Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí

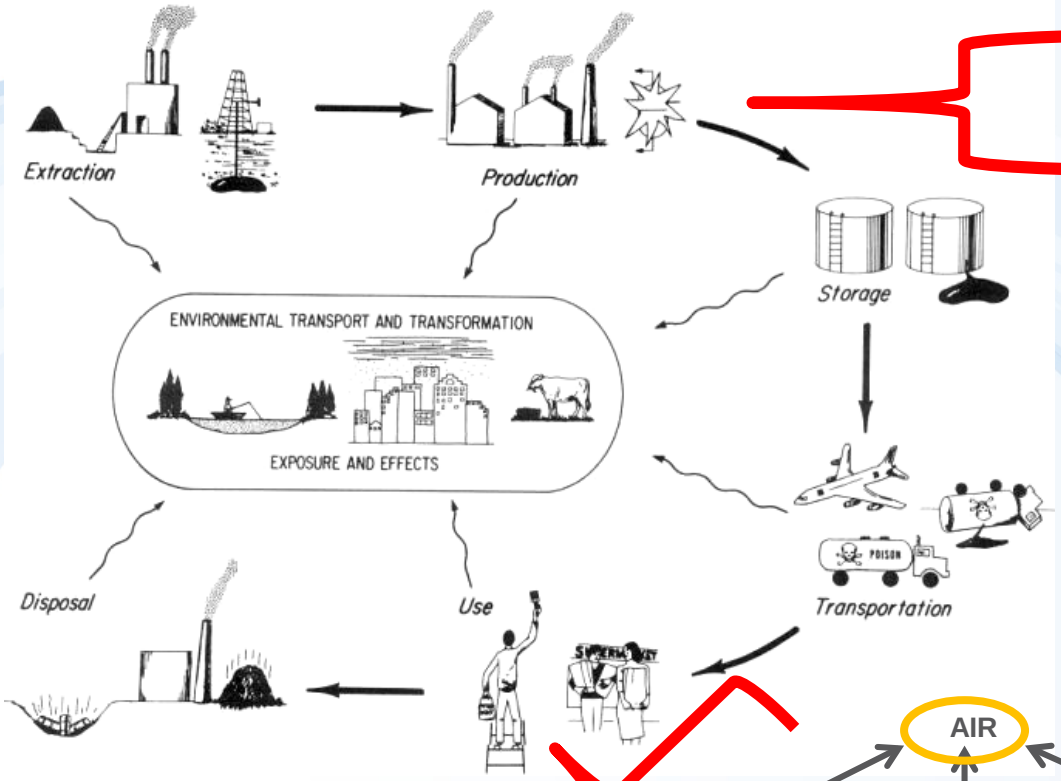
Správná laboratorní praxe
- poznámky biologické/toxikologické -

SLP – Spousta Listů Papíru
GLP - Give me a Lot of Papers

Luděk Bláha, PřF MU, RECETOX
www.recetox.cz

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

EVROPSKÁ UNIE esf
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY
OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost
UNIVERSITAS MASARYKIANA BRUNENSIS
INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ



Chemické látky („bulk“)

- Průmyslové látky, produkty
- Kosmetická chemie
- Potraviny / krmiva + kontakt s potravinami
- POR (pesticidy)
- Biocidy
- Léčiva humánní
- Léčiva veterinární

Směsi

nano

nano

nano

nano

§§

REACH (ECHA)

PPP (EFSA)

MPs (EMA)

Negativní vlivy
→ vliv na zdraví člověka
→ vliv na prostředí

Stresory
- Chemické
- Biologické (patogeny, GMO)
- Fyzikální (záření, hluk...)

Dva mechanismy “řízení” (§§)
1. před uvolněním – registrace
2. v prostředí

Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí

§§

WFD – povrch.voda
GWD – podzemní v.
WWTP – odpadní v.
Sedimenty

Půda (SD)

Ovzduší

Odpady

Přehled - vybrané otázky v této přednášce

- Zaměření kurzu na dvě hlavní oblasti
  - bezpečnost **chemických látek** (hlavní pozornost)
  - **GMO** (stručný přehled)

- **Část 1**
  - **Principy posuzování a řízení kvality prostředí (potravin…)**
    - **tj. retrospektivně** (např. kvalita vody)
  - Principy řízení **vybraných skupin látek**
    - Průmyslové látky (REACH)
    - Pesticidy (Přípravky na ochranu rostlin)
    - Léčiva

    (nejsou detailně diskutovány další velké skupiny ch. látek – biocidy, kosmetika, potraviny)

- **Část 2**
- **Principy zjišťování bezpečnosti chemických látek**
  - **tj. prospektivně („registrace“)**
  - Toxicita (zdraví lidí) vs Ekotoxicita (zdraví ekosystémů)
  - Biologické modely (in vivo, alternativy)

Kdo vlastně vyžaduje SLP ? … zákony

http://www.mvcr.cz/

Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

Zdraví člověka
principy kontroly a regulace

Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

GLP a zdraví člověka

- Zdraví ovlivňuje řada faktorů, jejichž KVALITA musí být kontrolována (státem) a důležité je zajistit také “kvalitu” analýz (GLP):
  - potraviny, pitná voda, rekreační voda, vnější ovzduší, pracovní ovzduší, hlučnost, léčiva
  - zdravotní péče (vyšetření, analýzy … správná klinická praxe)

- Autority dohlížející na kvalitu = Ministerstva (MZe, MZd, MŽP) a zřizované ústavy (jejich kompetence a přesahy jsou předmětem diskuze)
  - Dozorující a výkonná funkce
    - Hygienické stanice
    - Státní zemědělská a potravinářská inspekce
    - Státní veterinární správa
    - SÚKL a ÚSKVBL (viz dále – léčiva)
  - Další funkce (např. poradní, analýzy …)
    - Státní zdravotní ústav
    - Zdravotní ústavy (zpr. krajské)
    - Státní veterinární ústav

GLP a zdraví člověka

- Pro každou sledovanou kategorii, tj.:
  - Potraviny, Pitná voda, Rekreační voda, Ovzduší
  - Zdravotní péče

jsou definovány různé a specifické požadavky na kvalitu

- **Chemické rozbory** - **limity pro vybrané toxické látky** (různé druhy potravin, různé limity): toxické kovy – př. Hg, toxiny plísní, persistentní látky (polychlorované bifenyly, dioxiny), pesticidy, nepovolené náhražky
- **Mikrobiologická bezpečnost** - **kultivace nebo jiný průkaz patogenů** (např. metody molekulární biologie – Listerie v potravinách; sterilita léčiv podávaných intravenózně atd.)
- **Další specifické požadavky** (prašnost – např. limity pro PM10 = particulate matter >10mikrometrů; limity pro hlučnost …)
- **Lékařská vyšetření a analýzy** - např. průkaz rakovinných biomarkerů, biomarkery v těhotenství, přítomnost HIV …

GLP a zdraví člověka

- **Kdo sleduje (odpovídá za) kvalitu ?**
  - **výrobci** (voda, potraviny…) + **prodejci**
  - **zdroje** znečištění (průmysl, čistírny odp. vod …)

- Odpověné osoby musí objednávat zkoušky/rozbory:

- Zajištění rozborů (pokud jde o požadavek zákona)
  = **akreditované laboratoře**
    - Vlastní laboratoře přímo u výrobce
    - Soukromé laboratoře
    - Státní zdravotní ústav, Zdravotní ústavy, Veterinární ústavy …

- Občan, NGO atd může také požadovat/objednat (a následně nejspíš i zaplatit) rozbory kvality

www.mzcr.cz

Občan | Pacient

- Ministerstvo zdravotnictví
  - O ministerstvu
  - Poradní orgány ministra
  - Přímo řízené organizace
  - Zdroje informací
  - Dotace
  - Veřejné zakázky
  - Pracovní příležitosti
  - Protikorupční opatření ve zdravotnictví
  - Informatika MZ
  - Výroční zprávy dle zákona 106
  - Závěrečný účet kap.335
- Úřední deska
- Žádost o informace
- Pište MZ
- Reforma na míru

Hlavní stránka / Ministerstvo zdravotnictví / Přímo řízené organizace

Přímo řízené organizace

Státní ústavy

Název organizace	Adresa	Telefon	Fax
Státní ústav pro kontrolu léčiv	Šrobárova 48, Praha 10 - Vinohrady, 100 41	272 185 111, 255 726 111	272 739 995
Státní zdravotní ústav	Šrobárova 48, Praha 10 - Vinohrady, 100 42	267 081 111	272 744 354

Ústavy

Název organizace	Adresa	Telefon	Fax
Endokrinologický ústav	Národní 8, Praha 1, 116 94	224 905 111	224 905 325
Masarykův onkologický ústav	Žlutý kopec 7, Brno, 656 53	543 131 111	543 211 169

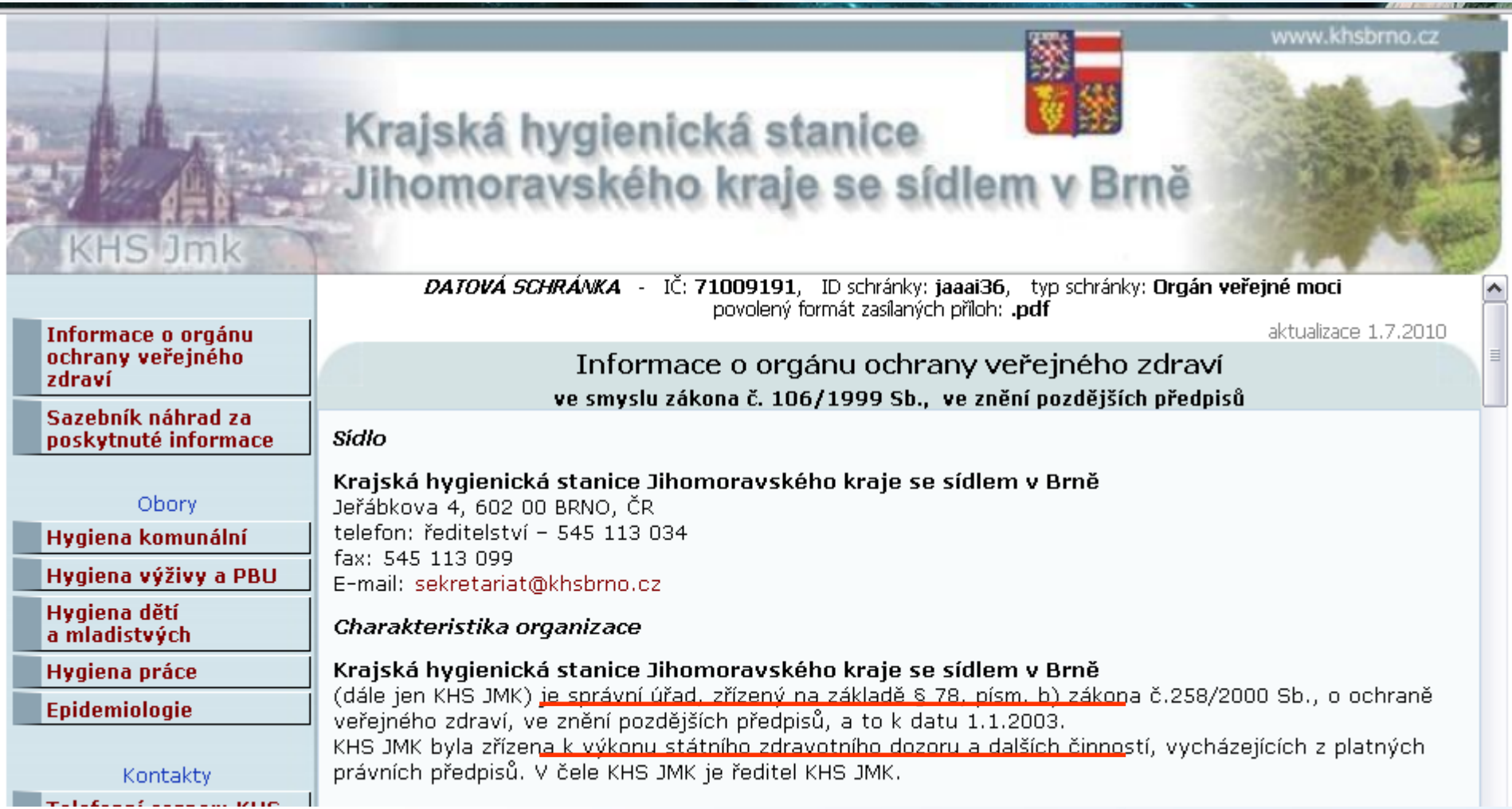
Nás

Tisknou
Odeslat

Informa

Publiko
Poslední úprava:

Krajské hygienické stanice (www.khsbrno.cz)



www.szpi.gov.cz

toxických látek
v prostředí

Témata zdraví a bezpečnosti
Aktuality
Integrovaný operační program - IOP
Autorizace a kvalita služeb v ochraně veřejného zdraví
Věda a výzkum
Knihovna
Odkazy

Poslání ústavu

Státní zdravotní ústav je příspěvkovou organizací ministerstva zdravotnictví. Jeho postavení a úkoly jsou stanoveny § 86 zákona č. 258/2000 Sb.,o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, a opatřením ministryně zdravotnictví čj: 31334/2002 ze dne 17. 12. 2002. Statutárním orgánem ústavu je ředitel, kterého jmenuje a odvolává na návrh hlavního hygienika České republiky ministr zdravotnictví. Sídlem ústavu je Praha.

V § 86 citovaného zákona se uvádí, že ústav se zřizuje k přípravě podkladů pro národní zdravotní politiku, pro ochranu a podporu zdraví, k zajištění metodické a referenční činnosti na úseku ochrany veřejného zdraví, k monitorování a výzkumu vztahů životních podmínek a zdraví, k mezinárodní spolupráci, ke kontrole kvality poskytovaných služeb k ochraně veřejného zdraví, k postgraduální výchově v lékařských oborech ochrany a podpory zdraví a pro zdravotní výchovu obyvatelstva.

Státní zdravotní ústav je zdravotnické zařízení a je oprávněn zpracovávat za účelem přípravy podkladů pro tvorbu státní zdravotní politiky a sledování dlouhodobých trendů výskytu infekčních a jiných hromadně se vyskytujících onemocnění údaje o zdraví fyzických osob v souvislosti s předcházením vzniku a šíření infekčních onemocnění, ohrožení nemocí z povolání a jiných poškození zdraví z práce, o expozici fyzických osob škodlivinám v pracovním a životním prostředí a o epidemiologii drogových závislostí a předávat je orgánům ochrany veřejného zdraví.

Zdravotní ústavy (příspěvkové organizace) – např. www.zubrno.cz

Státní veterinární **správa**

→ krajské veterinární správy (dozorující orgány jako KHS)

Státní **veterinární ústav** (příspěvková organizace MZe)

SVU Praha
Státní veterinární ústav Praha

- Home
- Diagnostika
- Vyšetření potravin
- Akreditace
- BSE
- Svozné linky
- Školící středisko
- Aktuality
- Mapa
- Napište
- Objednávky

Stanovení dibenzodioxinů, furanů (PCDD/PCDF)
a planárních kongenerů PCB metodou HRGC/HRMS (vysokorozlišovací hmotnostní spektrometrie a plynové chromatografie) na

Stanovení hladiny protilátek proti viru vztekliny
Na základě rozhodnutí EU komise SCoFCAH ze dne 19.8.2005 je SVÚ Praha oprávněn k vykonávání testace na přítomnost protilátek proti

Úvodní stránka - Home

Státní veterinární ústav Praha (SVÚ Praha) je příspěvkovou organizací zřízenou Ministerstvem zemědělství ČR.

Provádí:

LIMITY
Jak se odvodí „bezpečné“ limity, které jsou pak uplatňovány v legislativě?

1 - zdraví člověka

Limity pro (toxické) látky

- Odvození limitů využívá data z konkrétních toxikologických studií
  - Využívají se **dávky odvozené z toxikologických prací,** nejčastěji
    - **LD50** – odhadnutá *(modelovaná)* dávka, která je (po určité době expozice ve standardním – GLP – testu) letální pro 50% organismů (akutní, chronická)
    - **NOEL (NOAEL)** – no observed (adverse) effect level – hladina/dávka látky, která *v konkrétních experimentech* nevykazovala žádné (negativní) účinky

- Limity = doporučení zpravidla na nadnárodní úrovni (komise JECFA FAO/WHO)

- Základní „expoziční limity“
  - TDI nebo ADI (tolerovatelný / přijatelný denní příjem),
  - PTWI (provizorní tolerovatelný týdenní příjem),
  - PMTDI (provizorní maximální tolerovatelný denní přívod)
- *(Ekvivalent v USA RfD – referenční dávka)*

- Jednotky vyjadřování – μg/kg b.w./day (week)
- **Interpretace:**
  - Denní expozice (odhadnutá v rozpětí až jednoho řádu), která při celoživotní expozici pravděpodobně nezpůsobí poškození zdraví.

Důležité zkratky - limity

- **Potraviny**
  - TDI / ADI – tolerable / acceptable daily intake
  - Léčiva v potravinách – MRL (maximum residual level)

- **Pitná voda**
  - Kromě běžných limitů se uplatňuje také „hazard-based“ přístup pro koncentrace pesticidů
  - Žádný pesticid nesmí být v koncentraci vyšší než 0,01 ug/L
  - Arbitrárně (dohodu) stanovený „Threshold of toxicological concern“ (TTC)

- **Vnější ovzduší**
  - Maximální denní limity (např. prachové částice PM10)

- **Pracovní prostředí**
  - Threshold limit value (TLV)
  - Permissible exposure limit (PEL)
  - Short-term exposure limit (STEL)
  - Timeweighted averages (TWA)
  - Immediately dangerous to life or health value (IDLH)-

Acceptable Daily Intake (ADI)

Maximální množství reziduí, které může být denně přijímáno v potravě člověka bez zdravého rizika.

$$ADI = \frac{NOEL\ (mg/kg\ ž.hm.) * standardní\ váha\ člověka\ (kg)}{safety\ factor}$$

No observed effect level z chronické studie toxicity

Př.: Na základě výsledků toxicity po opakované dávce látky valnemulinu je NOEL 8 mg/kg/den; průměrná váha člověka 60 kg:

$$ADI = \frac{8 * 60}{100} = 4{,}8\ mg/den$$

mikrobiologický NOEL: ADI = 2,7 mg/den

Bezpečnostní (safety) faktory / Faktory nejistoty

Hodnota, která snižuje riziko reziduí pro člověka při extrapolaci výsledků toxicity ze zvířat na člověka.

Snižuje hodnotu NOEL 10 – 1 000x dle těchto kritérií:

- látky s teratogenním účinkem hodnota 1 000,
- nejsou-li výsledky chronické toxicity SF > 100 nebo 200,
- jsou-li známy údaje z chronické toxicity, pak SF = 100,
- jsou-li známy výsledky humánních testů SF =10.

Bezpečná koncentrace (SC – safe concentration)

$$\text{bezpečná koncentrace (ppm)} = \frac{\text{ADI}}{\text{gramy spotřebované/den}}$$

Uvažují se následující průměrné denní dávky živočišných potravin:

- 500 g masa (300 g svaloviny, 100 g jater, 50 g ledvin, 50 g tuku),
- 1 500 g mléka,
- 100 g vajec,
- 20 g medu.

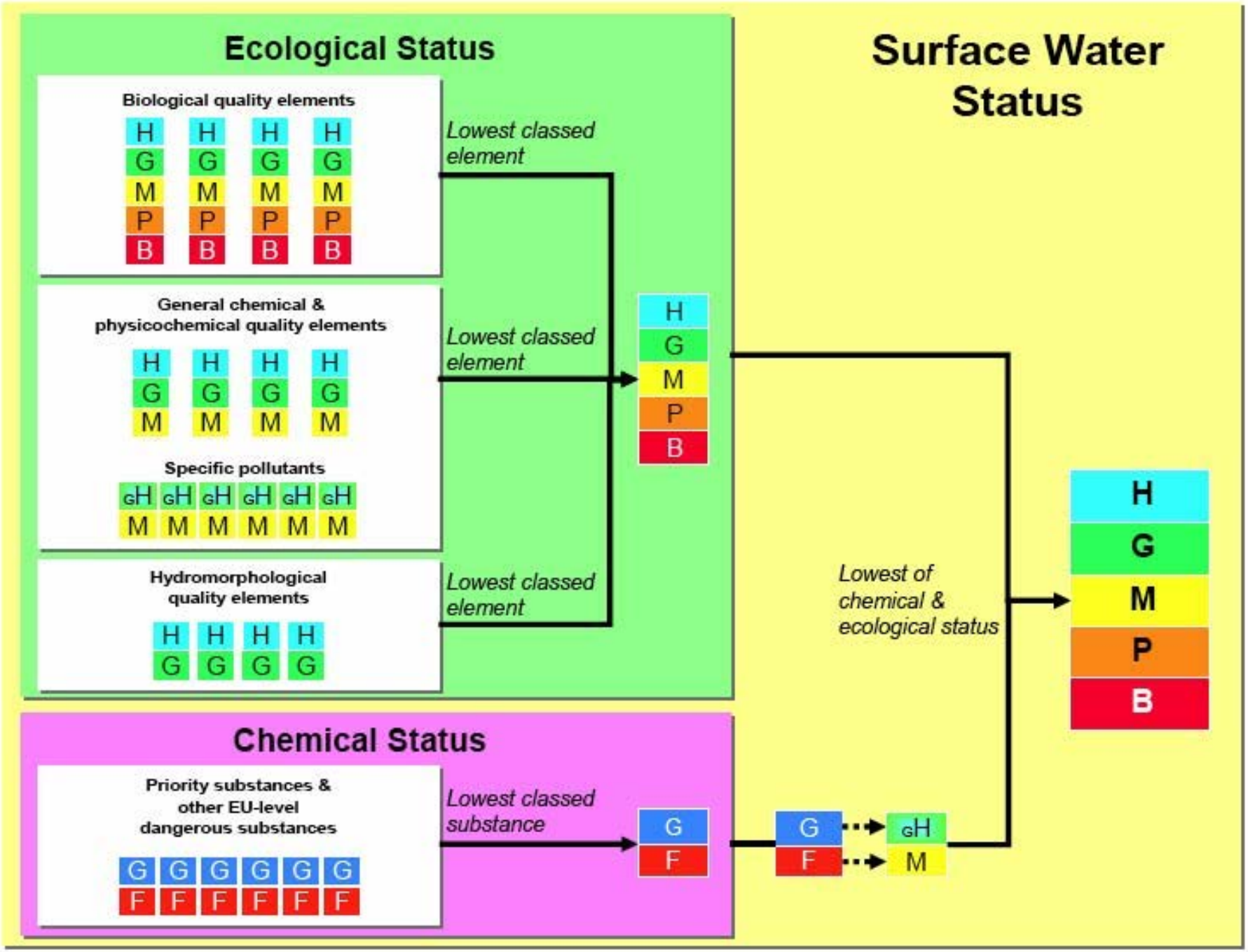
LIMITY
Jak se odvodí „bezpečné“ limity, které jsou pak uplatňovány v legislativě?

2 – kvalita prostředí: příklad VODA

Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

EU WFD - rámcová směrnice o vodách

- **Cíl EU WFD = dobrý stav vody**
  - 2 komponenty hodnocení kvality: „ekologická“ a **„chemická“**
  - Chemická komponenta: 3 seznamy látek
    - Seznam prioritních látek
      - Dobrá kvalita = koncentrace < **NEK**
        (Normy environmentální kvality, anglicky EQS)
        RP-NEK – roční průměrná koncentrace
        NPK –NEK – nejvyšší přípustná koncentrace
    - Seznam sledovaných látek („watch list“)
    - Seznam specifických polutantů
      - Dle plánů povodí („river basin specific pollutants)


Ecological Status
Biological quality elements
H H H H
G G G G
M M M M
P P P P
B B B B
Lowest classed element
General chemical & physicochemical quality elements
H H H H
G G G G
M M M M
Specific pollutants
gH gH gH gH gH gH
M M M M M M
Lowest classed element
Hydromorphological quality elements
H H H H
G G G G
Lowest classed element
H
G
M
P
B
Surface Water Status
Lowest of chemical & ecological status
H
G
M
P
B
Chemical Status
Priority substances & other EU-level dangerous substances
G G G G G G
F F F F F F
Lowest classed substance
G
F
G
F
gH
M

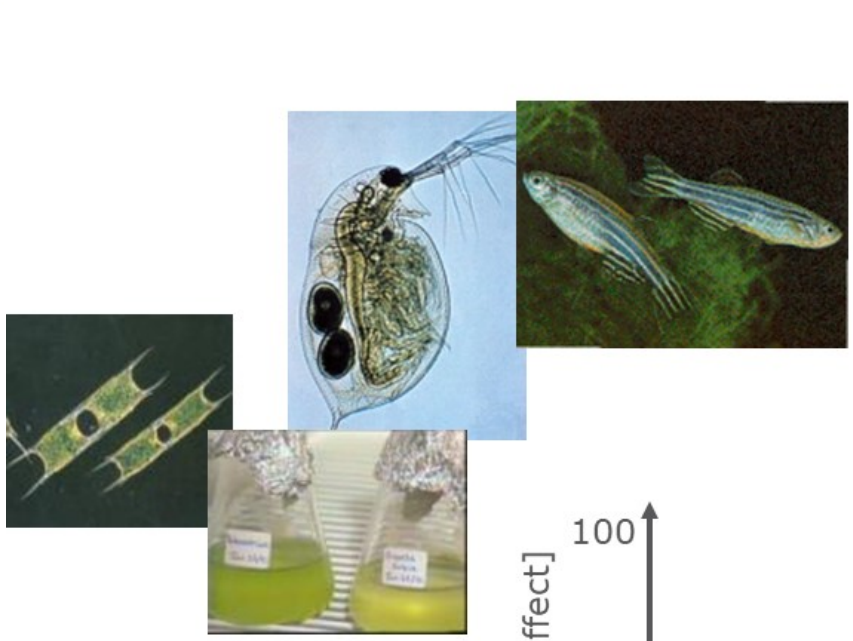
Seznam prioritních látek EU WFD (výběr, příklady)

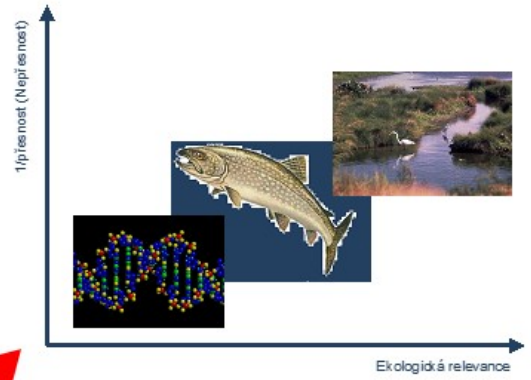
Aktuálně (2015) **seznam 44 prioritních látek (viz dole)**
+ seznam „sledovaných látek“ (watch list)

Č.	Název látky	Číslo CAS[1]	RP-NEK[2] Vnitrozemské povrchové vody [3]	RP-NEK[2] Ostatní povrchové vody	NPK-NEK[4] Vnitrozemské povrchové vody[3]	NPK-NEK[4] Ostatní povrchové vody	NEK Biota[12]
(21)	rtuť a její sloučeniny	7439-97-6			0,07	0,07	20
(22)	naftalen	91-20-3	2	2	130	130	
(23)	nikl a jeho sloučeniny	7440-02-0	4[13]	8,6	34	34	
(24)	nonylfenoly (4-nonylfenol)	84852-15-3	0,3	0,3	2,0	2,0	
(25)	oktylfenoly ((4-(1,1',3,3'-tetramethylbutyl)-fenol)	140-66-9	0,1	0,01	nepoužije se	nepoužije se	
(26)	pentachlorbenzen	608-93-5	0,007	0,0007	nepoužije se	nepoužije se	

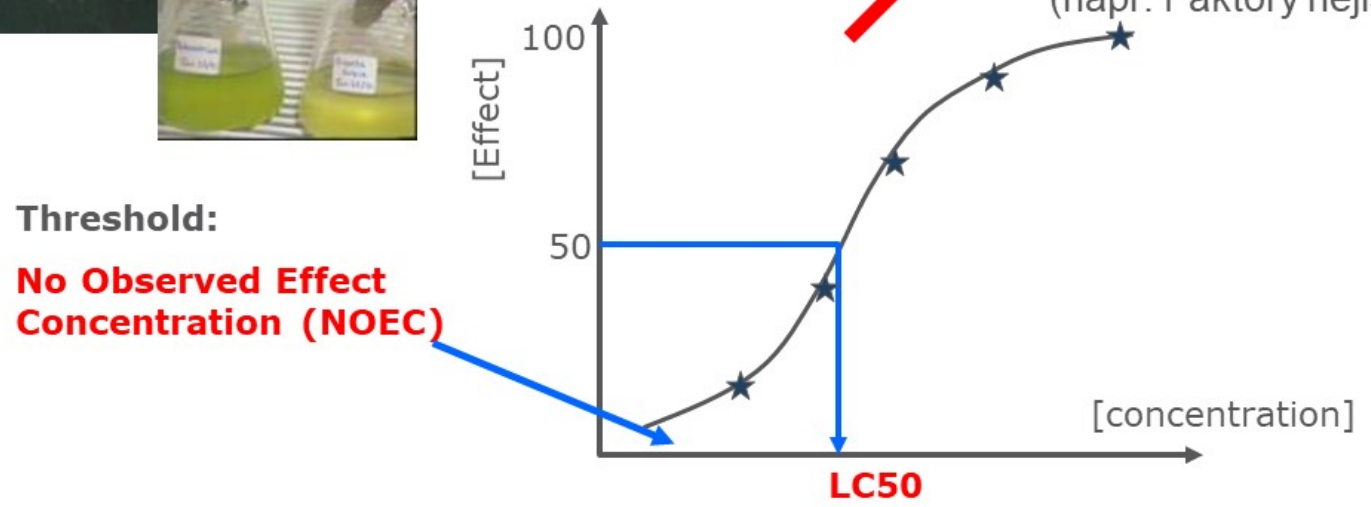
Odvození limitů

1) Experimentální ekotoxikologie → EC50 a/nebo NOEC z biotestů
2) Extrapolace → odvození PNEC (Predicted No Effect Concentration)
3) Přijetí do legislativy **(politické)**→EQS (Normy environmentální kvality)





Extrapolace
(např. Faktory nejistoty)



Threshold:

No Observed Effect Concentration (NOEC)

Faktory nejistoty - příklady

Faktory nejistoty pro odvození PNEC hodnot
(Guidance Document EU CIS-WFD No. 27)

Available data	Assessment factor
At least one short-term L(E)C50 from each of three trophic levels (fish, invertebrates (preferred *Daphnia*) and algae) (i.e. base set)	1000 [a)]
One long-term EC10 or NOEC (either fish or *Daphnia*)	100 [b)]
Two long-term results (e.g. EC10 or NOECs) from species representing two trophic levels (fish and/or *Daphnia* and/or algae)	50 [c)]
Long-term results (e.g. EC10 or NOECs) from at least three species (normally fish, *Daphnia* and algae) representing three trophic levels	10 [d)]
Species sensitivity distribution (SSD) method	5-1 (to be fully justified case by case) [e)]
Field data or model ecosystems	Reviewed on a case by case basis [f)]

→ odvození PNEC = bezpečná koncentrace

→ nastavení „limitů“ (EQS – environmental quality standards)

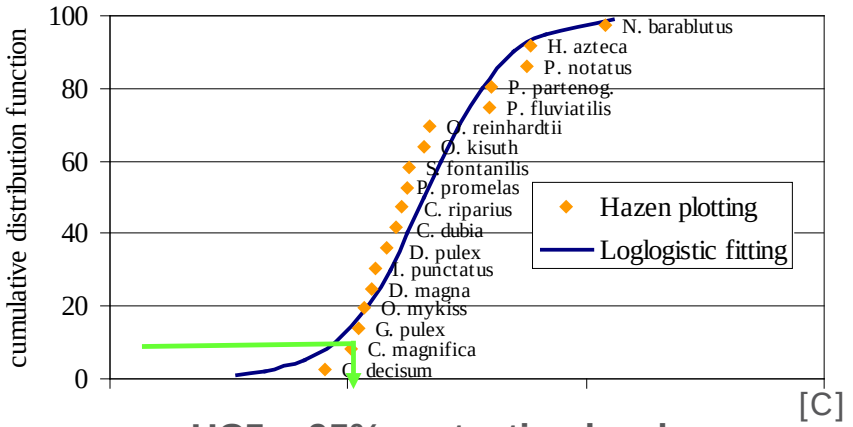
Hodnoty ekotox. EC50 / NOEC

Extrapolace pomocí faktorů (příklady)

Dostupná data	Assessment factor
L(E)C50 short-term toxicity tests	1000
NOEC for 1 long-term toxicity test	100
NOEC for additional long-term toxicity tests of 2 trophic levels	50
NOEC for additional long-term toxicity tests of 3 species of 3 trophic levels	10

Species sensitivity distribution (SSD)

statistická metoda – zohlední dostupná data = EC50 více druhů



HC5 = 95% protection level

PNEC (limity, EQS)

Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí

Bezpečnost průmyslových chemických látek

Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

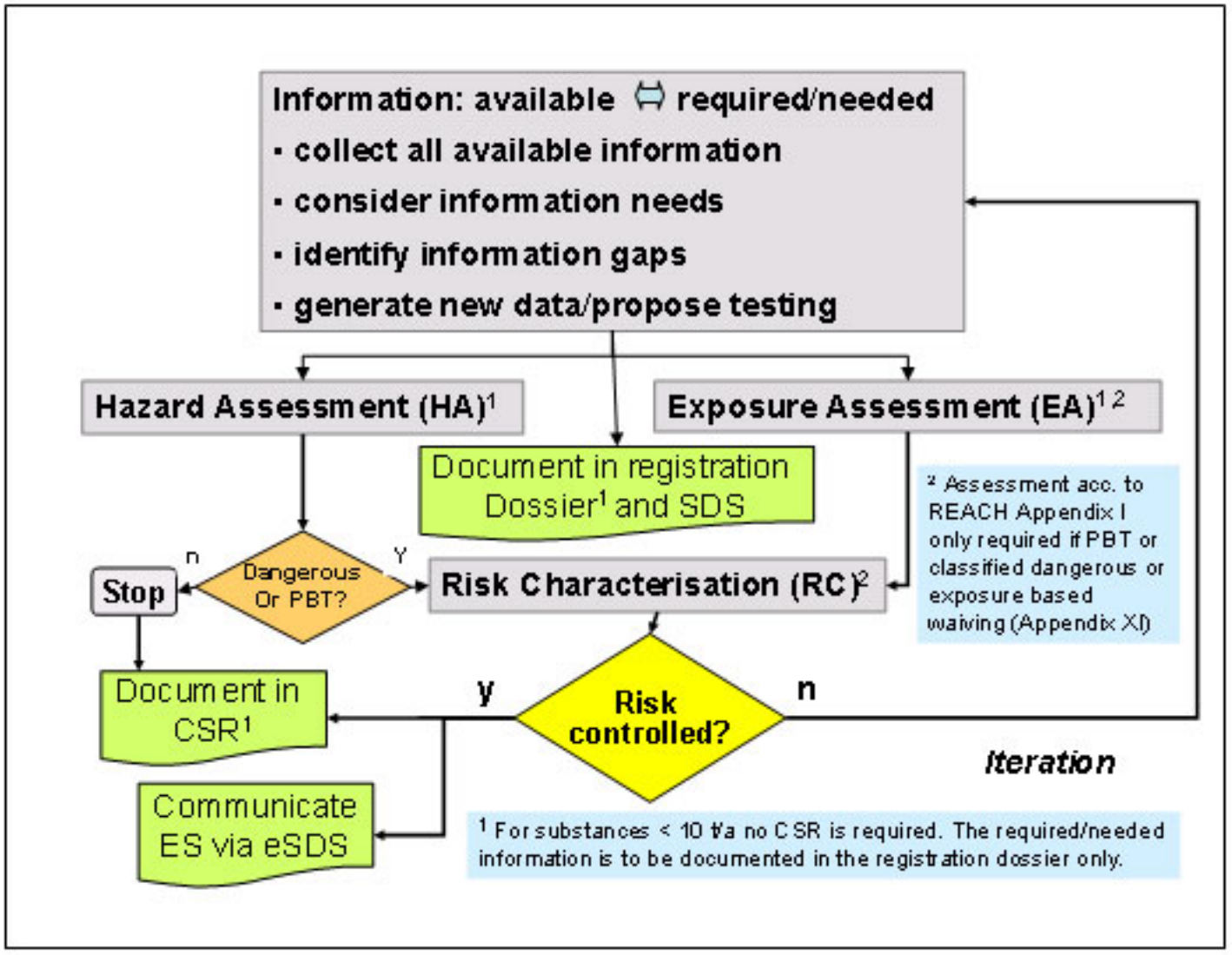
Jsou nebezpečné/toxické látky regulovány ?

- Do nedávna – povinnost průmyslu prokazovat bezpečnost chemikálií velmi nepřehledná
- Řada různých (protichůdných) regulací
- Současnost
  - EU = sjednocení – **nová legislativa REACH**
  - USA, Japonsko, Canada atd. – podobný vývoj

- Kromě toho existují direktivy pro specifické skupiny chemických látek
  - Léčiva
  - Pesticidy
  - Biocidy
  - Kosmetické látky

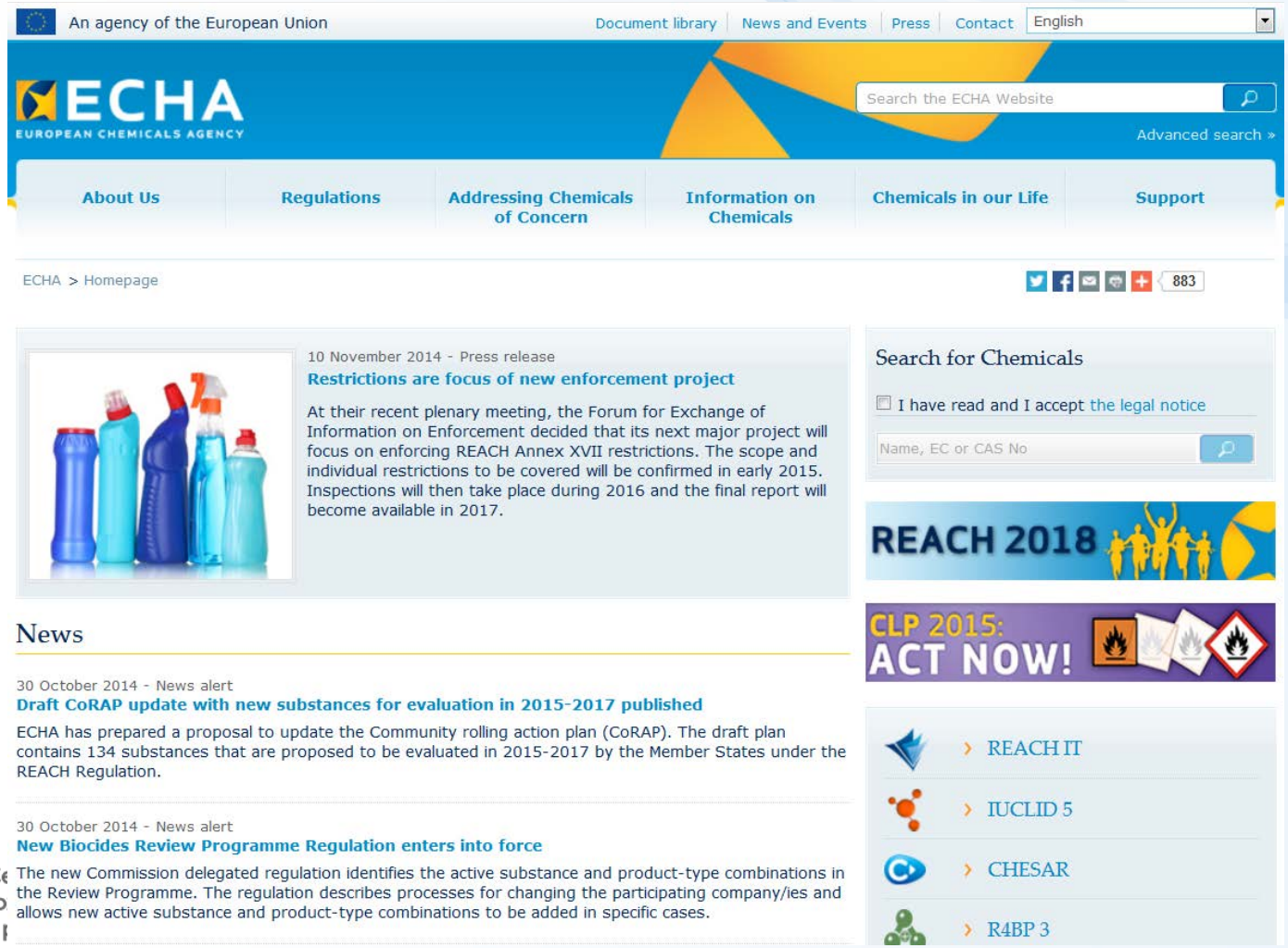
REACH - REGULACE chem. látek v EU

- **REACH = Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals**

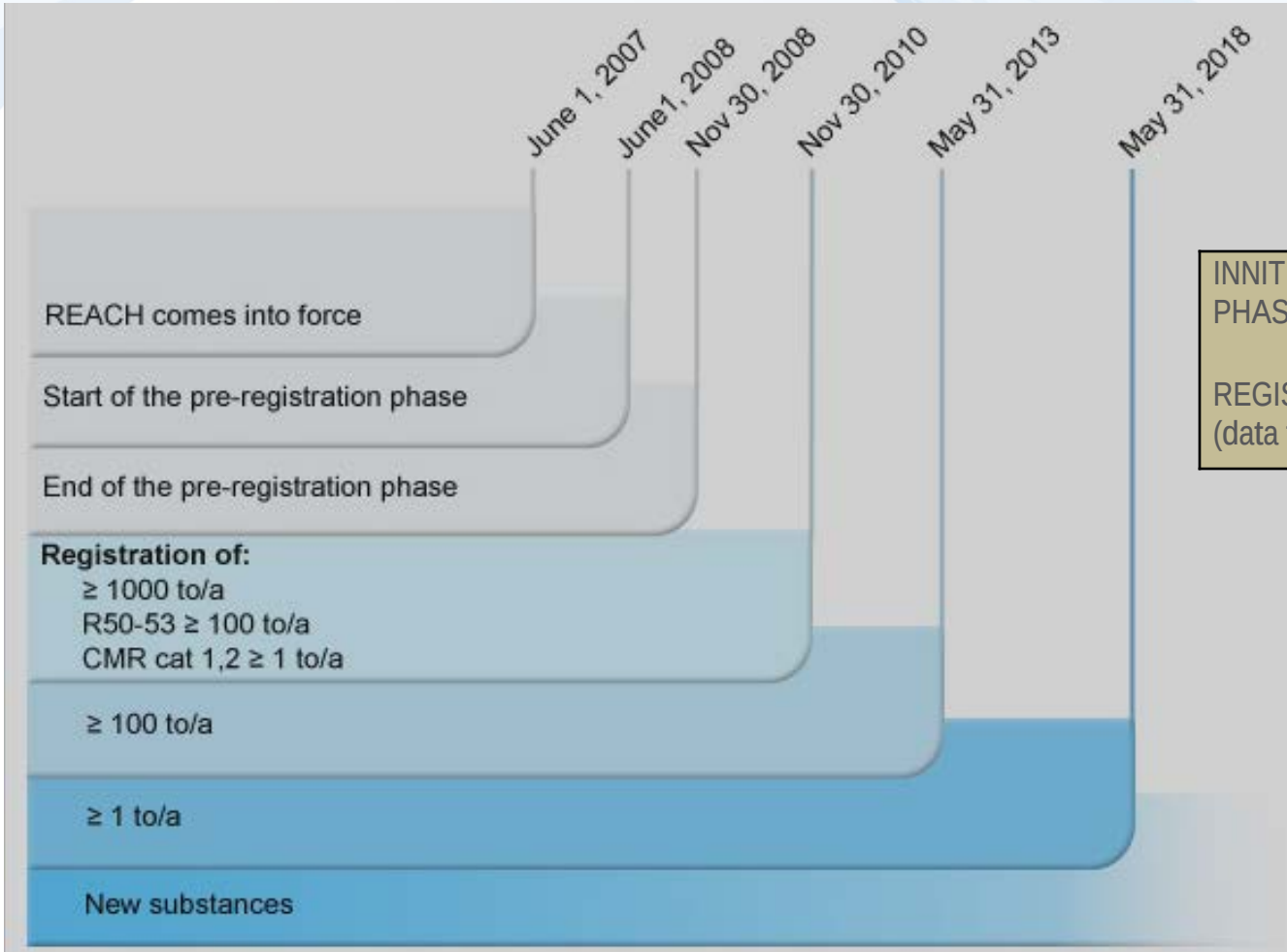


REACH - REGULACE chem. látek v EU

- **Evropská unie** - *ECHA (European Chemical Agency)*
  http://echa.europa.eu/



REACH - REGULACE chem. látek v EU



INNITIAL ESTIMATED NUMBER OF PHASE-IN SUBSTANCES: 30,000

REGISTERED SUBSTANCES IN ECHA (data from 31st March 2011)[1] : 2,452

toxických látek v prostředí

[1] ECHA, Information on registred substances: http://apps.echa.europa.eu/registered/registered-sub.aspx

REACH - REGULACE chem. látek v EU

- **Všechny chemikálie vyráběné nebo dovážené do EU musí být registrovány, zhodnoceny (testovány) a autorizovány** (náklady nese průmysl)

- Zhodnocení rizik – cca 30000 chemikálií
  - harmonogram dle důležitosti (nejdříve HVP - High Volume Production chemicals > 1000 t/rok, postupně ostatní

- **Hodnocené parametry** (požadovány "kvalitní" výsledky – zajištění dle GLP apod.)
  - Fyz.chem. vlastnosti + degradabilita, persistence
  - **Toxicita pro člověka**
  - **Nebezpečnost pro prostředí = ekotoxicita**

- Definování látek s velkým významem

REACH - REGULACE chem. látek v EU

- Látky s velkým významem (nebezpečnost) - **Annex XIV**
  - **SVHC = Substances of Very High Concern**
    - Toxický pro reprodukci
      a/nebo Karcinogenní
      a/nebo Mutagenní
      a/nebo PBT (Persistentní Bioakumulativní Toxický)
      a/nebo vPvB (velmi P velmi B)

    → potenciální zákaz! Nesmí jít na trh a být užívány

1) Candidate list: 22 látek (2014) – musí být zhodnoceny

http://echa.europa.eu/chem_data/authorisation_process/candidate_list_table_en.asp

2) ECHA doporučuje („recommendiation“) Evropské komisi zákaz vybraných látek

http://echa.europa.eu/addressing-chemicals-of-concern/authorisation/recommendation-for-inclusion-in-the-authorisation-list

Recommendation for inclusion in the Authorisation List and public consultation

ECHA regularly assesses the substances from the Candidate List to decide which ones should be included in the Authorisation List as a priority. This prioritisation is primarily based on the information in the registration dossiers on uses and volumes of the substance in the scope of authorisation. Therefore, registrants are encouraged to keep their registration dossiers up to date.

› Previous recommendations

Showing 1 - 20 of 22 results. Items per Page 20 Page 1 of 2 First | Previous | Next | Last

Substance Name	EC Number	CAS Number	Date of publication	Deadline for commenting	Draft background document	
Disodium tetraborate, anhydrous	215-540-4	1330-43-4, 12179-04-3, 1303-96-4	01/09/2014	30/11/2014		Details
1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C6-8-branched alkyl esters, C7-rich	276-158-1	71888-89-6	01/09/2014	30/11/2014		Details
Acetic acid, lead salt, basic	257-175-3	51404-69-4	01/09/2014	30/11/2014		Details
4-Nonylphenol, branched and linear, ethoxylated [substances with a linear and/or branched alkyl chain with a carbon number of 9 covalently bound in position 4 to phenol, ethoxylated covering UVCB- and well-defined substances, polymers and homologues, which include any of the individual isomers and/or combinations thereof]	-	-	01/09/2014	30/11/2014		Details
Lead monoxide (lead oxide)	215-267-0	1317-36-8	01/09/2014	30/11/2014		Details
Bis(2-methoxyethyl) phthalate	204-212-6	117-82-8	01/09/2014	30/11/2014		Details
1-bromopropane (n-propyl bromide)	203-445-0	106-94-5	01/09/2014	30/11/2014		Details
Tetraboron disodium heptaoxide,	235-541-3	12267-73-1	01/09/2014	30/11/2014		Details

REACH - testování

Table 6. Estimated testing needs (% of total number of substances)

Endpoint	Minimum	Average	Maximum
6.3 Skin sensitisation	7486 (25.5)	10293 (35.1)	13728 (46.8)
6.2 Eye irritation (incl. *in vivo*)	5923 (20.1)	6910 (23.5)	8182 (27.9)
6.4.4 *In vivo* mutagenicity study	6580 (22.4)	6580 (22.4)	6580 (22.4)
7.1.2 Growth inhibition algae	2638 (9.0)	5277 (18.0)	11466 (39.1)
7.1.4 Active sludge respiration test	4616 (15.7)	4616 (15.7)	4616 (15.7)
7.1.1 Short-term *Daphnia* toxicity	2321 (7.9)	4096 (14.0)	8798 (30.0)
6.1 Skin irritation/corrosion (incl. *in vivo*)	1974 (6.7)	3949 (13.4)	5817 (19.9)
7.2.2.1 Hydrolysis	2691 (9.2)	3425 (11.7)	4518 (15.4)
6.4.1 Gene mutation study in bacteria	875 (3.0)	2916 (9.9)	6424 (21.9)
6.4.2 Cytogenicity study in mammalian cells	875 (3.0)	2916 (9.9)	6424 (21.9)
6.7.2 Development toxicity study	2408 (8.2)	2893 (9.9)	3711 (12.6)
7.2.1.1 Ready biodegradability test	1574 (5.4)	2624 (8.9)	5752 (19.6)
6.7.3 Two-generation reproduction toxicity	1665 (5.7)	2135 (7.3)	2699 (9.2)

REACH - testování

Table 8. Estimated testing costs for most costly endpoints (Million EURO)

Endpoint	Minimum	Average	Maximum
6.7.2 Development toxicity study	396	476	611
6.7.3 Two-generation reproduction toxicity	293	376	475
6.4.4 *In vivo* mutagenicity study	129	129	129
6.6.2 Sub-chronic toxicity	76	111	210
6.6.3 Long-term repeated dose toxicity study (incl. 6.9 Carcinogenicity study)	44	52	73
6.6.1 Short-term repeated dose toxicity study	13	49	189
6.4.2 Cytogenicity study in mammalian cells	16	52	116
6.3 Skin sensitisation	29	40	54
7.2.1.1 Ready biodegradability test	19	32	71
7.3.2 Accumulation	14	28	67
7.1.2 Growth inhibition algae	13	26	57
6.7.1 Development toxicity screening	12	26	101
7.2.2.1 Hydrolysis	16	21	28

Přípravky na ochranu rostlin

(pesticidy)

Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

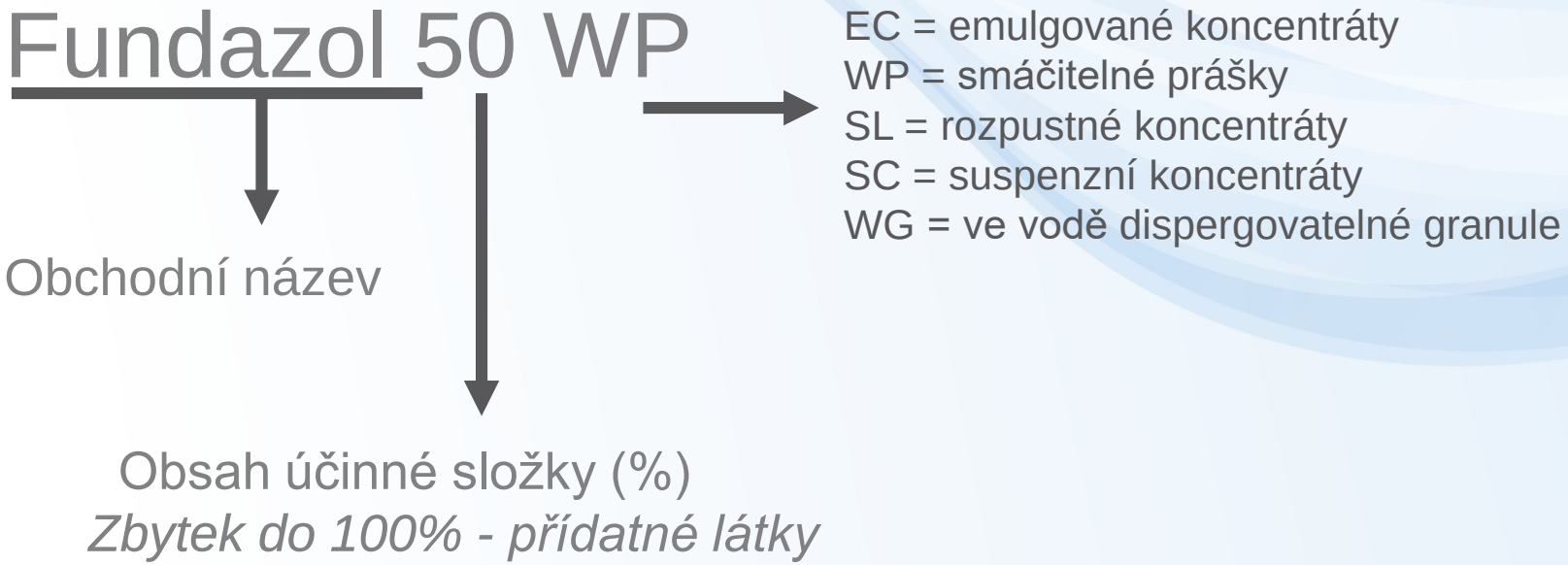
Zákon o rostlinolékařské péči – Z. 326/2004 Sb

- Tento zákon upravuje práva a povinnosti fyzických a právnických osob, týkající se
  - **ochrany rostlin a rostlinných produktů** proti škodlivým organismům a ochrany proti zavlékání organismů škodlivých rostlinám nebo rostlinným produktům do České republiky
  - **registrace, uvádění na trh, používání a kontroly přípravků na ochranu rostlin,**
  - **omezování nepříznivého vlivu použití** přípravků a dalších prostředků na zdraví lidí, zvířat a na životní prostředí,

- POR – Přípravky na ochranu rostlin
  - Lidově „pesticidy“, z hlediska zákona se odlišují „biocidy“ a také léčivé přípravky („př. antiparazitika“)
  - Podobně jako léčiva – bioaktivní látky s vysokým potenciálem vedlejších účinků

- Prováděcí vyhláška: **Vyhláška č. 32/2012 Sb.,** o přípravcích a dalších prostředcích na ochranu rostlin

Označování POR



benomyl – obecný název

VINCLOZOLIN:

/S/-3-/3,5-dichlorfenyl- 5-metyl-5-vinyl-1,3-oxazolidin-2,4-dion

POR – základní principy regulace

- **Registrace**
  - Lze používat jen registrované přípravky
  - Hodnocení přípravků
    - Ověření vlastností, účinnosti, bezpečnosti …
- **Kontrola životního cyklu**
  - Používání jen v souladu s doporučeními
  - Nebezpečný odpad ..
- **Autority**
  - EU – EFSA
  - ČR – ÚKZÚS

- **Odkazy:**
  - **DG SANCO**
    - http://ec.europa.eu/food/plant/protection/index_en.htm
    - http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/index_en.htm
    - http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/database_act_subs_en.htm
  - **EFSA**
    - http://www.efsa.europa.eu/en/praper/praperscdocs.htm
    - http://www.efsa.europa.eu/en/panels/praper.htm

Registrace POR – rozsáhlá žádost
→ Ústřední kontrolní a zkušební ústav zemědělský

Hodnocení biologické účinnosti
Účinnost; fytotoxicita; vliv na výnos, kvalitu sklizně, zpracování rostlin a rostlinných produktů, negativní změny u následných plodin; nežádoucí změny sousedních plodin včetně necílových rostlin; nežádoucí změny užitečných a necílových organizmů mimo rostliny; negativní vliv na rozmnožovací materiál

Fyzikálně-chemické vlastnosti a analytické metody
Fyzikálně-chemické vlastnosti přípravku, účinné látky; posouzení analytických metod; balení přípravku; nakládání s odpady.

Hodnocení

Osud a chování v životním prostředí
půda, voda, ovzduší

Expozice - SZÚ Praha
Operátor, okolostojící osoby a pracovníci

Ekotoxikologie

Vliv na necílové organismy:
vodní organismy,
ptactvo,
suchozemské obratlovce,
necílové členovce,
půdních makroorganismy,
půdních mikroorganismy,
včely
necílové suchozemské rostliny

Toxikologie -SZÚ Praha
Orální, dermální, inhalační toxicita; oční kožní dráždivost; karcinogenita, mutagenita, teratogenita, reprodukce

Rezidua - SZÚ Praha
Stanovení MRL

Přípravky na ochranu rostlin – požadavky při registraci

- **Toxikologické studie u přípravků na ochranu rostlin (POR)**
  - akutní orální toxicita
  - akutní dermální toxicita
  - akutní inhalační toxicita
  - studie kožní dráždivosti
  - studie oční dráždivosti
  - studie senzibilizace

- Hodnocení nebezpečnosti POR pro zdraví
  - 1. Toxicita POR - předložené toxikologické studie - ve většině případů
  - 2. Dal**ší nebezpečné vlastnosti** určují (počítají) se z vlastností **účinné látky a** koformulantů - konvenční výpočtová metoda (+ individuální koncentrační limity)

POR – od 2014 zajišťuje ÚKZÚZ (dříve SRS – Státní Rostlinolékařská Správa)

Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí

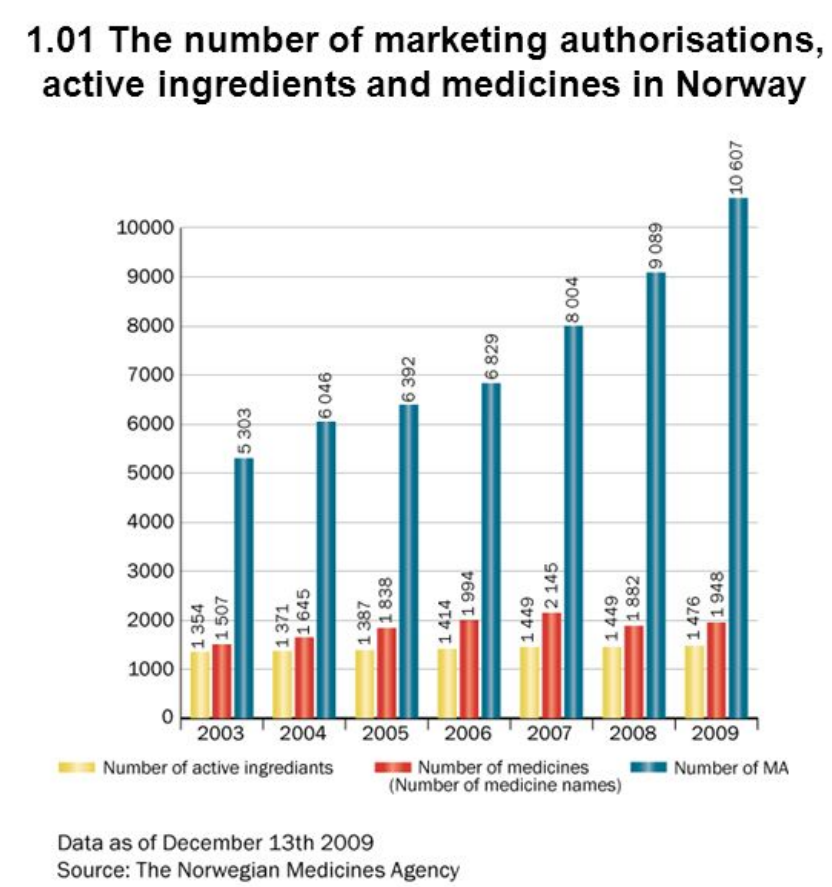
Na úrovni EU – hlavní agenda: EFSA a její databáze

Centru
toxický
v prost

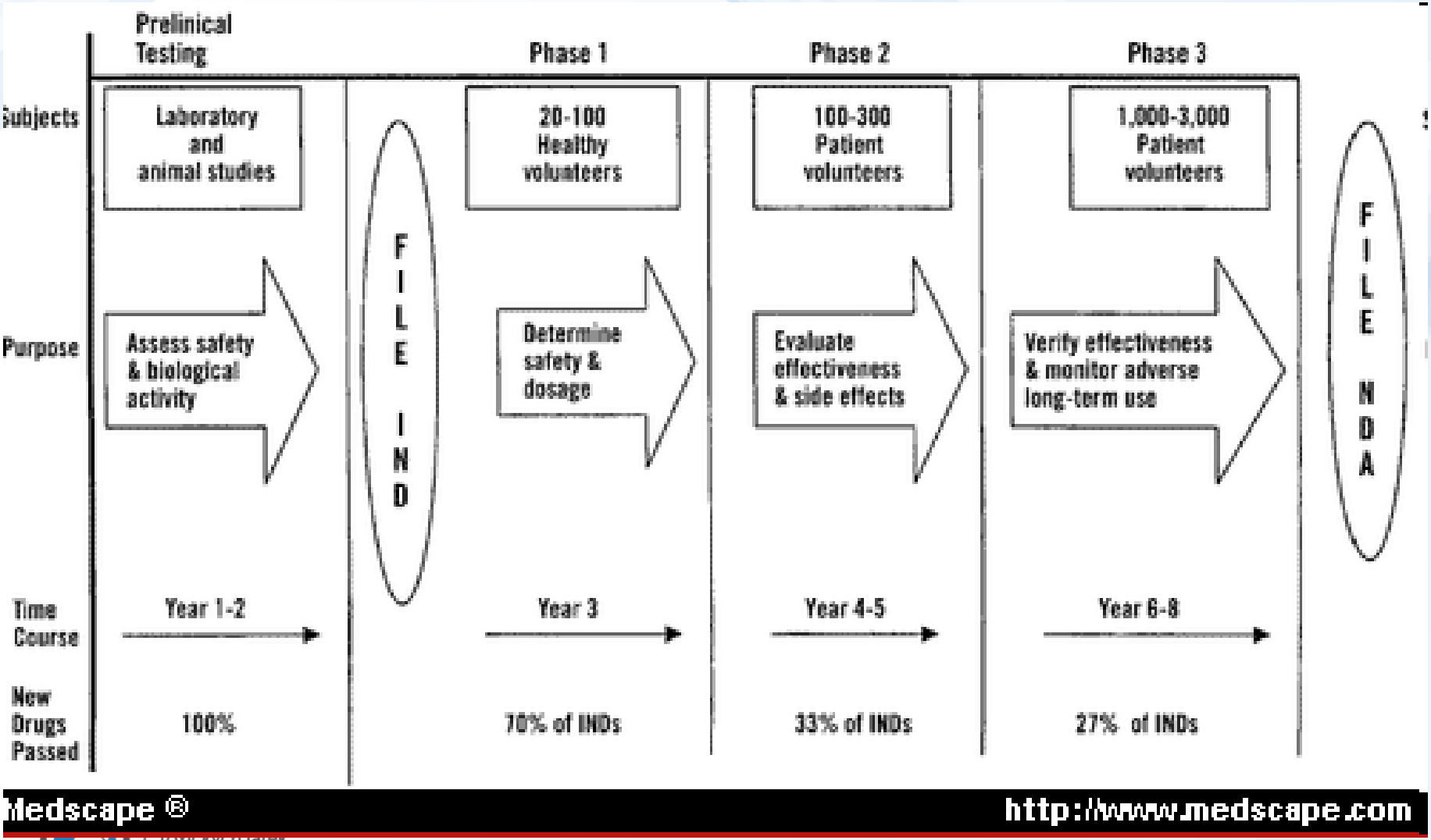
Léčiva … a správná praxe

Léčiva – základní údaje

- V ČR registrováno
  - více než 50 000 variant léků a léčebných přípravků
  - obsahujících více než 1000 aktivních látek
- V UK v roce 2000 registrováno více než 3 000 aktivních látek
- Graficky - příklad Norsko (2010) →



Vývoj nových léčiv



Vývoj nových léčiv

Fáze výzkumu, vývoje a registrace nových léků

	Preklinická fáze	Fáze I.	Fáze II.	Fáze III.	Fáze schvalování	Fáze IV.
Počet let	3-5	1 rok	2 roky	3 roky	2,5 roku	
Studovaná populace	Laboratorní a experimentální testování	20-80 zdravých dobrovolníků	100-300 zdravých dobrovolníků	1000-4000 zdravých dobrovolníků	Proces hodnocení a schvalování	Další sledování v každodenní klinické praxi po registraci
Cíl	Hodnocení bezpečnosti a biologické aktivity	Bezpečnost a dávkování	Účinnost a nežádoucí účinky	Verifikace účinnosti a monitorace reakcí v delším sledování	1 látka z původních 5000	Zrušení registrace?
Úspěšnost	5 000 látek	Studováno pouze 5 látek				

12 (ale také až 16) let

900 milionů - 1 miliarda USD

Jen 3 z 10 produktů na trhu vydělají tolik, že to uhradí náklady na výzkum a vývoj

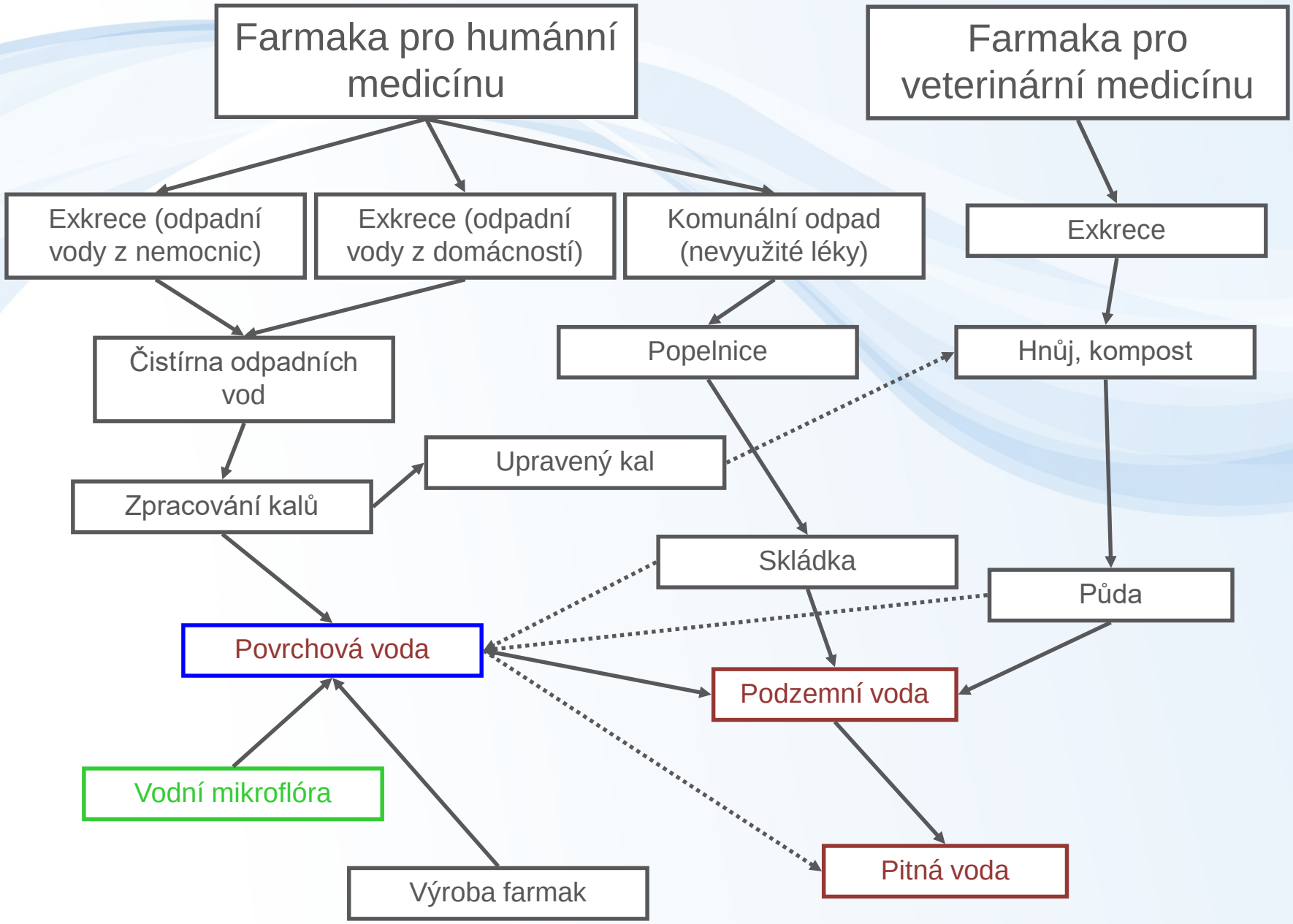
Internet Pfizer

Léčiva – základní údaje

- „Nebezpečné“ faktory užívání léčiv
  - Léky dále obsahují i pomocné látky, plniva, pigmenty, vosky, tmelící látky
  - kromě léčiv se ve zdravotnictví používají např. i diagnostické látky (kontrastní látky NMR), dezinfekce
  - látky přirozeně bioaktivní
    - interakce látek ve směsích
    - dlouhodobé účinky v nízkých koncentracích ?

Jednotlivá léčiva mají různý profil bezpečnosti/účinnosti:

účinná látka	léčebná hladina/dávka	toxická hladina/dávka
aminofylin	44 - 111 µmol/l	> 110 µmol/l
digoxin	1 – 1.9 nmol/l	> 3.2 nmol/l
gentamicin	2 – 8 µmol/l	4 – 8 µmol/l
fenbendazol	5 – 50 mg/kg	100x vyšší (10gm/kg – lab.)



Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí

Upraveno podle: T.Heberer, *Toxicology Letters 131,* 5 – 17 (2002)

GLP a Léčiva

- GLP & přesná dokumentace vyžadována u humánních i veterinárních léčiv:
- **Registrace před použitím**
  - průkaz a dokumentace farmakokinetiky, cílové aktivity ve srovnání s existujícími postupy, bezpečnost pro lidi + nově i pro životní prostředí …
- **Dokumentace celého životního cyklu**
  - výroba, přípravy v lékárnách, kontrola kvality, aplikace, reporting vedlejších účinků, likvidace (nebezpečný odpad)

- **Autority:**
  - ČR
    - SÚKL (Státní úřad pro kontrolu léčiv)
    - ÚSKVBL (Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv)
  - EU: Evropská léková agentura (EMA)
  - USA: Food and Drug Administration (FDA)

http://www.ema.europa.eu/

www.sukl.cz

SÚKL
Státní ústav pro kontrolu léčiv

+420 272 185 111
telefonní seznam

Léčiva | Lékárny | Zdravotnická zařízení | Farmaceutický průmysl | Distribuce | SÚKL

- Databáze léků
- Databáze lékáren
- Databáze klinic. hodnocení
- eRecept
- Důležitá upozornění
- Hlášení pro SÚKL
- Dodávky a jiná hodnocení
- Přehledy a seznamy

Elektronické publikace

Farmakoterapeutické informace určeny především lékařům a lékárníkům

Informační zpravodaj - nežádoucí účinky léčiv

Kde nás najdete?

Informace SÚKL

Informace o provozu podatelny a pokladny SÚKL ve dnech 23.12.2011 a 30.12.2011.

1 2 3 4

SÚKL informuje

Důležité informace

Sdělení SÚKL ze dne 7. 12. 2011

SÚKL informuje o stažení léčivého přípravku BLEOMYCIN TEVA 15 000 IU inj.plv.sol. z úrovně zdravotnických zařízení.

Bisfosfonáty a atypické fraktury femuru – postup k předkládání RMP

Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje držitele o postupu předkládání Plánů pro řízení rizik pro přípravky obsahující bisfosfonáty.

Informace o výskytu nelegálního přípravku BSN Thermonex foundation

Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje o

Nejnovější články

08. 12. 2011

Oprava předchozího vydání Seznamu cen a úhrad LP/PZLÚ s účinností ke dni zveřejnění na úřední desce

Státní ústav pro kontrolu léčiv v souladu s § 39n odst. 1 zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění v platném znění (dále jen "zákon") a nyní k 1.4.2011 i v...

08. 12. 2011

Prosinec 2011

Farmakoterapeutické informace - prosinec 2011

08. 12. 2011

Obsah Ph. Eur. Suppl. 7.5

Informace k obsahu Evropského lékopisu 7. vydání

v prostředí

www.uskvbl.cz

ÚSTAV PRO STÁTNÍ KONTROLU VETERINÁRNÍCH BIOPREPARÁTŮ A LÉČIV

Organizační schéma
Historie
Činnost ústavu
Politika jakosti
Úřední deska
Zlepšete si ÚSKVBL
Kontakty
Výběrová řízení

Činnost ústavu

Napsal uživatel Jiří Bureš

Činnost Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů

Zřizovatelem Ústavu pro státní kontrolu veterinárních bioprepaátů a léčiv je Ministerstvo zemědělství ČR. Činnost Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv je založena a vychází z obecně závazných právních předpisů - zejména zákona č. **378/2007 Sb.**, o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů.

Dalšími zákony, které upravují opodvědnost¨Ústavu jsou:

- zákon č. **166/1999** Sb., o veterinární péči
- zákon č. **78/2004** Sb., o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty,
- zákon č. **477/2001** Sb., o obalech a o změně některých zákonů,
- zákon č. **40/1995** Sb., o regulaci reklamy a o změně a doplnění zákona č. 468/91 Sb., o provozování rozhlasového a televizního vysílání, ve znění pozdějších předpisů

Ústav tak vykonává činnost v oblasti regulace veterinárních léčiv, veterinárních přípravků a veterinárních technických prostředků. Kromě vnitrostátní právních předpisů vykonává Ústav činnost v souladu s požadavky přímo použitelných předpisů Společenství. Jde zewjména o nařízení (ES) č. **726/2004**, kterým se upravuje činost v oblasti registrace centralizovaným postupem a dále činnost ve

GLP a Léčiva

- Základní zákonný dokument:
- **Zákon o léčivech č. 378/2007** v platném znění (časté aktualizace)
  - a **příslušné prováděcí vyhlášky**
    (viz příklad ve studijních materiálech)

- *Pro informaci: další zákony v kompetenci SÚKL*
  - Zákon č. 167/1998 Sb., **o návykových látkách** a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů
  - Zákon č. 160/1992 Sb., o zdravotní péči v nestátních zdravotnických zařízeních

Prováděcí předpisy k zák. 378/2007 (výběr - příklady)

- vyhláška č. 229/2008 Sb., **o výrobě a distribuci léčiv**, ve znění pozdějších předpisů
- vyhláška č. 228/2008 Sb., **o registraci** léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů
- vyhláška č. 106/2008 Sb., **o správné praxi prodejců vyhrazených léčivých přípravků** a o odborném kurzu prodejců vyhrazených léčivých přípravků
- vyhláška č. 226/2008 Sb., **o správné klinické praxi** a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů
- vyhláška č. 54/2008 Sb., **o způsobu předepisování léčivých přípravků**, údajích uváděných na lékařském předpisu a o pravidlech používání lékařských předpisů, ve znění pozdějších předpisů
- vyhláška č. 84/2008 Sb., **o správné lékárenské praxi**, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky, ve znění pozdějších předpisů
- (viz příklad – studijní materiály) vyhláška č. 85/2008 Sb., **o stanovení seznamu léčivých látek a pomocných látek**, které lze použít pro přípravu léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů
- (viz příklad – studijní materiály) vyhláška č. 86/2008 Sb., **o stanovení zásad správné laboratorní praxe** v oblasti léčiv, ve znění pozdějších předpisů
- vyhláška č. 143/ 2008 Sb., **o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve** a jejích složek (vyhláška o lidské krvi), ve znění pozdějších předpisů