

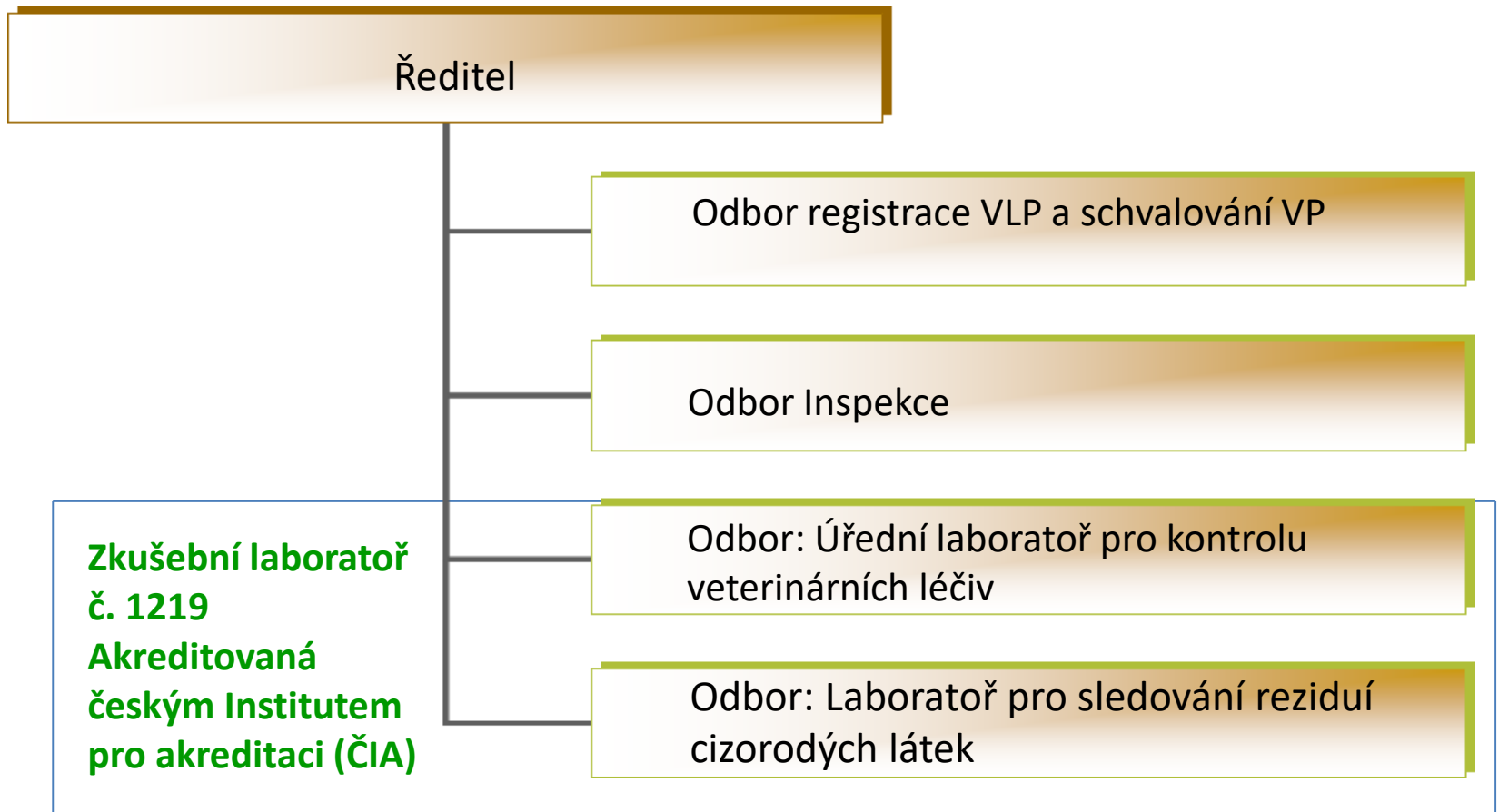
# Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv

Brno – dvě pracoviště:  
Hudcova 56A a Palackého 174

**Dana Pivodová**  
**Martina Rejtharová**  
**Lucie Pokludová**



# Diagram organizační struktury ÚSKVBL



# ÚSKVBL- národní autorita v oblastech:

## REGULATORNÍCH

- Registrace veterinárních léčivých přípravků (= VLP)
- Schvalování veterinárních přípravků (= VP) a veterinárních technických prostředků (= VTP)
- Hodnocení biocidů: MZ hlavní garant

## INSPEKČNÍCH

- Výroba LL a VLP
  - Výroba MK
  - Distribuce VLP
  - Kontrola trhu
  - Farmakovigilance
  - Sběr dat o spotřebách VLP
    - specificky
- ANTIMIKROBIKA**
- Podíl na utváření právních předpisů v oblasti VLP a souvisejících
  - ..... A **LABORATORNÍCH**



3.	Aktivní činnost a spolupráce s národními, evropskými a jinými mezinárodními institucemi
3.1	Příprava a připomínkování právních předpisů
3.2	Ministerstvo zemědělství, Státní veterinární správa a další partneři Ústavu v ČR
3.3	Instituce EU a další zahraniční partneři
3.4	Činnost Ústavu ve vztahu k regulovaným subjektům
4.	Agenda ÚSKVBL
5.	Činnost Odboru Registrace a schvalování
5.1	Registrace veterinárních léčivých přípravků
5.2	Antibiotická politika
5.3	Klinické hodnocení léčiv a povolování dovozu a použití neregistrovaných léčivých přípravků
5.4	Veterinární přípravky, veterinární technické prostředky a biocidy
6.	Činnost Odboru Inspekce
6.1	Inspekce SVP
7.	Činnost Zkušební laboratoře ÚSKVBL
7.1	Odbor: Úřední laboratoř pro kontrolu veterinárních léčiv
7.2	Odbor: Laboratoř pro sledování reziduí cizorodých látek

# Registrace VLP ... A praktické info pro veterinární lékaře

- Registrační postupy
- Farmaceutika pokymy
- ČÁST 2 Analytické zkoušky
- ČÁST 3 Zkoušení bezpečnosti a reziduí
- ČÁST 4 Předklinické zkoušení a klinické hodnocení



## + schvalování VP a evidence VTP

# Inspekce

- vydávání povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků včetně medikovaných krmiv a veterinárních autogenních vakcín, včetně změn vydaných povolení
- vydávání povolení k činnosti kontrolní laboratoře v oblasti veterinárních léčiv, včetně změn vydaných povolení
- vydávání povolení k distribuci veterinárních léčiv, včetně změn vydaných povolení
- vydává certifikáty výrobcům, kontrolním laboratořím nebo distributorům, kterými osvědčuje splnění podmínek správné výrobní praxe nebo správné distribuční praxe
- kontroluje u provozovatelů a dalších osob zacházejících s léčivy dodržování zákona o léčivech, dodržování správné výrobní praxe, dodržování správné distribuční praxe a podmínek v příslušném povolení
- připravuje ke zveřejnění seznamy provozovatelů
- podílí se na mezinárodní spolupráci v oblasti inspekcí

Odbor inspekce ÚSKVBL je dále pověřen v rámci činnosti a oprávnění ÚSKVBL podle § 65 zákona č. 166/1999 Sb., o veterinární péči, ve znění pozdějších předpisů:

- kontrolou dodržování povinností stanovených zákonem o veterinární péči
- na základě požadavku příslušného výrobce veterinárních přípravků osvědčit, že tento výrobce splňuje při výrobě veterinárních přípravků (schvalované přípravky, nikoli léčiva) požadavky správné výrobní praxe
- kontrolou nad uváděním do oběhu a používáním veterinárních přípravků
- odběrem vzorků



Mohlo by vás také  
zajímat

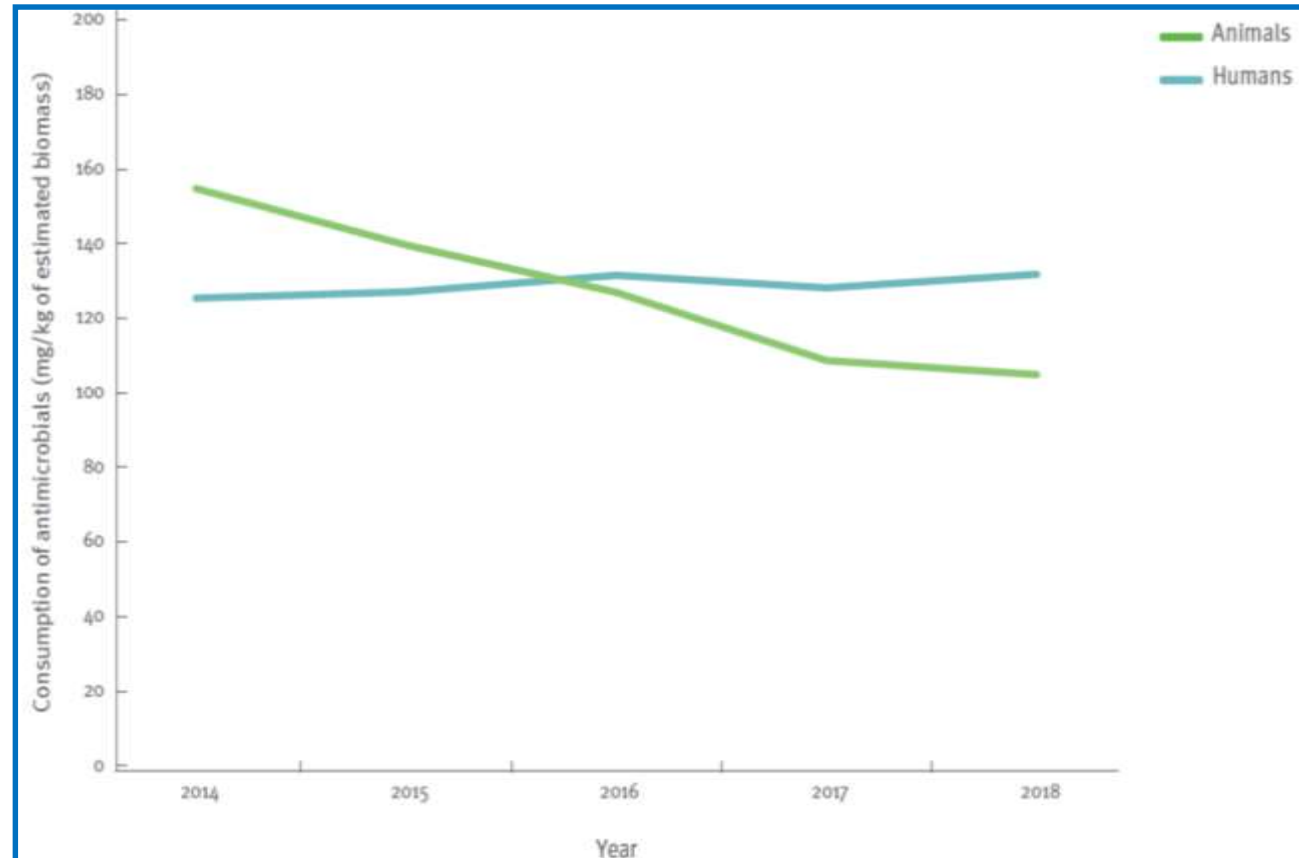
# Situace a trendy ve spotřebách veterinárních antimikrobik v ČR

v kontextu Evropy a spotřeb v humánní medicíně

# Diskuse: Kdo spotřebuje více antimikrobik ?

Vážený průměr spotřeby antimikrobik z celkové populace lidí a potravin produkujících zvířat v EU/EEA – trend (2014-2018)

- Celková spotřeba ATM nižší u **potravin produkujících zvířat** než u **lidí** (27 států EU/EEA, 2016-2018)
- Statisticky významný **pokles o 32%** váženého průměru u potravin produkujících zvířat (2014 až 2018)
- Spotřeba v **humánní** medicíně mírně narůstala

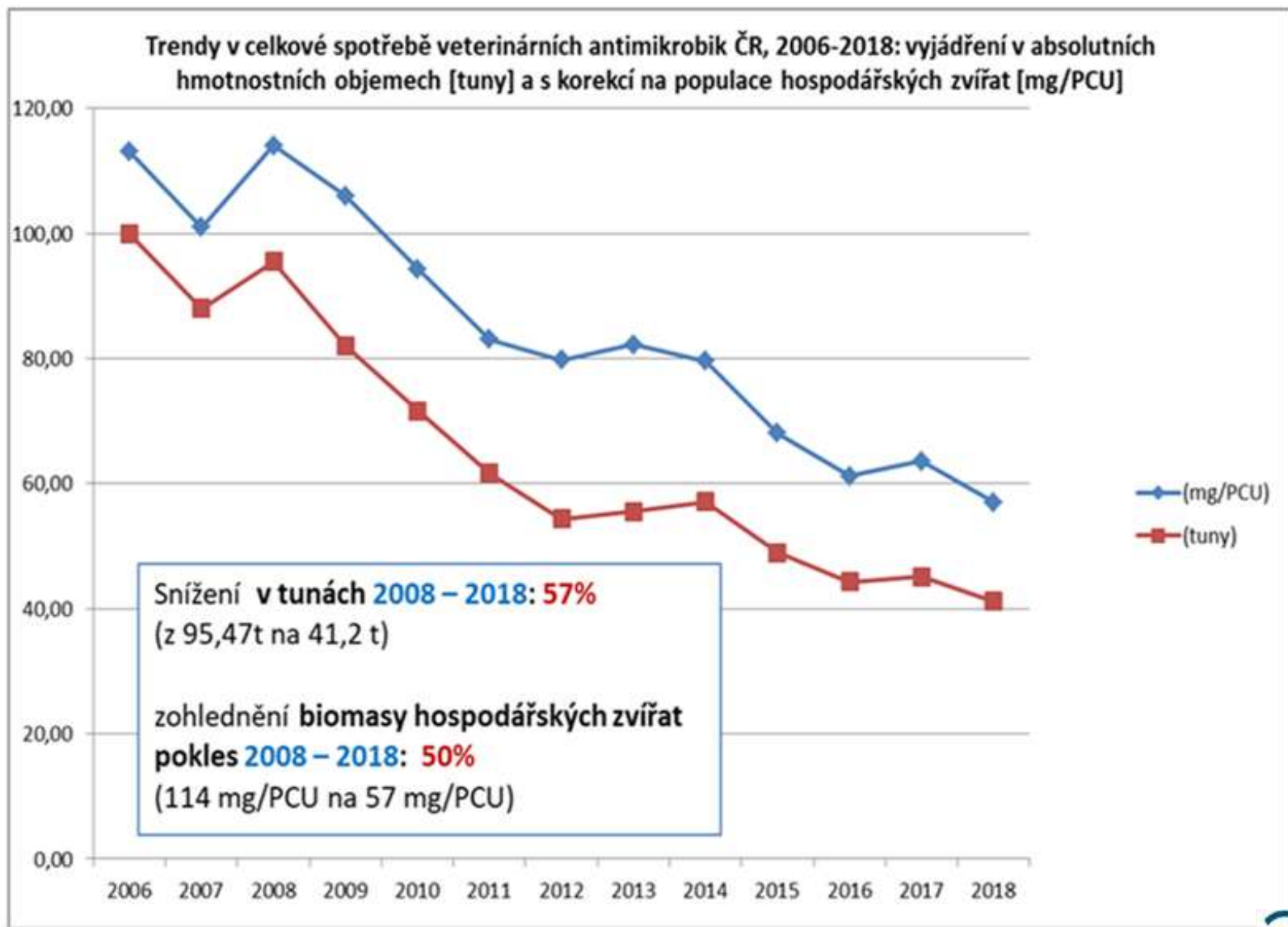


(a) For humans: ATC J01 Antibacterials for systemic use.

(b) For food-producing animals: ATCvet QA07AA, QA07AB, QG01AA, QG01AE, QG01BA, QG01BE, QG51AA, QG51AG, QJ01, QJ51, QP51AG

(c) AT, BE, BG, CY, DE, DK, EE, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK.

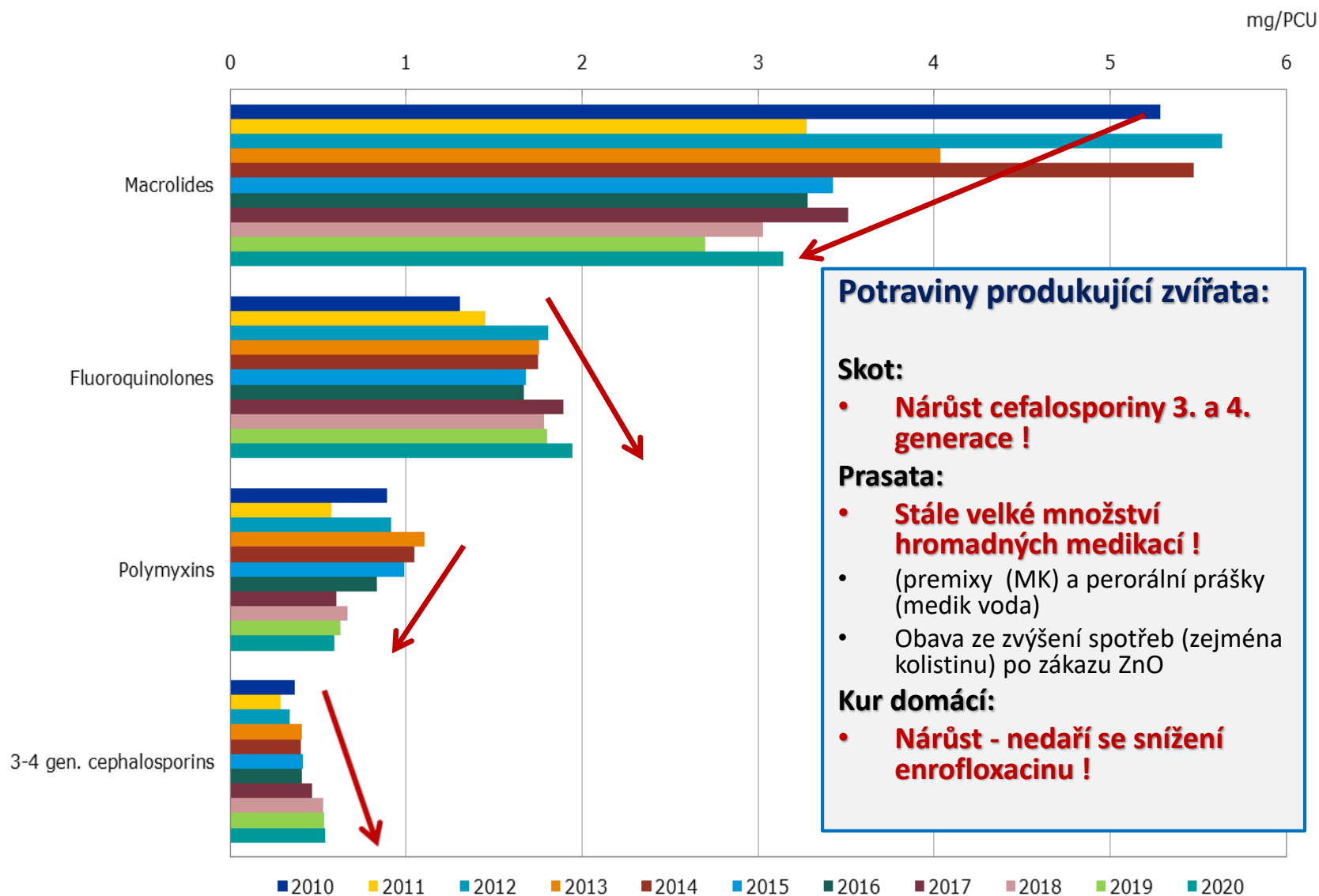
# Spotřeba vet antimikrobik dlouhodobě klesá





# Kriticky významná antimikrobika

trendy 2010-2020 ČR vet: **indikátory kvality používání !**



# Jak si stojí ČR ve srovnání s dalšími státy EU/EEA a

Data o prodeji vet ATM zkorigovaná na populace hospodářských zvířat [mg/PCU]

## DATA 2018

Velký rozptyl spotřeb vztahený na populaci zvířat mezi 31 státy Evropy:

nejnižší 2,9 – nejvyšší 466.3 mg/PCU

medián 57 mg/PCU, průměr 103,2

ČR 57 mg/PCU

Příklad výrazného snížení s  
přibližně stejných výchozích  
spotřeb jako ČR

UK

Již ve 2018  
30mg/PCU

CH

Již ve  
2018  
40mg/PCU

AT

Již ve 2018  
50mg/PCU



- Data je nutno interpretovat obezřetně, mezi jednotlivými státy se liší složení populací zvířat i portfolio podávaných antimikrobik, více slovní komentář

Zdroj dat ESVAC: Sales of veterinary antimicrobial agents in 31EU/EEA countries in 2018

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report_en.pdf)

# Spotřeby vybraných skupin antimikrobik: potraviny produkující zvířata vs lidé

Spotřeba vybraných antimikrobik se velmi liší mezi státy jak v humánní, tak ve veterinární oblasti !

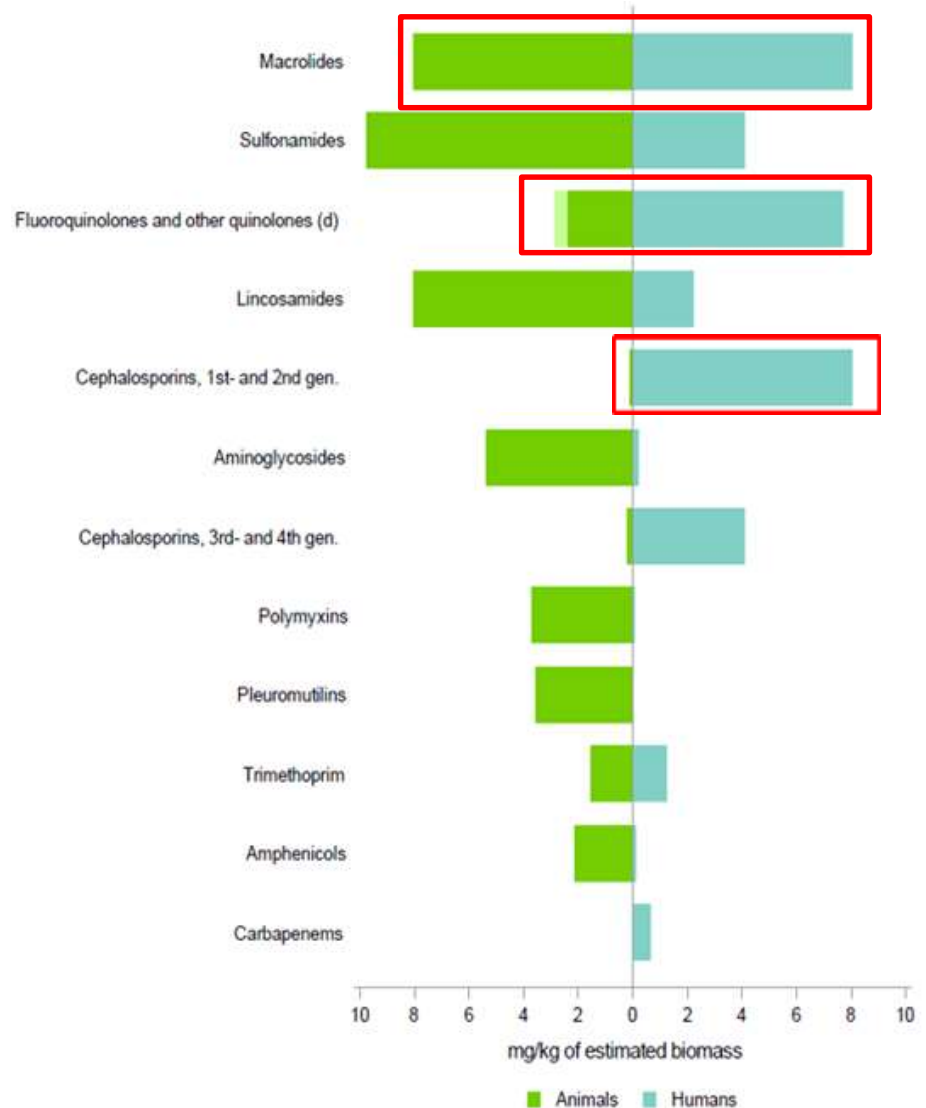
*data je nutno interpretovat v kontextu – viz slovní komentář*

ZAMĚŘENO na CIAs data 2017:  
29 EU/EEA států, které dodaly data jak za veterinární, tak za humánní oblast:

Srovnání mediány v mg/PCU biomasy

- Cef3/4 lidé 2,8 > zvířata 0,2
- FQ lidé 6,4 > zvířata 1,1
- Makrolidy lidé 6,4 > zvířata 5,7

- Polymyxiny (kolistin)  
lidé 0,03 < zvířata 1,7

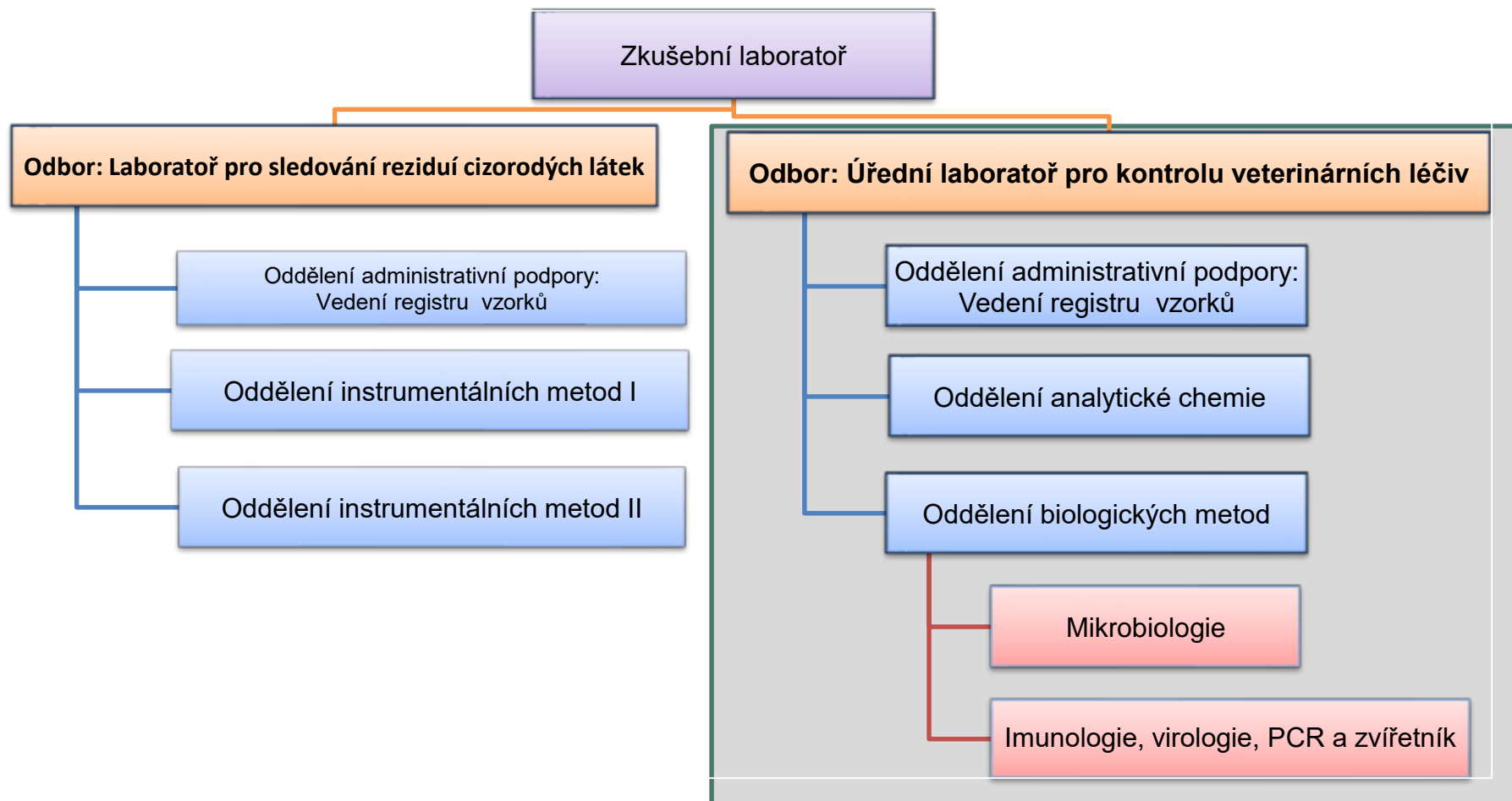


# Nejsme jenom úřad 😊



... Aneb, co by mohl student/absolvent PŘ F MU  
poznat v laboratořích ÚSKVBL?

# Organizační struktura zkušební laboratoře



# Zkušební laboratoř OMCL



Vedoucí laboratoře MVDr. Dana Pivodová

# Zkušební laboratoř OMCL

## Zkušební laboratoř – Standardy kvality

- **Interní audity**  
auditoři ze Zkušební laboratoře případně auditoři z jiných odborů ústavu (každá položka ze standardu ISO 17025 jedenkrát ročně)
- **Testy kvality zkoušení v rámci systému OMCL**
  - PTS (Proficiency testing EDQM = externí hodnocení kvality EHK) (2021)
    - PTS 215 Volumetric titration
    - PTS 217 Relative density (Ph. Eur. 2.2.5)
    - PTS 218 Liquid chromatography, assay (Ph. Eur. 2.2.29, RP C8 UV detection)
    - PTS 219 Dissolution test (Ph. Eur. 2.9.3)
  - EHK (Státní zdravotní ústav – mikrobiologie, identifikace + testování citlivosti k antibiotikům) 4 x 5 vzorků/rok
  - Kruhové testy – kontrola sterility, stanovení počtu životaschopných zárodků (LGC Standardy)

## Zkušební laboratoř – pokrytí kvalifikovanými pracovníky

### Personalistika

- Zkušební laboratoř má celkem 21 pracovníků
- Analytická chemie: 3 VŠ, 3 laborant/ka
- Biologické metody:
- Microbiologie: 3 VŠ, 3 laborantka
  - Immunologie a virologie (včetně sekce se zvířaty) 3 VŠ, 2 laborant/ka
- Další technická podpora: 3 zaměstnanci
- Administrativní činnosti: 1 zaměstnanec

## Zkušební laboratoř - akreditace

- **Akreditace audity ČIA**
  - 1<sup>st</sup> akreditace 1999 (EN 45 001)
  - 2<sup>nd</sup> akreditace 2002 ČSN EN ISO/IEC 17025:2000
  - 3<sup>rd</sup> akreditace 2007 ČSN EN ISO/IEC 17025:2005
  - 4<sup>th</sup> akreditace 2012
  - 5<sup>th</sup> akreditace 2017 (platnost Certifikátu do 9/2022)
    - 3/2020 přechodné období pro implementaci ČSN EN ISO/IEC 17025:2018
- **V průběhu 5 letého období (jednoho akreditačního cyklu)**
  - Pravidelný audit 1x ročně – poslední červen 2021
  - Cílený audit v případě jakékoliv větší změny (např. nové přístrojové vybavení či technické zázemí, nové prostory, nová laboratoř) or nově akreditované metody

# Aktivity zkušební laboratoře

- Fyzikální, fyzikálně chemické a chemické analýzy léčiv a biologik/imunologik
- Zkoušky VLP, včetně zkoušek léčivých/účinných látek , excipinací a adjuvans nebo meziproduktů
  - Mikrobiologické zkoušky
  - Biologické zkoušky, excipients and adjuvants or intermediate productsVšechny tyto zkoušky jsou nezávislými testy a zkoušeními uskutečňovanými nezávisle na analýzách uskutečněných výrobcí jednotlivých VLP nebo výše uvedených položek
- Analýzy v souladu s požadavky lékopisu European Pharmacopoeia a/neb Českého lékopisu (Czech Pharmacopoeia), kde zkoušky zatím nebyly zavedeny do příslušných lékopisů, postupuje s metodikami poskytnutými výrobcí, nicméně analýzy jsou prováděny nezávisle a kriticky zhodnoceny



# Zkušební laboratoř OMCL

- Oddělení analytické chemie:

HPLC/UPLC – DAD s fluorescenční detekcí

AAS; Karl-Fisher titrace;

automatické potenciometrické titrace;

vybavení pro zkoušky disoluce

vybavení pro zkoušení rozrušitelnosti tablet

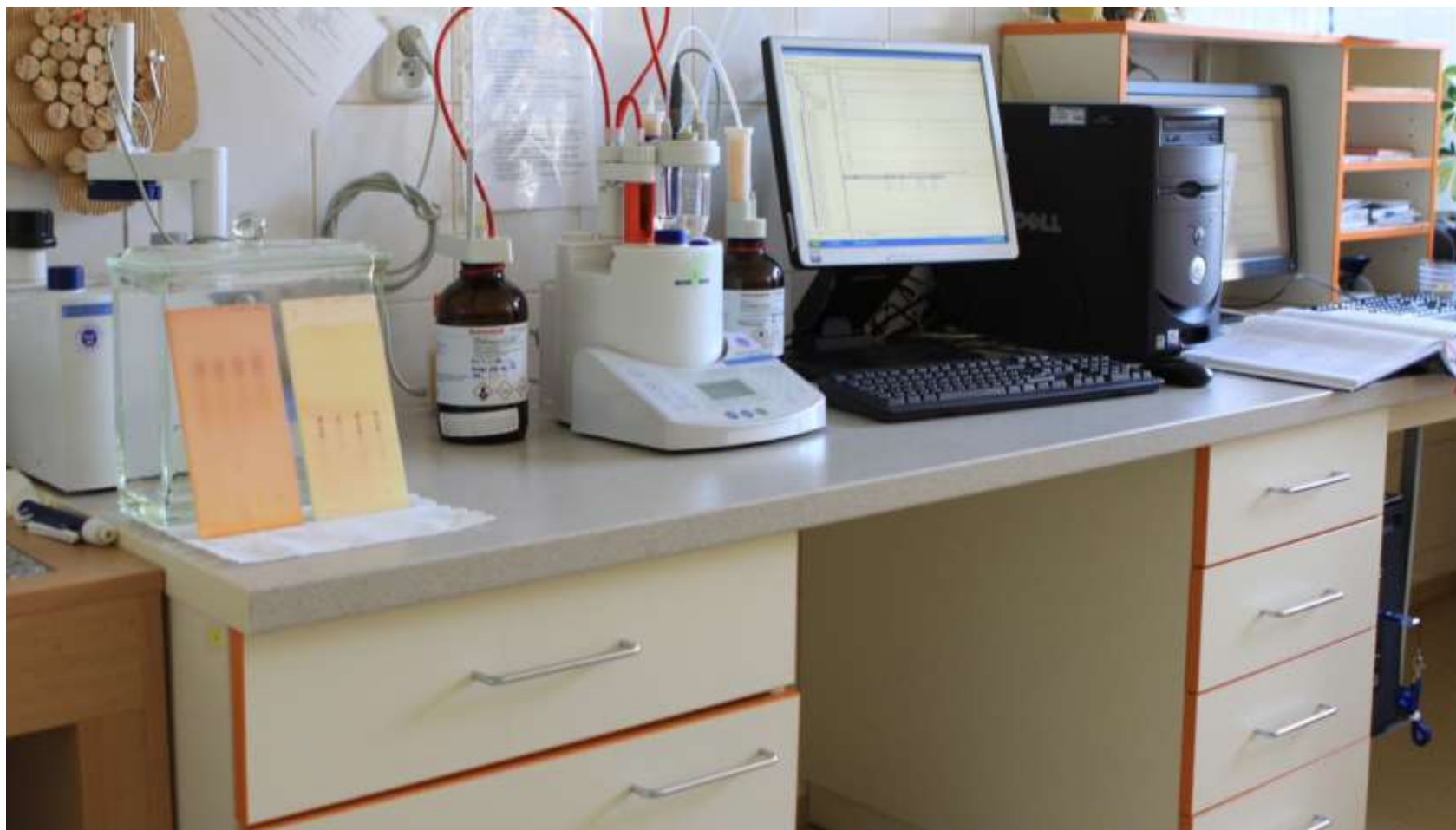
rotační viskozimentrie

UV/Vis – spektrometrie etc.

# Analytická chemie - disoluce



# Analytická chemie: KF a TLC



# Analytická chemie – HPLC a UPLC



# Zkušební laboratoř další činnosti

- **Zkoušení vzorků pro další účely**

- Národní program dozoru nad trhem a studie/vzorky odebrané odborem inspekce
- V případě potřeby zkoušení nově registrovaných VLP – spolupráce s odborem registrace
- Vzorky nutné přezkoušet v rámci farmakovigilančních hlášení /signálů ve spolupráci s odborem inspekce
- Testování materiálů používaných v laboratořích v souvislosti se zajištěním standardů kvality

- **Zkoušení vzorků na základě požadavku externích subjektů**

- V rámci mezinárodních procedur registrace – postupy MRP/DCP (spolupráce s ostatními zkušebními laboratořemi)
- Testování medikovaných krmiv
- Testování biologických materiálů (kontaminace *Mycoplasma spp.*)
- Imunologické VLP retestování vzorků v OCABR postupu (pro držitele rozhodnutí o registraci) – testování každé šarže pro uvolnění na trh v rámci propouštění šarží imunologik – vydávání OCABR certifikátu platného v EU (bilingvální verze EN/CS

# Zkušební laboratoř – aktivity spojené s tzv. Oficiálním posouzením protokolu kontroly šarží (OBPR)

## OBPR – Official Batch Protocol Review

- Návaznost na legislativu (dříve směrnici, nově nařízení o VLP a související právní normy)
- Jedná se o posouzení záznamů výrobní dokumentace předmětné šarže daného přípravku, kterou na ÚSKVBL předkládá držitel rozhodnutí o registraci, případně výrobce.
- Pokyn:  
“EU Administrative Procedure for a Harmonised Application of Article 81 for Official Batch Protocol Review of Immunological Veterinary Medicinal Products“

Např. v roce 2021, OBPR postup byl uplatněn pro imunologický VLP:

### *Živá a inaktivovaná vakcína proti Dermatofytozám*

Pozn: Od září 2014, v souladu s ustanovením § 32 odst. 4 písm. c) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, implementujícím ustanovení článku 81 směrnice 2001/82/ES ve znění směrnice 2004/28/ES, je i nadále platné rozhodnutí ÚSKVBL o zahrnutí imunologických veterinárních léčivých přípravků proti dermatofytozám do programu úředního uvolňování šarží IVLP na trh formou OBPR (*nově návaznost na nařízení o VLP 2019/6 a dále bude novelizace zákona o léčivech*)

# Zkušební laboratoř - OCABR a související činnosti

## OCABR – Official Competent Authority Batch Release

### (úřední uvolnění šarže a vydání certifikátu)

- **Dle článku 82 - směrnice 2001/82/EC amended by Directive 2004/28/EC**  
(Nově od 28.2. 2022 bude dle nařízení o VLP a navazujících právních norem)

Pokyn:

„EU Administrative Procedure for Application of Article 82 for Official Control Authority Batch Release of Immunological Veterinary Medicinal Products“

### + Specifické pokyny pro imunologické VLP vhodné pro postup OCABR

V roce 2021, the OCABR postup uplatněn pro následující imunologické VLP:

- *Vakcína proti července prasat živá (relevant EDQM document PA/PH/OMCL (2003) 10, DEF 2CORR) (od roku 2008)*
- *Vakcína proti vzteklině pro lišky a psíky mývalovité živá (relevant EDQM document PA/PH/OMCL (04) 5, DEF 3CORR) (od 2009)*
- *Equinní Influenza vakcína inaktivovaná (relevant EDQM document PA/PH/OMCL (04) 4, DEF 2 CORR) (od 2009)*
- *Vakcína proti vzteklině pro veterinární použití inaktivovaná (relevant EDQM document PA/PH/OMCL (2011) 209 DEF 2 CORR) (od 2015)*  
celkem bývá ročně otestováno přes 100 šarží !

# Virologie – čisté prostory





# Expert ze zkušební laboratoře

- Jako člen pracovní skupiny pro Official Medicinal Control Laboratories – General European OMCL Network at EDQM
  - a jako člen „Veterinary Batch Release Network“ (VBRN)
- Účast zástupce ÚSKVBL na pravidelných jednáních skupin expertů Evropské lékopisné komise konané na EDQM:
  - skupina 7 antibiotika
  - skupina 10A chemické látky

# OMCL – další aktivity

- **EDQM**

- CAP Programmes – testing VMPs authorized through centralized procedure (since 2004)
- MSS – testing studies for VMPs - active substance + dosage form
- Collaborative studies for establishment of international biological and chemical standards (since 1999)
- Testing of new methods (alternative)
- Sharing information in OMCLs Database (- information about individual laboratories)
- Contribution to the European Pharmacopoeia

The Institute participates in the elaboration of the European Pharmacopoeia through the activities of its experts in the groups

- 15V (MVDr. R. Smítalová PhD),
- 7 and 10A (PharmDr. Jaroslav Maxa PhD).

# Zkušební laboratoř: Mikrobiologie

Testy sterility (Ph.Eur.2.6.1.)- čisté prostory třídy A/B

Mikrobiologické zkoušení nesterilních léčivých přípravků ( čisté prostory třídy A/B)

- microbial enumeration tests – stanovení celkového počtu zárodků (Ph.Eur.2.6.12.)
- test for specified micro-organisms – zkouška na specifické mikroorganismy (Ph.Eur.2.6.13.)

Testování přítomnosti *Mycoplasma* spp.

- kultivační metoda (Ph.Eur.2.6.7)

Stanovení antibiotik mikrobiologickou metodou

- difuzní metoda (Ph.Eur.2.7.2.)

Bakteriální endotoxiny – LAL test

- kinetická chromogenní metoda (Ph.Eur. 2..6.14.)

Stanovení počtu životaschopných zárodků

- (Ph.Eur.-Mon. 0062) – živé bakteriální vakcíny

Kultivace a identifikace mikroorganismů

Stanovení účinnosti protimikrobních konzervans

- Efficacy of antimicrobial preservation (Ph.Eur.5.1.3)

## Biologická zkoušení – imunologie a virologie:

Detekce cizorodých komponent ve vakcinách – PCRs (Ph.Eur.2.6.21.)

Detekce Mycoplasma - PCR (Ph.Eur.2.6.7.)

Zkoušky účinnosti:

Swine Erysipelas Vaccine inact.–ELISA (Ph.Eur.5.2.1.+mon.0064)

Equine influenza vaccine inact. – HIT, SRH (Ph.Eur. mon.0249 + OIE 2.5.7)

Newcastle Disease vaccine inact. (Ph.Eur. mon.0870)- ELISA

Rabies vaccine for vet. use inact. (Ph.Eur. mon.0451)- serological method

- NIH test (challenge test)

virus titre: Rabies vaccine for foxes live (Ph.Eur. mon.0746)

Newcastle disease vaccine live (Ph.Eur. mon.0450)

Infectious bursal disease (Gumboro) vaccine live (Ph.Eur. mon.0587)

Myxomatosis disease vaccine live (Ph.Eur. mon.1943)

# Mikrobiologie



# Mikrobiologie – čisté prostory



# Mikrobiologie – stanovení účinnosti antibiotik mikrobiologickými metodami



Využití počítačové analýzy obrazu pro vyhodnocování výsledků - makrosnímání

Napojení na vyhodnocovací SW  
- Protokol o výsledku stanovení

Využití počítačové analýzy obrazu pro mikroskopii

# Laboratoř PCR





# Laboratoř PCR: flow box – pŕíprava vzorků




# Parazitologická vyšetření (mimo zkušební laboratoř OMCL)



# Laboratoř pro sledování reziduí cizorodých látek ÚSKVBL

 **Pracoviště: Brno, Palackého 174**

 Národní referenční laboratoř pro  
rezidua anabolických látek a  
zakázaných léčiv

Vedoucí: Mgr. Martina Rejtharová

# Laboratoř pro sledování reziduí cizorodých látek ÚSKVBL

- Úplná rekonstrukce bývalých laboratořích SVÚ Brno v prostorách KVS pro Jihomoravský kraj v roce 2009



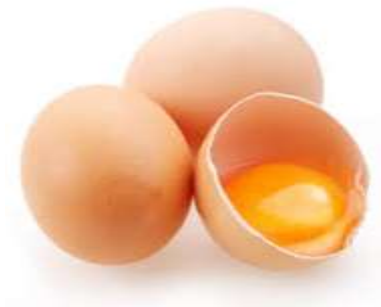
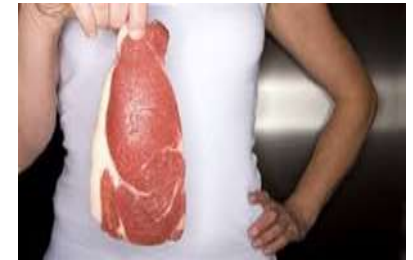
# Laboratoř pro sledování reziduí cizorodých látek ÚSKVBL

- **Nezpochybnitelná stanovení velmi malých množství reziduí ve složitých biologických matricích.**

- Stanovované koncentrace:

**$\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $\mu\text{g}/\text{l}$  ( $\text{ng}/\text{g}$ ,  $\text{ng}/\text{ml}$ )**

- Matrice: moč, sval, mléko, vejce, med, játra, ledvina, krmivo, krevní sérum, srst, peří
- Zvířata: skot, prasata, drůbež, ryby ...
- 2500 vzorků / rok



# Laboratoř pro sledování reziduí cizorodých látek ÚSKVBL

- Analytická technika:
  - důraz na **přesnost a citlivost**
- **Chromatografie s hmotnostní detekcí**
  - LC-MS/MS
  - GC-MS
  - GC-MS/MS



# Laboratoř pro sledování reziduí cizorodých látek ÚSKVBL

- Vysoké nároky na přípravu vzorků



# Laboratoř pro sledování reziduí cizorodých látek ÚSKVBL

- Investice do obnovy přístrojů
  - 2020 LC-MS/MS 12 milionů Kč





# Laboratoř pro sledování reziduí cizorodých látek ÚSKVBL

- Investice do obnovy přístrojů
  - 2014 GC-MS 3 miliony Kč



# Laboratoř pro sledování reziduí cizorodých látek ÚSKVBL

- Pro plnění požadavků Evropské Komise prostřednictvím Evropských referenčních laboratořích na citlivost analytických metod je nutné průběžně inovovat přístrojové vybavení podle nejnovějších technologických poznatků.



Poděkování kolegům z ÚSKVBL, včetně kolegů z laboratorních sekcí ÚSKVBL,

Poděkování MVDr. D. Pivodové a Mgr. M. Rejtharové za poskytnutí materiálů a snímků pro prezentaci !

Poděkování současnému (MVDr. Jiří Bureš) i předchozímu (Prof MVDr. Alfred Hera CSc) za udržení vysokého standardu a kvality práce ÚSKVBL v národním i mezinárodním kontextu

A Vám Děkuji za pozornost 😊

Dotazy/komentáře ?



[Pokludova@uskvbl.cz](mailto:Pokludova@uskvbl.cz)