**JOD A JEHO ZAŘAZENÍ DO JEDNOLIVÝCH KATEGORIÍ DLE PLATNÝCH PRÁVNÍCH PŘEDPISŮ**

Obsah

[ÚVOD 2](#_Toc427317864)

[Zařazení do kategorie biocidních přípravků 2](#_Toc427317865)

[Zařazení do kategorie veterinárních léčivých přípravků 2](#_Toc427317866)

[Zařazení do kategorie veterinárních přípravků 3](#_Toc427317867)

[I. Bezpečnost přípravku z pohledu reziduí potravinových zvířat (zaměřeno na přípravky k ošetření mléčné žlázy) 4](#_Toc427317868)

[II. Přípravek z pohledu účinnosti a rezistence 5](#_Toc427317876)

[Podmínky pro zařazení přípravku s obsahem jódu do veterinárních kosmetických přípravků 6](#_Toc427317877)

# ÚVOD

Z důvodu opakujících se dotazů a požadavků o zařazení produktů obsahující jód v závislosti na množství uvolnitelného jódu v přípravku a účelu použití přípravku, ÚSKVBL přistoupil k podrobnějšímu popisu jednotlivých případů a z nich vyplývajících kategorizací.

# Zařazení do kategorie biocidních přípravků

V současné době jednou z možností zařazení jodu, včetně komplexu jodu s polyvinylpyrrolidonem je zařazení do kategorie biocidních přípravků.

Jod, včetně komplexu jodu s polyvinylpyrrolidonem, byl schválen Prováděcím nařízením Komise (EU) č. 94/2014 ze dne 31.1.2014, jako účinná látka pro použití v biocidních přípravcích určených pro typy přípravku 1, 3, 4 a 22, s výhradou požadavků a podmínek stanovených v příloze nařízení. Při vlastním hodnocení přípravku s touto účinnou látkou se musí věnovat pozornost zejména expozici, rizikům a účinnosti spojené s jakýmkoli použitím, na které se vztahuje žádost o povolení, ale pro které neplatí hodnocení rizik účinné látky na úrovni Unie.

Biocidním přípravkem se dle zákona č. 120/2002 Sb., o podmínkách uvádění biocidních přípravků a účinných látek na trh a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen ,,zákon o biocidech“) rozumí: účinná látka nebo přípravek obsahující jednu nebo více účinných látek ve formě, v jaké jsou dodávány uživateli, určené k hubení, odpuzování, zneškodňování, zabránění účinku nebo dosažení jiného regulačního účinku na jakýkoliv škodlivý organismus chemickým nebo biologickým způsobem, přičemž účinnou látkou se dle téhož zákona míní chemická látka nebo mikroorganismus, včetně virů a hub, které svým specifickým nebo obecným účinkem působí na škodlivé organismy.

V oblasti veterinární hygieny se dle přílohy biocidního zákona jedná konkrétně o biocidní přípravky typ 3 - Přípravky používané pro veterinárně-hygienické účely včetně přípravků používaných v prostorech, ve kterých se chovají, zdržují nebo přepravují zvířata. Zahrnuje přípravky určené k celkové dezinfekci zvířat, ale nezahrnuje přípravky, které mají léčivý účinek.

V současné době je kategorie biocidních přípravků v oblasti veterinární uplatňována pro přípravky určené výhradně za účelem dezinfekce ať už prostorů, ve kterých se zvířata chovají, zdržují nebo přepravují či k přímé dezinfekci zvířat. Takové přípravky, které byly doposud oznámeny Ministerstvu zdravotnictví, jakožto kompetentnímu orgánu, obsahují v největší míře jako účinnou látku jod v podobě komplexu jodu a povidonu (polyvinylpyrrolidonu, PVP). Koncentrace těchto oznámených přípravků se pohybuje v rozmezí 1500 ppm a vyšší.

# Zařazení do kategorie veterinárních léčivých přípravků

V případě, že žadatel chce uvést na trh ČR přípravek obsahující látku či kombinace látek, prezentovanou s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění zvířat, v takovém případě je přípravek nutno zařadit dle zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, jako veterinární léčivý přípravek. Při hodnocení přípravku Ústavem pro kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (dále jen „ÚSKVBL“), jakožto kompetentního orgánu, se posuzuje jeho kvalita, bezpečnost – zejména z hlediska použití u zvířat a vlivu přípravku na životní prostředí a také z hlediska reziduí. Dále se hodnotí účinnost přípravku.

V současné době jsou registrovány přípravky na bázi jodu s léčebnou indikací prevence mastitid. Koncentrace dostupného jodu se v těchto přípravcích pohybuje v rozmezí 1500 ppm – 2500 ppm.

**Obě zmíněné kategorie náleží do tzv. harmonizované sféry, tj. oblasti, jejíž legislativa je zpracována na úrovni Evropské Unie, a tudíž je závazná pro všechny členské státy EU.**

Další kategorií pro možné zařazení přípravků v rámci České republiky je kategorie veterinárních přípravků, jejíž pravidla jsou regulována zákonem o veterinární péči č. 166/1999 Sb., ve znění pozdějších předpisů (dále jen „veterinární zákon“).

# Zařazení do kategorie veterinárních přípravků

Jako další z možností zařazení přípravků s obsahem jodu, které nenaplňují kritéria pro zařazení do výše uvedených kategorií je zařazení do kosmetických přípravků kategorie veterinárních přípravků.

Pro účely veterinárního zákona se rozumí veterinárními přípravky hromadně vyráběné přípravky, které jsou určeny pro zvířata, zejména dietetické, vitaminové, minerální a kosmetické přípravky, anebo pro specifickou laboratorní diagnostiku nákaz zvířat či původců onemocnění z potravin živočišného původu; za veterinární přípravky se nepovažují výrobky, které podléhají zvláštním právním předpisům.

Veterinární přípravky můžeme obecně definovat jako výrobky, které jsou určeny pro zvířata nebo přichází do styku se zvířaty nebo slouží k in vitro diagnostice v oblasti veterinární medicíny a nejde o léčivé přípravky, biocidy, krmiva a dále o výrobky, které neovlivňují fyziologické funkce zvířat a které nepředstavují riziko nepříznivého ovlivnění zdraví či pohody zvířat. Složení veterinárních přípravků, při náležitém použití dle informací uvedených na obalu nebo v příbalové informaci, nesmí vyvolat zdravotní riziko pro chovatele a zvíře nebo zanechávat nežádoucí rezidua u potravinových zvířat nebo negativním způsobem měnit kvalitu potravin živočišného původu. Neškodnost přípravku je nadřazena jakémukoli důvodu používání veterinárního přípravku.

Z hlediska použití, veterinární přípravky mohou mít blahodárný, příznivý, revitalizující, uvolňující, osvěžující, vzpružující a utišující účinek, mohou napomáhat, usnadňovat a podporovat hojení nebo doplňovat léčbu a příznivě působit na zdraví zvířat. Léčebné nebo hojivé vlastnosti, pokud není stanoveno jinak, jsou pouze okrajovou schopností přípravku, která vyplývá z charakteru a koncentrace účinných látek obsažených v přípravku.

Za **kosmetické** veterinární přípravky jsou považovány zejména šampony, ale patří sem nejrůznější aplikační formy, mezi které patří například masti, krémy, gely, koupele atd. Velké množství kožních onemocnění nepříznivě ovlivňuje většinu povrchu těla zvířat. Prosté použití kosmetického přípravku často vede ke zlepšení hojení a příznivě působí na zdraví zvířat. Použití kosmetických přípravků je jednoduché a významně podporuje dodání účinných látek k povrchu kůže zvláště u zvířat s hustou srstí, ale i k ošetření kůže bez chlupů (mléčná žláza) nebo rohoviny či žíní. Kosmetické veterinární přípravky mohou obsahovat farmakologicky účinné látky jako např. bylinné extrakty, či látky běžně používané v humánních kosmetických přípravcích (např. chlorhexidin), a to pouze v koncentracích, které nelze považovat za léčivé, a nejedná se o léčivé látky u nichž je nutno použití kontrolovat, ať už například z důvodu toxicity l.l., či rizika vzniku antibiotické rezistence. To znamená, nemají významný účinek na metabolismus a životní funkce organismu zvířete. Mezi veterinární kosmetické přípravky nepatří přípravky určené pouze a výhradně ke krášlení zvířat.

Pro možnost zařazení přípravků s obsahem jodu mezi veterinární kosmetické přípravky bylo nezbytné posoudit zejména následující:

## Bezpečnost přípravku z pohledu reziduí u potravinových zvířat (zaměřeno na přípravky k ošetření mléčné žlázy)

Jod a anorganické sloučeniny jódu je dle Nařízení Komise č. 7/2010 z pohledu MRL (maximální reziduální limity) zařazen následovně:

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Farmakologicky účinná (-é) látka(y)** | **Indikátorové reziduum** | **Druh zvířat** | **MRL** | **Cílové tkáně** | *Další ustanovení (podle čl.14 odst.7 Nařízení (ES) č. 470/2009)* |
| Jód a anorganické sloučeniny jódu včetně:  —  jodidu sodného a draselného —  jodičnanu sodného a draselného—  jodoforů včetně polyvinylpyrolidonu s komplexně vázaným jódem | Netýká se této položky. | Všechny druhy zvířat určené k produkci potravin | Není nutné stanovit MRL. | Netýká se této položky. | Žádná |

Z výše uvedeného tak vyplývá, že MRL pro všechny druhy zvířat určené k produkci potravin není nutné MRL stanovit.

Dále ÚSKVBL vzal v úvahu souhrnnou zprávu pro jod vypracovanou Evropskou lékovou agenturou (publikovanou:<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014479.pdf>). Ve zprávě se v bodě 4 uvádí, že koncentrace jodu v mléce je závislá na obsahu jodu na výživě zvířat, na obsahu jodu v přípravku na namáčení struků nebo ve spreji  a na povaze hygienické praxe v průběhu dojení. V séru došlo jenom k malému zvýšení koncentrace jodu po použití přípravků na namáčení struků.

JECFA stanovila provizorní maximální tolerovatelný denní příjem na 1.0 mg/ den (ze všech zdrojů).

A dále dle článku [Castro SI](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Castro%20SI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22192200)1, [Berthiaume R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Berthiaume%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22192200), [Robichaud A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Robichaud%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22192200), [Lacasse P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lacasse%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22192200).: Effects of iodine intake and teat-dipping practices on milk iodine concentrations in dairy cows, 2012 -  je použití jodových preparátů **po dojení** běžnou praxí a nedochází k navýšení množství jodu v mléce při použití 1% jodu ve formě přípravku na namáčení struku. K navýšení obsahu jodu v mléce po dojení došlo při použití sprejové formy (1 % jod) a také došlo k navýšení obsahu jodu při použití jodových preparátů před dojením.

Obsah jodu v mléce závisí velmi na obsahu jodu v krmivu.

**Na základě výše uvedených zdrojů tak ÚSKVBL došel k závěru:**

Z pohledu MRL je látka zařazena a lze ji použít pro potravinové druhy zvířat. U současně registrovaných veterinárních léčivých přípravků určených k ošetření struků po dojení je obsah dostupného jódu 1500 ppm - 2500 ppm. Ochranná lhůta zajišťující bezpečnost komodit masa a mléka z pohledu konzumenta je nulová (bez ochranných lhůt). Jelikož pro kosmetické přípravky je předpokládané množství dostupného jódu nižší ve srovnání s obsahem pro veterinární léčivé přípravky i zde ochranná lhůta zajišťující bezpečnost komodit masa a mléka z pohledu konzumenta je nulová (bez ochranných lhůt). Pokud bychom například vzali v úvahu přípravek určený k ošetření strukového kanálku po dojení, obsahující PVP Jód 10%, obsahující 1000 mg dostupného jódu/kg tj. 0,1 %. Jak uvádí zdroj Castro, 2012 ani při podání přípravků s 1 % jodu nedochází k navýšení obsahu jodu v mléce.

Dle souhrnné zprávy (EMA- Iodine) dochází v séru k mírnému navýšení obsahu jodu po aplikaci přípravků s jodem a veterinární léčivé přípravku s vyšším obsahem jodu, určené k ošetření struku po dojení mají stanovenou nulovou ochrannou lhůtu (bez ochranných lhůt).

**Závěrem lze tedy říci, že přípravky s obsahem jodu navržené k zařazení do kosmetických veterinárních přípravků jsou z hlediska nežádoucích reziduí u potravinových zvířat či vlivu na kvalitu potravin živočišného původu bezpečné.**

## Přípravek z pohledu účinnosti a rezistence

1. Z pohledu mechanizmu působení jako antimikrobní látka je účinek cílen dle chemické povahy jodu, či jeho komplexu, ale v různých pramenech se uvádí, že proniká přes buněčnou stěnu a narušuje funkčnost biologických membrán a enzymatické funkce s konečným dopadem na syntézu proteinů a NK. Spektrum účinku a cidita/staticita se uvádí většinou jako baktericidní (G+ a G-), mykobaktericidní, virucidní a fungicidní, případně účinek na některá Protozoa. Jde nejen o koncentraci, ale i o dobu působení, která se uvádí v např. U povidon jodových komplexů v rozsahu sekund až minut.

Jodovaný povidon (též povidon-jod, *Povidonum iodinatum*, PVPI) je [komplex](https://cs.wikipedia.org/wiki/Komplex_%28chemie%29) [jodu](https://cs.wikipedia.org/wiki/Jod) a [polyvinylpyrrolidonu](https://cs.wikipedia.org/wiki/Polyvinylpyrrolidon) (PVP), [rozpustný](https://cs.wikipedia.org/wiki/Rozpustnost) ve [vodě](https://cs.wikipedia.org/wiki/Voda) a [ethanolu](https://cs.wikipedia.org/wiki/Ethanol) (prakticky nerozpustný v [acetonu](https://cs.wikipedia.org/wiki/Aceton)), s 9 až 12 % uvolnitelného jodu (počítáno na suchou látku).

Volný jod, který se pomalu uvolňuje z komplexu v roztocích, ničí [eukaryotické](https://cs.wikipedia.org/wiki/Eukaryotick%C3%A1_bu%C5%88ka) a [prokaryotické buňky](https://cs.wikipedia.org/wiki/Prokaryotick%C3%A1_bu%C5%88ka) jodací [lipidů](https://cs.wikipedia.org/wiki/Lipidy) a [oxidací](https://cs.wikipedia.org/wiki/Oxidace) sloučenin v [cytoplazmě](https://cs.wikipedia.org/wiki/Cytoplazma) a [membránách](https://cs.wikipedia.org/wiki/Bun%C4%9B%C4%8Dn%C3%A1_membr%C3%A1na). PVPI je účinný proti širokému spektru [bakterií](https://cs.wikipedia.org/wiki/Bakterie), [virů](https://cs.wikipedia.org/wiki/Virus), [hub](https://cs.wikipedia.org/wiki/Houby), [prvoků](https://cs.wikipedia.org/wiki/Prvok) a [spor](https://cs.wikipedia.org/wiki/Spora). Pomalé uvolňování jodu z komplexu minimalizuje toxicitu pro buňky [savců](https://cs.wikipedia.org/wiki/Savci). V některých případech se uvádí, že PVPI lépe účinkuje ve zředěných roztocích než v koncentrovaných. Jód je vázán ve formě komplexu a koncentrace volného jodu je velmi nízká. Nedochází tak k dráždění v místě aplikace a poškození okolní tkáně, jako tomu může být u vodných roztoků jódu. Z těchto důvodů se povidon jod uvádí jako sloučenina první volby[[6]](https://cs.wikipedia.org/wiki/Jodovan%C3%BD_povidon#cite_note-8).

Dostupná studie[[4]](https://cs.wikipedia.org/wiki/Jodovan%C3%BD_povidon#cite_note-7)zabývající se baktericidní aktivitou zředěných 10% preparátů povidon jod prostřednictvím laboratorních zkoušek dokazuje, že veškeré použité vzorky různých preparátů obsahující 10% povidon jod při vyšším ředění 1:2, 1:4, 1:10, 1:50 a 1:100 v závislosti na expozici vykazuje rychlé i lepší baktericidní účinky než samotný 10% povidon jod. Studie uvádí i fakt, že *S.aureus* přežil 2 min. expozice 10% povidon jodu, ale nepřežil 15s expozice 1:100 ředění jodoforu.

Vezmeme-li v úvahu přípravek obsahující 10% povidon jod (chemický vzorec (C6H9NO)X. (I)X), jehož účinnost byla prokázána ve výše uvedené studii a skutečnost, že jde o komplex s 9 -12% uvolnitelného jódu (počítáno na suchou látku), pak obsah uvolnitelného jodu je 0,09-0,12 g/kg přípravku, což odpovídá koncentraci 900 ppm – 1200 ppm uvolnitelného jodu.

1. Dále se prokázalo, že [bakterie](https://cs.wikipedia.org/wiki/Bakterie) netvoří rezistenci proti PVPI[[1]](https://cs.wikipedia.org/wiki/Jodovan%C3%BD_povidon#cite_note-7), míra senzibilizace na tuto látku je jen 0,7 %[[2]](https://cs.wikipedia.org/wiki/Jodovan%C3%BD_povidon#cite_note-8) a přítomnost různých organických materiálů nemá praktické dopady na účinnost látky[[3]](https://cs.wikipedia.org/wiki/Jodovan%C3%BD_povidon#cite_note-9). V důsledku toho nachází jodovaný povidon široké uplatnění.

Riziko rezistence a ko-selekce rezistence ve vztahu k antimikrobikům- i další články spojení antimikrobní rezistence neuvádí, či naopak uvádí benefit použití ve srovnání např. s mupirocinem používaným k dekolonizaci v případě MRSA a další souhrnná (PhD)publikace z DTU (DK) uvádí: ,,So far, plasmid conjugation or transduction of resistance determinants in *S. aureus* has been found to be either not affected or reduced by sub-inhibitory concentrations of a number of biocides, including povidione-iodine, CHX, and different QACs…“ což opět podporuje názor, že by neměl být vliv na AMR (…buď nebyla dotčena či byla snížena konjugace a transdukce (což jsou procesy přispívající k šíření AMR).

**Závěrem lze tedy říci, že účinnost přípravku s obsahem jodu (resp. jod v komplexu s PVP) byla prokázána i v koncentracích 1200 ppm a nižší a že přípravky nepředstavují z pohledu rezistence žádné riziko.**

# Podmínky pro zařazení přípravku s obsahem jódu do veterinárních kosmetických přípravků

Pro zařazení přípravku do veterinárních kosmetických přípravků musí být splněny následující podmínky:

1. Přípravek svým složením primárně obsahuje látky vhodné pro použití do kosmetických přípravků dle Nařízení Evropského parlamentu a Rady č. 1223/2009.
2. Svým účelem musí vykazovat především vlastnosti kosmetického přípravku (např. zvláčňující, rehydratační, regenerující účinky, které mohou podporovat hojení pokožky a sliznic a/nebo vytvářet mechanickou bariéru zabraňující znečistění a kontaminaci pokožky)
3. Přítomný jód, a to preferovaný v podobě PVP-jod je pouze sekundární složkou kosmetického přípravku, tzn. pouze v takových koncentracích, která jsou přípustná s ohledem na jakost, bezpečnost či působení veterinárního přípravku. To je v koncentracích 1000 ppm a nižší. Přítomnost jódu a jeho použití v přípravku musí být zdůvodněna.
4. Doprovodná dokumentace k přípravku musí podrobně specifikovat vlastní podání a způsob aplikace přípravku (např. pro použití na vemeno – specifikovat způsob podání (např. na suché vemeno, před/po dojení)
5. Doprovodné informace k přípravku – etiketa, příbalová informace musí obsahovat mimo jiné upozornění na přítomnost jódu a z toho vyplývající upozornění osobám přicházející do styku s přípravkem se známou přecitlivělostí na jod.
6. Předložená dokumentace musí být v souladu s požadavky na veterinární přípravky dle zákona č. 166/1999 Sb., o veterinární péči, ve znění pozdějších předpisů.

W.Fleischer and K.Reimer: Povidone-iodine in antisepsis - State of the art, Dermatology,**195** (Suppl 2),3-9 (1997)

R.Niedner: Cytotoxicity and sensitization of povidone-iodine and other frequently used anti-infective agents, Dermatology,**195** (Suppl 2) 89-92 (1997)

[Aplicare: Is Povidone-Iodine (PVP-I) deactivated in the presence of blood and organic material?](http://www.aplicare.com/FAQ-PVP_Deactivated_by_Blood.htm)

Clin Microbiol 1982 Apr; 15(4): 625-639,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC272159/>

AAC Accepted Manuscript Posted Online 2 March 2015, Antimicrob. Agents Chemother. doi:10.1128/AAC.04624-14

Antiseptics in the era of bacterial resistance: a focus on povidone iodine

Jean-Marie Lachapelle\*1, Olivier Castel2, Alejandro Fueyo Casado3, Bernard Leroy1, Giuseppe Micali4, Dominique Tennstedt1 & Julien Lambert5