Koprowski, 1973)

b) Descrierea instrumentelor folosite:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi de 0.1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37 °C și 5% CO₂ – produs marca Hereus
- frigider Calex 250 l (temperatură 2 - 8°C)

c) Descrierea materialelor folosite:

- caiet pentru notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., seria 34 06 – cu titrul TCID₅₀ = 10^{7.1}/ ml (în scopul verificării, virusul a fost concentrat în doza TCID₅₀ = 10^{9.0}/ ml)
- conjugat antirabic și conjugat negativ, produs de Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale testate:

- d1) **Specie** – câine
- d2) **Gen sau rasă** – câine (Canis lupus familiaris)
- d3) **Categorie animal** – câini tineri cu o vârstă cuprinsă între de 3 – 4 luni
- d4) **Origine** – animalele au provenit de la crescătoria proprie Bioveta, a.s.
- d5) **Identificare** – tatuaj pe ureche
- d6) **Număr de animale** – 10
- d7) **Condițiile în care animalele au fost ținute** – câinii au fost păstrați câte 5 în boxe. Boxa era împărțită într-o construcție interioară, prevăzută cu spații de repaus pentru câini, și zona exterioară. Zona interioară era cimentată, iar zona exterioară era reprezentată de o porțiune acoperită cu nisip. Zona integrală (adică platforma construcției interioare plus zona adiacentă) avea o mărime de 10 metri pătrați pentru cinci câini.
- d8) **Hrănirea animalelor** – câinii au fost hrăniți cu un amestec furajer granulat pentru câini, fabricat de un producător comercial, și acreditat pe teritoriul Republicii Cehe, dar și cu resturi de carne fiartă și intestine selectate din abatoare autorizate sanitar. Dozele de amestec furajer granulat au fost determinate pe baza recomandării producătorului în funcție de greutatea câinilor. Câinii au fost hrăniți o dată pe zi, la ora 14:00. Câinii au putut bea apă după voie.
- d9) **Numele proprietarului animalelor** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané
- d10) **Denumirea institutului care realizează testele** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de administrare, calea de administrare, planul de administrare, planul de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale

Doză de administrare – o cantitate de 10 doze de administrare

Cale de administrare – orală (consum natural); dovada consumului a constat în blisterele de plastic-aluminiu găsite sparte.

Plan de administrare – o singură vaccinare a unei doze de zece ori mai mare decât doza recomandată.

Monitorizarea reacțiilor generale – câinii supuși testelor au fost monitorizați pe durata unei perioade de 180 de zile. După această perioadă, câinii au fost sacrificați fără suferință.

Diagnosticarea „post mortem” a prezenței rabiei, în laborator – diagnosticarea prezenței rabiei în creierul câinilor sacrificați s-a realizat folosind metoda fluorescenței directe (Dean and Abelseth, 1973) și testul biologic pe șoareci (Koprowski, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea examinatorului:

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.

Data nașterii: 26 noiembrie, 1953

Educație: 1969 – 1973: Colegiul agricol și de industrie – specializare: medicină veterinară, în Kroměříž

1973 – 1979: Universitatea de medicină veterinară din Brno

1 Aprilie, 1979: Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané, începerea activității

1979 – 1980: Stagiul militar la Serviciul Veterinar al Poliției de Frontieră

1980 – 1987: Inspector inginerie independent al departamentului de control și management al calității

1985 – 1990: lucrare de diplomă – obiect de studiu: disciplina științifică epizotologie și zooigienă.

1987 – 1995: Șeful Departamentului de control și management al calității:

din 1 februarie, 1995: Director de producție al Bioveta, s.r.o.

din 1 ianuarie, 1998 – prezent: Director de producție și al departamentului de dezvoltare a biopreparatelor și produselor farmaceutice veterinare

Membrul al următoarelor organizații de specialitate:

Societatea cehoslovacă de microbiologie – din 1980

Societatea științifică cehoslovacă în domeniul micologiei – din 1980

Societatea cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Autor sau co-autor - 101 publicații profesionale.

Autor certificate:

Autor sau co-autor - 15 brevete și 5 modele de utilitate.

Rapoarte finale:

Autor sau co-autor - 9 rapoarte finale referitoare la preparatele intrate în folosință.

Specializare profesională: imunologie, virologie

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.



BIOVETA, a. s., Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 00420 517 318 500 e-mail: comm@bioveta.cz

Tabel nr. 9 Siguranța administrării unei supradoze – la câine (*Canis lupus familiaris*)

Nr. ord.	Nr. ident. animal	Nr. serie vaccin	Data administrării	Evaluare clinică						Examinare în laborator		Obs.
				1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	fluorescență directă	test biologic	
1	D41	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
2	D42	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
3	D43	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
4	D44	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
5	D45	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
6	D46	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
7	D47	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
8	D48	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
9	D49	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
10	D50	34 06	21.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	

G. Siguranța administrării unei supradoze – la șacalul auriu (*Canis aureus*)

Rezumat:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. a fost testat pe durata administrării pe cale orală a unei singure doze de zece ori mai mare decât doza recomandată de vaccin la 10 șacali aurii (*Canis aureus*). Pe durata unei perioade de 180 de zile de la administrare, nu au apărut simptome de rabie la șacalii aurii supuși testelor. După încheierea perioadei de monitorizare, toate animalele testate au fost sacrificate, iar prezența virusului rabic în creierul șacalilor aurii a fost testată prin intermediul metodelor de laborator. Diagnosticarea post mortem nu a stabilit prezența rabiei la niciunul din cazuri.

Expunere:

Șacalul auriu (*Canis aureus*) poate fi specia țintă pentru administrarea vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet.. S-a demonstrat că șacalii aurii fac parte din categoria animalelor predispuse la rabie. Doza infecțioasă a virusului rabic este de câteva ori mai scăzută la șacalii aurii decât la alte specii de animale cu sânge cald sau păsări. Perioada de 180 de zile destinată monitorizării este suficient de lungă pentru a lăsa timp simptomelor clinice de rabie să apară la șacalii aurii. Metodele de laborator aplicate pentru diagnosticarea „post mortem” a rabiei la șacalii aurii reprezintă metode demonstrative și precise de detectare a rabiei la animale, după finalizarea testului.

Concluzie:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. este inofensiv pentru șacalii aurii (*Canis aureus*) și dacă se administrează oral o doză de zece ori mai mare decât doza recomandată. Rezultatele au fost obținute pe baza monitorizării clinice de după administrarea vaccinului și pe baza examinării „post mortem” din laborator, de după finalizarea testului.

Lista animalelor supuse testului inofensiv de administrare
a unei singure supradoze și caracteristicile acestora
(categorie – șacalii aurii (Canis aureus))

Nr. ord. animal	Nr. ident. animal	Caracteristicile animalului			Observații
		vârstă	sex	stare de sănătate	
1	GJ41	6 luni	♂	bună	
2	GJ42	6 luni	♀	bună	
3	GJ43	6 luni	♀	bună	foarte agresiv
4	GJ44	3 luni	♂	bună	
5	GJ45	3 luni	♂	bună	
6	GJ46	3 luni	♀	bună	
7	GJ47	3,5 luni	♂	bună	
8	GJ48	3,5 luni	♀	bună	
9	GJ49	4 luni	♂	bună	
10	GJ50	4 luni	♀	bună	foarte timid

Procedura de testare

a) Descrierea metodelor aplicate:

- a1) **Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale** – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (acordând o atenție deosebită înregistrării simptomelor clinice asociate cu rabia)
- a2) **Diagnosticarea „post mortem” a rabiei**
 - imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)
 - test biologic pe șoareci (Koprowski, 1973)

b) Descrierea instrumentelor folosite:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi de 0.1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37°C și 5% CO₂ – produs de compania Hereus
- frigider Calex 250 l (temperatură 2-8°C)

c) Descrierea materialelor folosite:

- caiet pentru notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., seria 34 06 – cu titrul TCID₅₀ = 10^{7,1}/ ml (în scopul verificării, virusul a fost concentrat în doza TCID₅₀ = 10^{9,0}/ ml)
- conjugat antirabic și conjugat negativ, produs de Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale testate:

- d1) **Specie** – șacal
- d2) **Gen sau rasă** – șacal auriu (Canis aureus)
- d3) **Categorie animal** – șacali tineri cu o vârstă cuprinsă între 3 – 6 luni
- d4) **Origine** – animalele au provenit de pe teritoriul Republicii Cehe (grădini zoologice, etc.)
- d5) **Identificare** – tatuaj pe ureche
- d6) **Număr de animale** – 10
- d7) **Condițiile în care animalele au fost ținute** – șacalii au fost ținuți câte 5 în boxe. Boxa a fost împărțită într-o construcție interioară, prevăzută cu spații de repaus pentru șacali, și zona exterioară. Zona interioară a fost cimentată, iar zona exterioară este reprezentată de o porțiune acoperită cu nisip. Zona integrală (adică platforma construcției interioare plus zona adiacentă) avea o mărime de 10 metri pătrați pentru cinci șacali.
- d8) **Hrănirea animalelor** – șacalii au fost hrăniți cu amestec furajer granulat pentru câini, fabricat de un producător comercial, și acreditat pe teritoriul Republicii Cehe, dar și cu resturi de carne fiartă și intestine selectate din abatoare autorizate sanitar. Dozele de amestec granulat au fost determinate pe baza recomandării producătorului în funcție de greutatea șacalilor. Șacalii au fost hrăniți o dată pe zi, la ora 14:00. Șacalii au putut bea apă după poftă.
- d9) **Numele proprietarului animalelor** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané
- d10) **Denumirea institutului care realizează testele** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de administrare, calea de administrare, planul de administrare, planul de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale

Doză de administrare – o cantitate de 10 doze de administrare

Cale de administrare – orală (consum natural); dovada consumului a constat în blisterele de plastic-aluminiu găsite sparte.

Plan de administrare – o singură vaccinare a unei doze de zece ori mai mare decât doza recomandată.

Monitorizarea reacțiilor generale – șacalii supuși testelor au fost monitorizați zilnic pe durata unei perioade de 180 de zile. După această perioadă, șacalii au fost sacrificați fără suferință.

Diagnosticarea „post mortem” a existenței rabiei, în laborator – diagnosticarea prezenței rabiei în creierul șacalilor sacrificați s-a realizat folosind metoda fluorescenței directe (Dean and Abelsest, 1973) și testul biologic pe șoareci (Koprowski, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea examinatorului:

Data nașterii: 26 noiembrie, 1953

Educație: 1969 – 1973: Colegiul agricol și de industrie – specializare: medicină veterinară, în Kroměříž

1973 – 1979: Universitatea de medicină veterinară din Brno

1 Aprilie, 1979: Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané, începerea activității

1979 – 1980: Stagiul militar la Serviciul Veterinar al Poliției de Frontieră

1980 – 1987: Inspector inginerie independent al departamentului de control și management al calității

1985 – 1990: lucrare de diplomă – obiect de studiu: disciplina științifică epizotologie și zooigienă.

1987 – 1995: Șeful Departamentului de control și management al calității:

din 1 februarie, 1995: Director de producție al Bioveta, s.r.o.

din 1 ianuarie, 1998 – prezent: Director de producție și al departamentului de dezvoltare a biopreparatelor și produselor farmaceutice veterinare

Membrul al următoarelor organizații de specialitate:

Societatea cehoslovacă de microbiologie – din 1980

Societatea științifică cehoslovacă în domeniul micologiei – din 1980

Societatea cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Autor sau co-autor - 101 publicații profesionale.

Autor certificate:

Autor sau co-autor - 15 brevete și 5 modele de utilitate.

Rapoarte finale:

Autor sau co-autor - 9 rapoarte finale referitoare la preparatele intrate în folosință.

Specializare profesională: imunologie, virologie

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.

Tabel nr. 10 Siguranța administrării unei supradoze – la șacalul auriu (Canis aureus)

Nr. ord.	Nr. ident. animal	Serie vaccin	Data administrării	Evaluare clinică						Examinare în laborator		Obs.
				1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	fluorescență directă	test biologic	
1	GJ41	34 06	28.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
2	GJ42	34 06	28.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
3	GJ43	34 06	28.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
4	GJ44	34 06	28.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
5	GJ45	34 06	28.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
6	GJ46	34 06	28.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
7	GJ47	34 06	28.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
8	GJ48	34 06	28.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
9	GJ49	34 06	28.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	
10	GJ50	34 06	28.7.99	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ	

3. Siguranța administrării repetate a unei doze

A. Siguranța administrării repetate a unei doze – la vulpea roșie (*Vulpes vulpes*)

Rezumat:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. a fost testat pe durata administrării repetate pe cale orală a dozei recomandate de vaccin la 10 vulpi roșii (*Vulpes vulpes*). La 180 de zile de la administrarea primei doze nu au apărut simptome de rabie la vulpile supuse testelor. Apoi, s-a administrat cea de-a doua doză de vaccin. După finalizarea perioadei de monitorizare de 180 de zile, toate animalele testate au fost sacrificate, iar prezența virusului rabic în creierul vulpilor a fost testată prin intermediul metodelor de laborator. Diagnosticarea post mortem nu a stabilit prezența rabiei.

Expunere:

Vulpea roșie (*Vulpes vulpes*) este specia țintă pentru administrarea vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet.. S-a demonstrat că vulpile fac parte din categoria animalelor predispuse la rabie. Doza infecțioasă a virusului rabic este de câteva ori mai scăzută la vulpi decât la alte specii de animale cu sânge cald sau păsări. Perioada de 180 de zile destinată monitorizării atât primei administrări, cât și a celor repetate, este suficient de lungă pentru a lăsa timp simptomelor clinice de rabie să apară la vulpi. Metodele de laborator aplicate pentru diagnosticarea „post mortem” a rabiei la vulpi reprezintă metode demonstrative și precise pentru detectarea rabiei la animale, după finalizarea testului.

Concluzie:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. este inofensiv pentru vulpile roșii (*Vulpes vulpes*) și dacă doza recomandată se administrează oral în mod repetat. Rezultatele au fost obținute pe baza monitorizării clinice de după administrarea vaccinului și pe baza examinării „post mortem” din laborator, de după finalizarea testului.

Lista animalelor supuse testului inofensiv de administrare
a unei singure supradoze și caracteristicile acestora
(categorie – vulpea roșie (Vulpes vulpes))

Nr. ord. animal	Nr. ident. animal	Caracteristicile animalului			Observații
		vârstă	sex	stare de sănătate	
1	L51	3 luni	♂	bună	
2	L52	3 luni	♂	bună	
3	L53	3 luni	♀	bună	
4	L54	3 luni	♂	bună	
5	L55	3 luni	♀	bună	o rană de dimensiuni mici pe șold
6	L56	4 luni	♀	bună	
7	L57	4 luni	♂	bună	
8	L58	4,5 luni	♂	bună	
9	L59	4,5 luni	♂	bună	
10	L60	4,5 luni	♀	bună	

Procedura de testare

a) Descrierea metodelor aplicate:

- a1) **Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale** – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (acordând o atenție deosebită înregistrării simptomelor clinice asociate cu rabia)
- a2) **Diagnosticarea „post mortem” a rabiei**
 - imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)
 - test biologic pe șoareci (Koprowski, 1973)

b) Descrierea instrumentelor folosite:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi de 0.1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37 °C și 5% CO₂ – produs de compania Hereus
- frigider Calex 250 l (temperatură 2 – 8°C)

c) Descrierea materialelor folosite:

- caiet pentru notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., seria 34 06 – cu titrul TCID₅₀ = 10^{6.1}/ ml (pentru prima vaccinare)
- LYSVULPEN por. ad us. vet., seria 45 07 – cu titrul TCID₅₀ = 10^{7.2}/ ml (pentru a doua vaccinare)
- conjugat antirabic și conjugat negativ, produs de Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale testate:

- d1) **Specie** – vulpe
- d2) **Gen sau rasă** – vulpea roșie (Vulpes vulpes)
- d3) **Categorie animal** – pui de vulpe roșie cu o vârstă cuprinsă între 3 – 4,5 luni
- d4) **Origine** – animalele au provenit de pe teritoriul Republicii Cehe
- d5) **Identificare** – tatuaj pe ureche
- d6) **Număr de animale** – 10
- d7) **Condițiile în care animalele au fost ținute** – vulpile au fost ținute câte 5 în boxe. Vulpile de același sex au fost întotdeauna ținute în aceeași boxă. Boxa era împărțită într-o construcție interioară, prevăzută cu spații de repaus pentru vulpi, și zona exterioară. Zona interioară era cimentată, iar zona exterioară era reprezentată de o porțiune acoperită cu nisip. Zona totală (adică platforma construcției interioare plus zona adiacentă) avea o mărime de 10 metri pătrați pentru cinci vulpi.
- d8) **Hrănirea animalelor** – vulpile au fost hrănite cu un amestec furajer granulat pentru câini, fabricat de un producător comercial, și acreditat pe teritoriul Republicii Cehe, dar și cu resturi de carne fiartă și intestine selectate din abatoare autorizate sanitar. Dozele de amestec furajer granulat au fost determinate pe baza recomandării producătorului în funcție de greutatea vulpilor. Vulpile au fost hrănite o dată pe zi, la ora 14:00. Vulpile au putut bea apă după poftă.
- d9) **Numele proprietarului animalelor** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané
- d10) **Denumirea institutului care realizează testele** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de administrare, calea de administrare, planul de administrare, planul de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale

Doză de administrare – administrarea repetată a unei (1) doze de administrare (1 momeală)

Cale de administrare – orală (consum natural); dovada consumului a constat în blisterele de plastic-aluminiu găsite sparte.

Plan de administrare – vaccinare repetată a dozei de administrare recomandată.

Monitorizarea reacțiilor generale – vulpile supuse testelor au fost monitorizate pe durata unei perioade de 180 de zile de la administrarea primei și celei de-a doua doze. După perioada de monitorizare de după administrarea celei de-a doua doze, vulpile au fost sacrificate fără suferință.

Diagnosticarea „post mortem” a existenței rabiei, în laborator – diagnosticarea prezenței rabiei în creierul vulpilor sacrificate s-a realizat folosind metoda fluorescenței directe (Dean and Abelseth, 1973) și testul biologic pe șoareci (Koprowski, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea examinatorului:

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.

Data nașterii: 26 noiembrie, 1953

Educație: 1969 – 1973: Colegiul agricol și de industrie – specializare: medicină veterinară, în Kroměříž

1973 – 1979: Universitatea de medicină veterinară din Brno

1 Aprilie, 1979: Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané, începerea activității

1979 – 1980: Stagiul militar la Serviciul Veterinar al Poliției de Frontieră

1980 – 1987: Inspector inginerie independent al departamentului de control și management al calității

1985 – 1990: lucrare de diplomă – obiect de studiu: disciplina științifică epizotologie și zooigienă.

1987 – 1995: Șeful Departamentului de control și management al calității:

din 1 februarie, 1995: Director de producție al Bioveta, s.r.o.

din 1 ianuarie, 1998 – prezent: Director de producție și al departamentului de dezvoltare a biopreparatelor și produselor farmaceutice veterinare

Membrul al următoarelor organizații de specialitate:

Societatea cehoslovacă de microbiologie – din 1980

Societatea științifică cehoslovacă în domeniul micologiei – din 1980

Societatea cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Autor sau co-autor - 101 publicații profesionale.

Autor certificate:

Autor sau co-autor - 15 brevete și 5 modele de utilitate.

Rapoarte finale:

Autor sau co-autor - 9 rapoarte finale referitoare la preparatele intrate în folosință.

Specializare profesională: imunologie, virologie

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.

Tabel nr. 7 Siguranța administrării repetate a unei doze – la vulpea roșie (*Vulpes vulpes*)

Nr. ord.	Nr. ident. animal	Prima admin.		Evaluare clinică după prima administrare a vaccinului					
		zi	serie	1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni
1	L51	26.8.1999	34 06	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
2	L52			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
3	L53			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
4	L54			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
5	L55			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
6	L56			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
7	L57			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
8	L58			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
9	L59			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
10	L60			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde

Nr. ord.	Nr. ident. animal	A doua admin.		Evaluare clinică după a doua administrare a vaccinului						Examinare în laborator	
		zi	serie	1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	fluorescență directă	test biologic
1	L51	8.3.2000	45 07	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
2	L52			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
3	L53			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
4	L54			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
5	L55			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
6	L56			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
7	L57			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
8	L58			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
9	L59			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
10	L60			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ

B. Siguranța administrării repetate a unei doze – la câinele-enot (*Nyctereutes procyonoides*)

Rezumat:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. a fost testat pe durata administrării repetate pe cale orală a dozei recomandate de vaccin la câini-enot (*Nyctereutes procyonoides*). La 180 de zile de la administrarea primei doze, nu au apărut simptome de rabie la câinii-enot supuși testelor. Apoi, s-a administrat cea de-a doua doză de vaccin. După finalizarea perioadei de monitorizare de 180 de zile, toate animalele testate au fost sacrificate, iar prezența virusului rabic în creierul la câinilor-enot a fost testată prin intermediul metodelor de laborator. Diagnosticarea post mortem nu a stabilit prezența rabiei la niciunul din cazuri.

Expunere:

Câinele-enot (*Nyctereutes procyonoides*) este cel de-al doilea animal țintă pentru administrarea vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet.. Din punct de vedere al evoluției, câinele-enot este una dintre cele mai vechi rase canine. Cu mult timp în urmă, trăia în Orientul Îndepărtat. Pentru a-i crește și mai mult blana, câinele-enot a fost naturalizat în diferite zone ale fostei Uniuni Sovietice, începând cu anii 1930. S-a răspândit relativ către vest și, în zilele noastre, trăiește pe o suprafață extinsă comparabilă cu suprafața Franței. A apărut în Republica Cehă încă din ani 1970. Câinele-enot este un animal omnivor. S-a demonstrat că din categoria animalelor predispuse la rabie face parte și câinele-enot. Perioada de 180 de zile destinată monitorizării este suficient de lungă pentru a lăsa timp simptomelor clinice de rabie să apară la câinele-enot. Metodele de laborator aplicate pentru diagnosticarea „post mortem” a rabiei la câinele-enot reprezintă metode demonstrative și precise pentru detectarea rabiei la animale, după finalizarea testului.

Concluzie:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. este inofensiv pentru câinii-enot (*Nyctereutes procyonoides*) și dacă doza recomandată este administrată oral în mod repetat. Rezultatele au fost obținute pe baza monitorizării clinice de după administrarea vaccinului și pe baza examinării „post mortem” din laborator, de după finalizarea testului

Lista animalelor supuse testului inofensiv de administrare
a unei singure supradoze și caracteristicile acestora
(categorie – câinele-enot (*Nyctereutes procyonoides*))

Nr. ord. animal	Nr. ident. animal	Caracteristicile animalului			Observații
		vârstă	sex	stare de sănătate	
1	M21	3 luni	♀	bună	
2	M22	3 luni	♀	bună	
3	M23	3 luni	♂	bună	
4	M24	3 luni	♀	bună	
5	M25	3 luni	♂	bună	
6	M26	3 luni	♀	bună	
7	M27	6 luni	♀	bună	
8	M28	6 luni	♂	bună	
9	M29	6 luni	♂	bună	
10	M30	6 luni	♂	bună	

Procedura de testare

a) Descrierea metodelor aplicate:

- a1) **Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale** – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (acordând o atenție deosebită înregistrării simptomelor clinice asociate cu rabia)
- a2) **Diagnosticarea „post mortem” a rabiei**
 - imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)
 - test biologic pe șoareci (Koprowski, 1973)

b) Descrierea instrumentelor folosite:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi de 0.1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37 °C și 5% CO₂ – produs marca Hereus
- frigider Calex 250 l (temperatură 2 - 8°C)

c) Descrierea materialelor folosite:

- caiet pentru notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., seria 34 06 – cu titrul TCID₅₀ = 10^{6.1}/ ml (pentru prima vaccinare)
- LYSVULPEN por. ad us. vet., seria 45 07 – cu titrul TCID₅₀ = 10^{7.2}/ ml (pentru a doua vaccinare)
- conjugat antirabic și conjugat negativ, produs de Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale testate:

- d1) **Specie** – câinele-enot
- d2) **Gen sau rasă** – câinele-enot (Nyctereutes procyonoides)
- d3) **Categorie animal** – animale tinere cu o vârstă cuprinsă între 3 – 6 luni
- d4) **Origine** – animalele au provenit de pe teritoriul Republicii Cehe
- d5) **Identificare** – tatuaj pe ureche
- d6) **Număr de animale** – 10
- d7) **Condițiile în care animalele au fost ținute** – câinii-enot au fost ținuți câte 5 în boxe. Câinii-enot de același sex au fost întotdeauna ținuți în aceeași boxă. Boxa a fost împărțită într-o zonă interioară, prevăzută cu un spațiu de repaus pentru câinii-enot, și zona exterioară. Zona interioară a fost cimentată, iar zona exterioară era reprezentată de o porțiune acoperită cu nisip. Zona totală (adică platforma construcției interioare plus zona adiacentă) avea o mărime de 10 metri pătrați pentru cinci câini-enot.
- d8) **Hrănirea animalelor** – câinii-enot au fost hrăniți cu un amestec furajer granulat pentru câini, fabricat de un producător comercial, și acreditat pe teritoriul Republicii Cehe, dar și cu resturi de carne fiartă și intestine selectate din abatoare autorizate sanitar. Dozele de amestec furajer granulat au fost determinate pe baza recomandării producătorului în funcție de greutatea câinilor-enot. Câinii-enot au fost hrăniți o dată pe zi, la ora 14:00. Câinii-enot au putut bea apă după poftă.
- d9) **Numele proprietarului animalelor** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané
- d10) **Denumirea institutului care realizează testele** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de administrare, calea de administrare, planul de administrare, planul de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale

Doză de administrare – administrarea repetată a unei (1) doze de administrare (1 momeală)

Cale de administrare – orală (consum natural); dovada consumului a constat în blisterele de plastic-aluminiu găsite sparte.

Plan de administrare – vaccinare repetată a dozei de administrare recomandată

Monitorizarea reacțiilor generale – câinii-enot supuși testelor au fost monitorizați pe durata unei perioade de 180 de zile de la administrarea primei și celei de-a doua doze. După perioada de 180 de zile de după administrarea celei de-a doua doze, câinii-enot au fost sacrificați fără suferință.

Diagnosticarea „post mortem” a existenței rabiei, în laborator – diagnosticarea prezenței rabiei în creierul câinilor-enot sacrificați s-a realizat folosind metoda fluorescenței directe (Dean and Abelseth, 1973) și testul biologic pe șoareci (Koprowski, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea examinatorului:

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.

Data nașterii: 26 noiembrie, 1953

Educație: 1969 – 1973: Colegiul agricol și de industrie – specializare: medicină veterinară, în Kroměříž

1973 – 1979: Universitatea de medicină veterinară din Brno

1 Aprilie, 1979: Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané, începerea activității

1979 – 1980: Stagiul militar la Serviciul Veterinar al Poliției de Frontieră

1980 – 1987: Inspector inginerie independent al departamentului de control și management al calității

1985 – 1990: lucrare de diplomă – obiect de studiu: disciplina științifică epizotologie și zooigienă.

1987 – 1995: Șeful Departamentului de control și management al calității:

din 1 februarie, 1995: Director de producție al Bioveta, s.r.o.

din 1 ianuarie, 1998 – prezent: Director de producție și al departamentului de dezvoltare a biopreparatelor și produselor farmaceutice veterinare

Membrul al următoarelor organizații de specialitate:

Societatea cehoslovacă de microbiologie – din 1980

Societatea științifică cehoslovacă în domeniul micologiei – din 1980

Societatea cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Autor sau co-autor - 101 publicații profesionale.

Autor certificate:

Autor sau co-autor - 15 brevete și 5 modele de utilitate.

Rapoarte finale:

Autor sau co-autor - 9 rapoarte finale referitoare la preparatele intrate în folosință.

Specializare profesională: imunologie, virologie

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.

Tabel nr. 8 Siguranța administrării repetate a unei doze – la câinele-enot (*Nyctereutes procyonoides*)

Nr. ord.	Serie vaccin	Prima admin.		Evaluare clinică după prima administrare a vaccinului					
		zi	serie	1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni
1	M21	23.8.1999	34 06	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
2	M22			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
3	M23			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
4	M24			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
5	M25			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
6	M26			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
7	M27			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
8	M28			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
9	M29			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
10	M30			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde

Nr. ord.	Nr. ident. animal	A doua admin.		Evaluare clinică după a doua administrare a vaccinului						Examinare în laborator	
		zi	serie	1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	fluorescență directă	test biologic
1	M21	15.3.2000	45 07	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
2	M22			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
3	M23			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
4	M24			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
5	M25			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
6	M26			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
7	M27			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
8	M28			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
9	M29			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
10	M30			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ

C. Siguranța administrării repetate a unei doze – la lup (Canis lupus)

Rezumat:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. a fost testat pe durata administrării repetate pe cale orală a dozei recomandate de vaccin la 10 lupi (Canis lupus). La 180 de zile de la administrarea primei doze, nu au apărut simptome de rabie la lupii supuși testelor. Apoi, s-a administrat cea de-a doua doză de vaccin. După finalizarea celei de-a doua perioade de monitorizare de 180 de zile, toate animalele testate au fost sacrificate, iar prezența virusului rabic în creierul lupilor a fost testată prin intermediul metodelor de laborator. Diagnosticarea post mortem nu a stabilit prezența rabiei.

Expunere:

Lupul (Canis lupus) poate fi specia țintă pentru administrarea vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet.. S-a demonstrat că lupii fac parte din categoria animalelor predispuse la rabie. Doza infecțioasă a virusului rabic este de câteva ori mai scăzută la lupi decât la alte specii de animale cu sânge cald sau păsări. Perioada de 180 de zile destinată monitorizării atât primei administrări, cât și a celor repetate este suficient de lungă pentru a lăsa timp simptomelor clinice de rabie să apară la lupi. Metodele de laborator aplicate pentru diagnosticarea „post mortem” a rabiei la lupi reprezintă metode demonstrative și precise pentru detectarea rabiei la animale, după finalizarea testului.

Concluzie:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. este inofensiv pentru lupi (Canis lupus) și dacă doza recomandată este administrată oral în mod repetat. Rezultatele au fost obținute pe baza monitorizării clinice de după administrarea vaccinului și pe baza examinării „post mortem” din laborator, de după finalizarea testului.

Lista animalelor supuse testului inofensiv de administrare
a unei singure supradoze și caracteristicile acestora
(categorie – lup (Canis lupus))

Nr. ord. animal	Nr. ident. animal	Caracteristicile animalului			Observații
		vârstă	sex	stare de sănătate	
1	W 51	3,5 luni	♂	bună	
2	W 52	3,5 luni	♀	bună	
3	W 53	4 luni	♂	bună	foarte agresiv
4	W 54	4 luni	♀	bună	
5	W 55	4 luni	♀	bună	
6	W 56	3,5 luni	♂	bună	
7	W 57	3,5 luni	♂	bună	
8	W 58	3,5 luni	♀	bună	foarte agresiv
9	W 59	3 luni	♀	bună	foarte agresiv
10	W 60	3 luni	♂	bună	

Procedura de testare

a) Descrierea metodelor aplicate:

- a1) Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale** – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (acordând o atenție deosebită înregistrării simptomelor clinice asociate cu rabia)
- a2) Diagnosticarea „post mortem” a rabiei**
 - imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)
 - test biologic pe șoareci (Koprowski, 1973)

b) Descrierea instrumentelor folosite:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi de 0.1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37 °C și 5% CO₂ – produs marca Hereus
- frigider Calex 250 l (temperatură 2 - 8°C)

c) Descrierea materialelor folosite:

- caiet pentru notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., seria 34 06 – cu titrul TCID₅₀ = 10^{7.1}/ ml (pentru prima vaccinare) (în scopul verificării, virusul a fost concentrat în doza TCID₅₀ = 1 x 10 x 8.0/ml)
- LYSVULPEN por. ad us. vet., seria 45 07 – cu titrul TCID₅₀ = 10^{7.2}/ ml (pentru a doua vaccinare) (în scopul verificării, virusul a fost concentrat în doza TCID₅₀ = 1 x 10 x 8.0/ml)
- conjugat antirabic și conjugat negativ, produs de Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale testate:

- d1) **Specie** – lup
- d2) **Gen sau rasă** – lup (Canis lupus)
- d3) **Categorie animal** – lupi tineri cu o vârstă cuprinsă între 3,5 – 4 luni
- d4) **Origine** – animalele au provenit de pe teritoriul Republicii Cehe (grădini zoologice, etc.)
- d5) **Identificare** – tatuaj pe ureche
- d6) **Număr de animale** – 10
- d7) **Condițiile în care animalele au fost ținute** – lupii au fost ținuți câte 5 în boxe. Boxa era împărțită într-o construcție interioară, prevăzută cu un spațiu de repaus pentru lupi, și zona exterioară. Zona interioară era cimentată, iar zona exterioară era reprezentată de o porțiune acoperită cu nisip. Zona integrală (adică platforma construcției interioare plus zona adiacentă) avea o mărime de 10 metri pătrați pentru cinci lupi.
- d8) **Hrănirea animalelor** – lupii au fost hrăniți cu un amestec furajer granulat pentru câini, fabricat de un producător comercial, și acreditat pe teritoriul Republicii Cehe, dar și cu resturi de carne fiartă și intestine selectate din abatoare autorizate sanitar. Dozele de amestec furajer granulat au fost determinate pe baza recomandării producătorului în funcție de greutatea lupilor. Lupii au fost hrăniți o dată pe zi, la ora 14:00. Lupii au putut bea apă după poftă.
- d9) **Numele proprietarului animalelor** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané
- d10) **Denumirea institutului care realizează testele** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de administrare, calea de administrare, planul de administrare, planul de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale

Doză de administrare – administrarea repetată a unei (1) doze de administrare (1 momeală)

Cale de administrare – orală (consum natural); dovada consumului a constat în blisterele de plastic-aluminiu găsite sparte.

Plan de administrare – vaccinare repetată a dozei de administrare recomandată

Monitorizarea reacțiilor generale – lupii supuși testelor au fost monitorizați pe durata unei perioade de 180 de zile de la administrarea primei și celei de-a doua doze. După perioada de 180 de zile de după administrarea celei de-a doua doze, lupii au fost sacrificați fără suferință.

Diagnosticarea „post mortem” a existenței rabiei, în laborator – diagnosticarea prezenței rabiei în creierul lupilor sacrificați s-a realizat folosind metoda fluorescenței directe (Dean and Abelseth, 1973) și testul biologic pe șoareci (Koprowski, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea examinatorului:

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.

Data nașterii: 26 noiembrie, 1953

Educație: 1969 – 1973: Colegiul agricol și de industrie – specializare: medicină veterinară, în Kroměříž

1973 – 1979: Universitatea de medicină veterinară din Brno

1 Aprilie, 1979: Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané, începerea activității

1979 – 1980: Stagiul militar la Serviciul Veterinar al Poliției de Frontieră

1980 – 1987: Inspector inginerie independent al departamentului de control și management al calității

1985 – 1990: lucrare de diplomă – obiect de studiu: disciplina științifică epizotologie și zooigienă.

1987 – 1995: Șeful Departamentului de control și management al calității:

din 1 februarie, 1995: Director de producție al Bioveta, s.r.o.

din 1 ianuarie, 1998 – prezent: Director de producție și al departamentului de dezvoltare a biopreparatelor și produselor farmaceutice veterinare

Membrul al următoarelor organizații de specialitate:

Societatea cehoslovacă de microbiologie – din 1980

Societatea științifică cehoslovacă în domeniul micologiei – din 1980

Societatea cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Autor sau co-autor - 101 publicații profesionale.

Autor certificate:

Autor sau co-autor - 15 brevete și 5 modele de utilitate.

Rapoarte finale:

Autor sau co-autor - 9 rapoarte finale referitoare la preparatele intrate în folosință.

Specializare profesională: imunologie, virologie

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.

Tabel nr. 15 Siguranța administrării repetate a unei doze – la lup (Canis lupus)

Nr. ord.	Nr. ident. animal	Prima admin.		Evaluare clinică după prima administrare a vaccinului					
		zi	serie	1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni
1	W51	26.8.1999	34 06	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
2	W52			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
3	W53			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
4	W54			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
5	W55			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
6	W56			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
7	W57			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
8	W58			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
9	W59			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
10	W60			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde

Nr. ord.	Nr. ident. animal	A doua admin.		Evaluare clinică după a doua administrare a vaccinului						Examinare în laborator	
		zi	serie	1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	fluorescență directă	test biologic
1	W51	8.3.2000	45 07	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
2	W52			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
3	W53			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
4	W54			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
5	W55			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
6	W56			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
7	W57			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
8	W58			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
9	W59			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
10	W60			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ

D. Siguranța administrării repetate a unei doze – la câinele fără stăpân (Canis lupus familiaris)

Rezumat:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. a fost testat pe durata administrării repetate pe cale orală a dozei recomandate de vaccin la 10 câini (Canis lupus familiaris). Pe durata unei perioade de 180 de zile de la administrarea primei doze, nu au apărut simptome de rabie la câinii supuși testelor. Apoi, s-a administrat cea de-a doua doză de vaccin. După finalizarea perioadei de monitorizare de 180 de zile, toate animalele testate au fost sacrificate, iar prezența virusului rabic în creierul câinilor a fost testată prin intermediul metodelor de laborator. Diagnosticarea post mortem nu a stabilit prezența rabiei.

Expunere:

Câinele (Canis lupus familiaris) poate fi specia țintă pentru administrarea vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet.. S-a demonstrat că din categoria animalelor predispuse la rabie face parte și câinele. Doza infecțioasă a virusului rabic este de câteva ori mai scăzută la câini decât la alte specii de animale cu sânge cald sau păsări. Perioada de 180 de zile destinată monitorizării atât primei administrări, cât și a celor reperate este suficient de lungă pentru a lăsa timp simptomelor clinice de rabie să apară la câini. Metodele de laborator utilizate pentru diagnosticarea „post mortem” a rabiei la câine reprezintă metode demonstrative și precise de detectare a rabiei la animale, după finalizarea testului.

Concluzie:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. este inofensiv pentru câini (Canis lupus familiaris) dacă doza recomandată este administrată oral în mod repetat. Rezultatele au fost obținute pe baza monitorizării clinice de după administrarea vaccinului și pe baza examinării „post mortem” din laborator, de după finalizarea testului.

Procedura de testare

a) Descrierea metodelor aplicate:

- a1) Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale** – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (acordând o atenție deosebită înregistrării simptomelor clinice asociate cu rabia)
- a2) Diagnosticarea „post mortem” a rabiei**
 - imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)
 - test biologic pe șoareci (Koprowski, 1973)

b) Descrierea instrumentelor folosite:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi de 0.1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37 °C și 5% CO₂ – produs marca Hereus
- frigider Calex 250 l (temperatură 2 - 8°C)

c) Descrierea materialelor folosite:

- caiet pentru notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., seria 34 06 – cu titrul TCID₅₀ = 10^{7.1}/ ml (pentru prima vaccinare) (în scopul verificării, virusul a fost concentrat în doza TCID₅₀ = 1 x 10 x 8.0/ml)
- LYSVULPEN por. ad us. vet., seria 45 07 – cu titrul TCID₅₀ = 10^{7.2}/ ml (pentru a doua vaccinare) (în scopul verificării, virusul a fost concentrat în doza TCID₅₀ = 1 x 10 x 8.0/ml)
- conjugat antirabic și conjugat negativ, produs de Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale testate:

- d1) **Specie** – câine
- d2) **Gen sau rasă** – câinele (Canis lupus familiaris)
- d3) **Categorie animal** – câini tineri cu o vârstă cuprinsă între 3 – 4 luni
- d4) **Origine** – animalele au provenit de la crescătoria proprie Bioveta, a.s.
- d5) **Identificare** – tatuaj pe ureche
- d6) **Număr de animale** – 10
- d7) **Condițiile în care animalele au fost ținute** – câinii au fost ținuți câte 5 în boxe. Boxa era împărțită într-o construcție interioară, prevăzută cu un spațiu de repaus pentru câini, și zona exterioară. Zona interioară a fost cimentată, iar zona exterioară era reprezentată de o porțiune acoperită cu nisip. Zona integrală (adică platforma construcției interioare plus zona adiacentă) avea o mărime de 10 metri pătrați pentru cinci câini.
- d8) **Hrănirea animalelor** – câinii au fost hrăniți cu un amestec furajer granulat pentru câini, fabricat de un producător comercial, și acreditat pe teritoriul Republicii Cehe, dar și cu resturi de carne fiartă și intestine selectate din abatoare autorizate sanitar. Dozele de amestec furajer granulat au fost determinate pe baza recomandării producătorului în funcție de greutatea câinilor. Câinii au fost hrăniți o dată pe zi, la ora 14:00. Câinii au putut bea apă după poftă.
- d9) **Numele proprietarului animalelor** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané
- d10) **Denumirea institutului care realizează testele** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de administrare, calea de administrare, planul de administrare, planul de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale

Doză de administrare – administrarea repetată a unei (1) doze de administrare (1 momeală)

Cale de administrare – orală (consum natural); dovada consumului a constat în blisterele de plastic-aluminiu găsite sparte.

Plan de administrare – vaccinare repetată a dozei de administrare recomandată.

Monitorizarea reacțiilor generale – câinii supuși testelor au fost monitorizați pe durata unei perioade de 180 de zile de la administrarea primei și celei de-a doua doze. După perioada de 180 de zile de după administrarea celei de-a doua doze, câinii au fost sacrificați fără suferință.

Diagnosticarea „post mortem” a existenței rabiei, în laborator – diagnosticarea prezenței rabiei în creierul câinilor sacrificați s-a realizat folosind metoda fluorescenței directe (Dean and Abelseth, 1973) și testul biologic pe șoareci (Koprowski, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea examinatorului:

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.

Data nașterii: 26 noiembrie, 1953

Educație: 1969 – 1973: Colegiul agricol și de industrie – specializare: medicină veterinară, în Kroměříž

1973 – 1979: Universitatea de medicină veterinară din Brno

1 Aprilie, 1979: Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané, începerea activității

1979 – 1980: Stagiul militar la Serviciul Veterinar al Poliției de Frontieră

1980 – 1987: Inspector inginerie independent al departamentului de control și management al calității

1985 – 1990: lucrare de diplomă – obiect de studiu: disciplina științifică epizootologie și zooigienă.

1987 – 1995: Șeful Departamentului de control și management al calității:

din 1 februarie, 1995: Director de producție al Bioveta, s.r.o.

din 1 ianuarie, 1998 – prezent: Director de producție și al departamentului de dezvoltare a biopreparatelor și produselor farmaceutice veterinare

Membrul al următoarelor organizații de specialitate:

Societatea cehoslovacă de microbiologie – din 1980

Societatea științifică cehoslovacă în domeniul micologiei – din 1980

Societatea cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Autor sau co-autor - 101 publicații profesionale.

Autor certificate:

Autor sau co-autor - 15 brevete și 5 modele de utilitate.

Rapoarte finale:

Autor sau co-autor - 9 rapoarte finale referitoare la preparatele intrate în folosință.

Specializare profesională: imunologie, virologie

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.

Tabel nr. 16 Siguranța administrării repetate a unei doze – la câine (Canis lupus familiaris)

Nr. ord.	Nr. ident. animal	Prima admin.		Evaluare clinică după prima administrare a vaccinului					
		zi	serie	1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni
1	D51	26.8.1999	34 06	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
2	D52			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
3	D53			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
4	D54			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
5	D55			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
6	D56			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
7	D57			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
8	D58			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
9	D59			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
10	D60			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde

Nr. ord.	Nr. ident. animal	A doua admin.		Evaluare clinică după a doua administrare a vaccinului						Examinare în laborator	
		zi	serie	1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	fluorescență directă	test biologic
1	D51	8.3.2000	45 07	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
2	D52			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
3	D53			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
4	D54			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
5	D55			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
6	D56			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
7	D57			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
8	D58			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
9	D59			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
10	D60			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ

E. Siguranța administrării repetate a unei doze – la șacalul auriu (*Canis aureus*)

Rezumat:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. a fost testat pe durata administrării repetate pe cale orală a dozei recomandate de vaccin la 10 șacali auri (Canis aureus). Pe durata unei perioade de 180 de zile de la administrarea primei doze, nu au apărut simptome de rabie la șacali auri supuși testelor. Apoi, s-a administrat cea de-a doua doză de vaccin. După finalizarea perioadei de monitorizare de 180 de zile, toate animalele testate au fost sacrificate, iar prezența virusului rabic în creierul șacalilor auri a fost testată prin intermediul metodelor de laborator. Diagnosticarea post mortem nu a stabilit prezența rabiei.

Expunere:

Șacalul auriu (*Canis aureus*) poate fi specia țintă pentru administrarea vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet.. S-a demonstrat că șacalul auriu face parte din categoria animalelor predispuse la rabie. Doza infecțioasă a virusului rabic este de câteva ori mai scăzută la șacalii auri decât la alte specii de animale cu sânge cald sau păsări. Perioada de 180 de zile destinată monitorizării atât primei administrări, cât și a celor repetate, este suficient de lungă pentru a lăsa timp simptomelor clinice de rabie să apară la șacalul auriu. Metodele de laborator aplicate pentru diagnosticarea „post mortem” a rabiei la șacalii auri reprezintă metode demonstrative și precise de detectare a rabiei la animale, după finalizarea testului.

Concluzie:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. este inofensiv pentru șacalii auri (*Canis aureus*) și dacă doza recomandată se administrează oral în mod repetat. Rezultatele au fost obținute pe baza monitorizării clinice de după administrarea vaccinului și pe baza examinării „post mortem” din laborator, de după finalizarea testului.

Lista animalelor supuse testului inofensiv de administrare
a unei singure supradoze și caracteristicile acestora
(categorie – șacalul auriu (Nyctereutes procyonoides))

Nr. ord. animal	Nr. ident. animal	Caracteristicile animalului			Observații
		vârstă	sex	stare de sănătate	
1	GJ51	6 luni	♂	bună	
2	GJ52	6 luni	♀	bună	foarte agresiv
3	GJ53	3 luni	♂	bună	
4	GJ54	3 luni	♀	bună	
5	GJ55	3,5 luni	♀	bună	
6	GJ56	5 luni	♂	bună	foarte agresiv
7	GJ57	5 luni	♂	bună	foarte agresiv
8	GJ58	5 luni	♀	bună	
9	GJ59	5 luni	♂	bună	
10	GJ60	5 luni	♀	bună	

Procedura de testare

a) Descrierea metodelor aplicate:

- a1) Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale** – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (acordând o atenție deosebită înregistrării simptomelor clinice asociate cu rabia)
- a2) Diagnosticarea „post mortem” a rabiei**
 - imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)
 - test biologic pe șoareci (Koprowski, 1973)

b) Descrierea instrumentelor folosite:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi de 0.1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37 °C și 5% CO₂ – produs marca Hereus
- frigider Calex 250 l (temperatură 2 - 8°C)

c) Descrierea materialelor folosite:

- caiet pentru notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., seria 34 06 – cu titrul TCID₅₀ = 10^{7.1}/ ml (pentru prima vaccinare)
(în scopul verificării, virusul a fost concentrat în doza TCID₅₀ = 1 x 10 x 8.0/ml)
- LYSVULPEN por. ad us. vet., seria 45 07 – cu titrul TCID₅₀ = 10^{7.2}/ ml (pentru a doua vaccinare)
(în scopul verificării virusul a fost concentrat în doza TCID₅₀ = 1 x 10 x 8.0/ml)
- conjugat antirabic și conjugat negativ, produs de Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale testate:

- d1) **Specie** – șacal
- d2) **Gen sau rasă** – șacal auriu (Canis aureus)
- d3) **Categorie animal** – șacali tineri cu o vârstă cuprinsă între 3 – 6 luni
- d4) **Origine** – animalele au provenit de pe teritoriul Republicii Cehe (grădini zoologice, etc.)
- d5) **Identificare** – tatuaj pe ureche
- d6) **Număr de animale** – 10
- d7) **Condițiile în care animalele au fost ținute** – șacalii au fost ținuți câte 5 în boxe. Boxa era împărțită într-o construcție interioară, prevăzută cu un spațiu de repaus pentru șacali, și zona exterioară. Zona interioară a fost cimentată, iar zona exterioară era reprezentată de o porțiune acoperită cu nisip. Zona totală (adică platforma construcției interioare plus zona adiacentă) avea o mărime de 10 metri pătrați pentru cinci șacali.
- d8) **Hrănirea animalelor** – șacalii au fost hrăniți cu amestec furajer granulat pentru câini, fabricat de un producător comercial, și acreditat pe teritoriul Republicii Cehe, dar și cu resturi de carne fiartă și intestine selectate din abatoare autorizate sanitar. Dozele de amestec furajer granulat au fost determinate pe baza recomandării producătorului în funcție de greutatea șacalilor. Șacalii au fost hrăniți o dată pe zi, la ora 14:00. Șacalii au putut bea apă după poftă.
- d9) **Numele proprietarului animalelor** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané
- d10) **Denumirea institutului care realizează testele** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de administrare, calea de administrare, planul de administrare, planul de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale

Doză de administrare – administrarea repetată a unei (1) doze de administrare (1 momeală)

Cale de administrare – orală (consum natural); dovada consumului a constat în blisterele de plastic-aluminiu găsite sparte.

Plan de administrare – vaccinare repetată a dozei de administrare recomandată

Monitorizarea reacțiilor generale – șacalii supuși testelor au fost monitorizați zilnic pe durata unei perioade de 180 de zile de la administrarea primei și celei de-a doua doze. După perioada de 180 de zile de după administrarea celei de-a doua doze, șacalii au fost sacrificați fără suferință.

Diagnosticarea „post mortem” a existenței rabiei, în laborator – diagnosticarea prezenței rabiei în creierul șacalilor sacrificați s-a realizat folosind metoda fluorescenței directe (Dean and Abelseth, 1973) și testul biologic pe șoareci (Koprowski, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea examinatorului:

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.

Data nașterii: 26 noiembrie, 1953

Educație: 1969 – 1973: Colegiul agricol și de industrie – specializare: medicină veterinară, în Kroměříž

1973 – 1979: Universitatea de medicină veterinară din Brno

1 Aprilie, 1979: Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané, începerea activității

1979 – 1980: Stagiul militar la Serviciul Veterinar al Poliției de Frontieră

1980 – 1987: Inspector inginerie independent al departamentului de control și management al calității

1985 – 1990: lucrare de diplomă – obiect de studiu: disciplina științifică epizotologie și zooigienă.

1987 – 1995: Șeful Departamentului de control și management al calității:

din 1 februarie, 1995: Director de producție al Bioveta, s.r.o.

din 1 ianuarie, 1998 – prezent: Director de producție și al departamentului de dezvoltare a biopreparatelor și produselor farmaceutice veterinare

Membrul al următoarelor organizații de specialitate:

Societatea cehoslovacă de microbiologie – din 1980

Societatea științifică cehoslovacă în domeniul micologiei – din 1980

Societatea cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Autor sau co-autor - 101 publicații profesionale.

Autor certificate:

Autor sau co-autor - 15 brevete și 5 modele de utilitate.

Rapoarte finale:

Autor sau co-autor - 9 rapoarte finale referitoare la preparatele intrate în folosință.

Specializare profesională: imunologie, virologie

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.

Tabel nr. 17 Siguranța administrării repetate a unei doze – la șacalul auriu (*Canis aureus*)

Nr. ord.	Nr. ident. animal	Prima admin.		Evaluare clinică după prima administrare a vaccinului					
		zi	serie	1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni
1	GJ51	2.9.1999	34 06	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
2	GJ52			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
3	GJ53			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
4	GJ54			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
5	GJ55			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
6	GJ56			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
7	GJ57			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
8	GJ58			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
9	GJ59			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
10	GJ60			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde

Nr. ord.	Nr. ident. animal	a doua admin.		Evaluare clinică după a doua administrare a vaccinului						Examinare în laborator	
		zi	serie	1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	fluorescență directă	test biologic
1	GJ51	16.3.2000	45 07	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
2	GJ52			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
3	GJ53			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
4	GJ54			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
5	GJ55			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
6	GJ56			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
7	GJ57			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
8	GJ58			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
9	GJ59			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ
10	GJ60			corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	negativ	negativ

E. Siguranța pentru rozătoarele crescute în libertate, testate în condiții de laborator (dovada faptului că tulpina virală nu se răspândește de la un animal la altul)

Rezumat:

a) Monitorizare clinică

Vaccinarea s-a făcut prin administrarea virusului rabic, tulpina SAD-Bern la 50 de șoareci de câmp într-o cantitate de $0.03 \times (10^{7.5} \text{ TCID}_{50})$. Apoi, șoarecii de câmp vaccinați au fost ținuti la un loc cu 50 de șoareci de câmp nevaccinați (animale de control). Pe durata perioadei de monitorizare de 180 de zile, nu s-au raportat decese la animalele testate pentru rabie din niciunul din cele două grupuri. Din grupul animalelor la care virusul a fost administrat, un șoarece de câmp a murit, iar din grupul de control, doi șoareci de câmp au murit. Nu s-a diagnosticat prezența rabiei la niciunul din animalele moarte. După finalizarea testului, toate animalele au fost sacrificate, iar prezența virusului rabic în creier a fost testată prin intermediul metodei fluorescenței directe. Nu s-a dovedit prezența rabiei la niciunul din cazuri.

b) Dovada prezenței virusului rabic

După administrarea vaccinului de virus rabic, tulpina SAD-Bern în cantitate de $0.03 \times (10^{7.5} \text{ TCID}_{50})$ la 50 de șoareci de câmp după plasarea animalelor vaccinate la un loc cu 50 de șoareci de câmp la care nu s-a administrat virusul (animale de control), prezența virusului rabic a fost verificată prin metoda fluorescenței directe în nasofaringele, glanda salivară, nervul ischiadic, măduva spinării, musculatura membrului inferior, ficatul și creierul animalelor din ambele grupuri. Examinarea s-a făcut pe 10 dintre animalele din fiecare grup în cea de-a 7-a, a 14-a, a 21-a, a 28-a și cea de-a 35-a zi de la începerea testului. La șoarecii de câmp la care s-a administrat virusul, prezența virusului a fost demonstrată în cea de-a 7-a zi în nasofaringele de la 8 animale (80%) și în ziua a 14-a în nasofaringele unui (1) animal (10%). Nu s-a dovedit prezența rabiei la niciunul din animalele de control.

Expunere:

Dovada faptului că vaccinarea virusului rabic, tulpina SAD-Bern nu se răspândește de la un animal la altul printre rozătoarele crescute în libertate, este extrem de importantă. Rozătoarele crescute în libertate (șoarecii, șoarecii de câmp, popândăul etc.) sunt predispuse la virusul rabic și, prin administrarea obișnuită a vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet. (la fel ca și în cazul altor preparate similare, produse de alte companii, adică prin distribuire gratuită în domenii diferite), se poate întâmpla ca (și se întâmplă) ca momeala amplasată să fie consumată de alte animale decât cele țintă – vulpea roșie sau câinele-enot. Unul dintre aceste grupe de animale, care nu fac ținta studiului, sunt rozătoarele crescute în libertate. Acestea consumă numai substanța momelii, dar sunt cazuri în care mușcă prin blisterele de plastic-aluminiu, venind în contact cu virusul vaccinal plasat în interiorul blisterelor (s-au găsit blistere avariate de rozătoare). Este foarte important din punct de vedere al epizootologiei să se dovedească faptul că apariția și răspândirea rabiei este total exclusă în cazul unui contact de acest tip.

Șoarecele de câmp a fost folosit ca model de rozătoare crescută în libertate pentru testul menit să demonstreze răspândirea tulpinii SAD-Bern. Pe teritoriul țării noastre, acesta este animalul cel mai răspândit (trăiește în colonii), în special pe miriști și câmpuri întinse de trifoi și lucernă, acolo unde contactul intens între indivizii din colonii apare în mod frecvent. Este important ca, pe perioada acestui contact intens, șoarecele de câmp să fie principala sursă de nutriție pentru vulpea roșie și alți prădători (bursucul, dihorul, nevăstuica, mistrețul sălbatic, șoricarul, vîndereul și multe altele). În perioada în care prezența acestor rozătoare este excesivă, ele sunt adesea vîdate de pisicile domestice, ca urmare a diversității nutriționale pe care acestea o caută. Cel mai des acestea sunt pisici domestice și nu pisici sălbatice care vînează șoareci de câmp. Apoi, pisicile domestice se întorc acasă și intră în contact cu animalele domestice și oamenii. Evitarea transmiterii vaccinării virusului rabic, tulpina SAD-Bern printre

rozătoarele crescute în libertate este importantă nu numai din punct de vedere al transmiterii infecției, ca urmare a contactului dintre diferite specii de animale, dar și din punct de vedere al transmiterii infecției cu rabie la oameni. O atenție deosebită trebuie acordată patogenității virusurilor vaccinale administrate pe care orală pentru imunizarea animalelor împotriva rabiei. Acest lucru este atestat de un număr de lucrări recent publicate (de exemplu, Follmann and partners, 1996).

Concluzie:

Pe baza unui experiment realizat pe șoareci de câmp, s-a demonstrat că vaccinarea virusului rabic, tulpina SAD-Bern nu se răspândește de la un animal la altul, în cazul rozătoarelor crescute în libertate.

Procedura de testare

a) Descrierea metodelor aplicate:

- a1) **Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale** – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (acordând o atenție deosebită înregistrării simptomelor clinice asociate cu rabia)
- a2) **Diagnosticarea „post mortem” a rabiei** - imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)

b) Descrierea instrumentelor folosite:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi de 0.1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37 °C și 5% CO₂ – produs marca Hereus
- frigider Calex 250 l (temperatură 2 - 8°C)
- instrumente de disecție

c) Descrierea materialelor folosite:

- caiet pentru notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., seria 36 06 – cu titrul TCID₅₀ = 10^{8.0}/ ml
- conjugat antirabic și conjugat negativ, produs de Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale testate:

- d1) **Specie** – șoarece de câmp
- d2) **Gen sau rasă** – șoarece de câmp (*Microtus arvalis*)
- d3) **Categorie animal** – animale adulte (categorii variate de vârstă și sex)
- d4) **Origine** – animalele au provenit de pe teritoriul Republicii Cehe
- d5) **Identificare** – combinații variate ca urmare a creșterii ambelor urechi
- d6) **Număr de animale** – 200
- d7) **Condițiile în care animalele au fost ținute** – șoarecii de câmp au fost ținuți în recipiente de plastic clasice pentru creșterea șoarecilor de laborator. Capacul superior a fost confecționat din fire inoxidabile. Recipientele erau localizate în incinta unor încăperi prevăzute cu aer condiționat și cu o temperatură, umiditate și circulație a aerului stabile. Șoarecii de câmp au fost păstrați câte zece în recipient.

d8) **Hrănirea animalelor** – șoarecii de câmp au fost hrăniți cu un amestec furajer granulat pentru șoareci. S-au adăugat verdețuri, bucăți de fructe (mere, pere) și furaje din sfeclă. Apa a putut fi băută după poftă din picurătoare automate pentru apă.

d9) **Numele proprietarului animalelor** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d10) **Denumirea institutului care realizează testele** – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de administrare, calea de administrare, planul de administrare, planul de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale

Doză de administrare – 0.03 ml de vaccin LYSVULPEN por. ad us. vet. comercial, seria 36 06, cu titrul $10^{8.0}$ TCID₅₀/ml

Cale de administrare – orală – administrare prin sondare în cavitatea bucală.

Plan de administrare

- a) 50 de șoareci de câmp – 0.03 ml pe cale orală (la 50 de șoareci de câmp nu s-a administrat vaccinul – grup de control). Cinci șoareci de câmp vaccinați și ne-vaccinați au fost păstrați într-un singur recipient.
- b) 50 de șoareci de câmp – 0.03 ml pe cale orală (la 50 de șoareci de câmp nu s-a administrat vaccinul – grup de control). Cinci șoareci de câmp vaccinați și ne-vaccinați au fost păstrați într-un singur recipient.

Monitorizarea reacțiilor generale

- a) Perioada de monitorizare a durat 180 de zile (pentru depistarea simptomelor clinice de rabie). După finalizarea testului, animalele au fost sacrificate și s-a verificat prezența rabiei în creierul rozătoarelor prin intermediul fluorescenței directe.
- b) Zece animale vaccinate și zece animale nevaccinate au fost sacrificate după 7, 14, 21, 28 și 35 de zile. Apoi s-a făcut examinarea prin intermediul fluorescenței directe a nasofaringelui, glandei salivare, nervului ischiadic, măduvei spinării, musculaturii membrului inferior, ficatului și creierului.

Rezultatele sunt afișate în tabelele nr. 9 și nr. 10.

Diagnosticarea „post mortem” a existenței rabiei, în laborator – diagnosticarea prezenței rabiei în creierul animalelor sacrificate s-a realizat folosind metoda fluorescenței directe (Dean and Abelseth, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea examinatorului:

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.

Data nașterii: 26 noiembrie, 1953

Educație: 1969 – 1973: Colegiul agricol și de industrie – specializare: medicină veterinară, în Kroměříž

1973 – 1979: Universitatea de medicină veterinară din Brno

1 Aprilie, 1979: Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané, începerea activității

1979 – 1980: Stagiul militar la Serviciul Veterinar al Poliției de Frontieră

1980 – 1987: Inspector inginerie independent al departamentului de control și management al calității

1985 – 1990: lucrare de diplomă – obiect de studiu: disciplina științifică epizotologie și zooigienă.

1987 – 1995: Șeful Departamentului de control și management al calității:

din 1 februarie, 1995: Director de producție al Bioveta, s.r.o.

din 1 ianuarie, 1998 – prezent: Director de producție și al departamentului de dezvoltare a biopreparatelor și produselor farmaceutice veterinare

Membrul al următoarelor organizații de specialitate:

Societatea cehoslovacă de microbiologie – din 1980



BIOVETA, a. s., Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 00420 517 318 500 e-mail: comm@bioveta.cz

Societatea științifică cehoslovacă în domeniul micologiei – din 1980

Societatea cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Autor sau co-autor - 101 publicații profesionale.

Autor certificate:

Autor sau co-autor - 15 brevete și 5 modele de utilitate.

Rapoarte finale:

Autor sau co-autor - 9 rapoarte finale referitoare la preparatele intrate în folosință.

Specializare profesională: imunologie, virologie

Doctor-medic veterinar Vladimír Vrzal, CSc.

Siguranța pentru rozătoarele crescute în libertate, testate în condiții de laborator (dovada faptului că tulpina virală nu se răspândește de la un animal la altul)

Tabel nr. 9

a) Evaluare clinică

Nr. animale	Specie	Administrarea virusului rabic tulpina, SAD-Bern LYSVULPEN por. ad us. vet. seria 36 06	Data administrării	Perioadă de monitorizare						Diagnosticarea rabiei folosind metoda fluorescenței directe	Obs.
				1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni		
50 buc	șoarece de câmp	à 0,03 x 10 ^{8,0} TCD ₅₀	18.8.1999	coresp.	coresp.	coresp. 1 animal mort (negativ pt. rabie)	coresp.	coresp.	coresp.	negativ	animalele la care s-a administrat virusul și animalele de control au fost ținute la un loc în condiții obișnuite (5+5 animale)
50 buc	șoarece de câmp	fără administrarea virusului (animale de control)	-	coresp.	coresp.	coresp. 1 animal mort (negativ pt. rabie)	coresp. 1 animal mort (negativ pt. rabie)	coresp.	coresp.	negativ	animalele la care s-a administrat virusul și animalele de control au fost ținute la un loc în condiții obișnuite (5+5 animale)

Siguranța pentru rozătoarele crescute în libertate, testate în condiții de laborator (dovada faptului că tulpina virală nu se răspândește de la un animal la altul)

Tabel nr. 10

b) Diagnosticarea rabiei

Nr. animale	Specie	Administrarea virusului rabic tulpina, SAD-Bern LYSVULPEN por. ad us. vet. serie 36 06	Data administrării	Diagnosticarea rabiei prin organe	Diagnosticarea rabiei prin metoda fluorescenței directe					Obs.
					a 7-a zi	a 14-a zi	a 21-a zi	a 28-a zi	a 35-a zi	
50 buc	șoarece de câmp	à 0,03 x 10 ^{8,0} TCD ₅₀	18.8.1999	Nasofaringe	8 anim. pozitive (80%) 2 anim. negative (20%)	1 anim. pozitiv (10%) 9 anim. negative (90%)	negativ	negativ	negativ	animalele la care s-a administrat virusul și animalele de control au fost ținute la un loc în condiții obișnuite (5+5 animale)
				Glandele salivare	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	
				Nervul ischiadic	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	
				Măduva spinării	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	
				Musculatura membrului inferior	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	
				Ficat	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	
				Creier	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	

Siguranța pentru rozătoarele crescute în libertate, testate în condiții de laborator (dovada faptului că tulpina virală nu se răspândește de la un animal la altul)

Tabel nr. 10b

b) Diagnosticarea rabiei

Nr. animale	Specie	Administrarea virusului rabic tulpina, SAD-Bern LYSVULPEN por. ad us. vet. seria 36 06	Data administrării	Diagnosticarea rabiei prin organe	Diagnosticarea rabiei prin metoda fluorescenței directe					Obs.
					a 7-a zi	a 14-a zi	a 21-a zi	a 28-a zi	a 35-a zi	
50 buc	șoarece de câmp	fără administrarea virusului (animale de control)	-	Nasofaringe	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	animalele la care s-a administrat virusul și animalele de control au fost ținute la un loc în condiții obișnuite (5+5 animale)
				Glandele salivare	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	
				Nervul ischiadic	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	
				Măduva spinării	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	
				Musculatura membrului inferior	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	
				Ficat	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	
				Creier	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	

5. Siguranța pentru rozătoarele crescute în libertate, testate în condiții de laborator (dovada faptului că tulpina virală nu se răspândește de la un animal la altul)

Rezumat:

S-a administrat în mod normal (prin înghițire spontană din adaptorul cu bilă) virus rabic, tulpina SAD-Bern într-o cantitate de aprox. 0.5 ml de virus cu un titru de $10^{6.1}$ TCID₅₀/ ml la 50 de șoareci albi de laborator; apoi, aceste animale au fost ținute la un loc cu 50 de șoareci albi de laborator care nu au fost vaccinați în prealabil (animale de control). Pe durata perioadei de monitorizare de 180 de zile, nu s-au raportat decese la animalele testate pentru rabie în niciunul din cele două grupuri de animale. Un șoarece din grupul celor vaccinați a murit și un șoarece din grupul animalelor de control a murit de asemenea. Nu s-a diagnosticat prezența rabiei la niciunul din animale moarte. După finalizarea testului, toate animalele au fost sacrificate, iar prezența virusului rabic a fost testată în creierul acestora prin intermediul metodei fluorescenței directe.

Expunere:

Șoarecele alb de laborator a fost folosit ca și animal model în scopul demonstrării faptului că virusul rabic, tulpina SAD-Bern nu se răspândește de la o rozătoare la alta. Aceste animale sunt predispuse la rabie și sunt de asemenea folosite ca animale testate în scop demonstrării prezenței virusului rabic la testul biologic.

Virusul SAD-Bern a fost administrat șoarecilor în mod natural, adică șoarecii au băut dintr-un adaptor cu bilă. Spre deosebire de administrarea virusului prin sondare în cavitatea bucală, spre exemplu, această metodă de administrare nu afectează zona delicată și sensibilă a nasofaringelui. Aceste răni neobișnuite sau pătrunderea nefirească a virusului în turbinele nazale poate cauza decesul animalelor ca urmare a rabiei. Metoda obișnuită de administrare a virusului rabic, tulpina SAD-Bern la șoarecii testați a dat naștere unor condiții identice cu cele din libertate, din zonele unde rozătoarele intră în contact cu virusul vaccinal acoperit cu momeală. Prezența rabiei nu a fost diagnosticată după ce virusul a fost administrat în mod natural la animale și nu a apărut nici la animalele de control. Prezența virusul rabic nu a fost detectată nici în urma examinării post mortem.

Concluzie:

În cazul rozătoarelor crescute în laborator s-a demonstrat pe baza unui experiment că, în cazul șoarecilor albi de laborator, după administrarea pe cale naturală, virusul rabic, tulpina SAD-Bern nu se răspândește de la un animal la altul.