



SNAS

SLOVENSKÁ NÁRODNÁ AKREDITAČNÁ SLUŽBA

METODICKÁ SMERNICA NA SPRÁVNU LABORATÓRNU PRAX

**MANAŽMENT, CHARAKTERIZÁCIA A POUŽITIE
TESTOVANÝCH LÁTKO
(OECD Guideline No. 19)**

MSA-G/19

Vydanie: 1

Aktualizácia: 0

BRATISLAVA

Jún 2018

Táto metodická smernica je prekladom dokumentu OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, No. 19, Management, Characterisation and Use of Test Items.

ENV/JM/MONO(2018)6

© 2018 OECD

Všetky práva vyhradené.

© 2018 SNAS pre slovenské vydanie

Publikované so súhlasom OECD, Paríž.

Za kvalitu slovenského prekladu a jeho kompatibilitu s pôvodným textom a národnou legislatívou zodpovedá SNAS.

Spracoval: Ing. Kvetoslava Foríšeková

Preskúmal: RNDr. Lívia Kijovská, PhD.

Schválil: Mgr. Martin Senčák

Účinnosť od: 15.07.2018

Táto MSA neprešla jazykovou úpravou.

Metodické smernice na akreditáciu sa nesmú rozmnožovať a kopírovať na účely predaja.

Dostupnosť MSA: [http:// www.snas.sk](http://www.snas.sk)

OBSAH	Strana	
1	ÚVODNÉ USTANOVENIA	4
1.1	PREDHOVOR	4
2	DEFINÍCIA POJMOV	4
2.1	SLP	5
2.2	POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVACIEHO PRACOVISKA	5
2.3	POJMY TÝKAJÚCE SA NEKLINICKÝCH ŠTÚDIÍ ZDRAVOTNEJ A ENVIRONMENTÁLNEJ BEZPEČNOSTI	6
2.4	POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVANEJ LÁTKY	7
2.5	POJMY TÝKAJÚCE SA INŠPEKCIE TESTOVACIEHO PRACOVISKA	8
3	SKRATKY	9
4	SÚVISIACE PREDPISY	9
5	VECNÁ ČASŤ	10
5.1	ZODPOVEDNOSTI	10
5.1.1	Manažment testovacieho pracoviska	10
5.1.2	Vedúci štúdie	10
5.1.3	Útvar zabezpečenia kvality	10
5.1.4	Archivár	10
5.1.5	Objednávateľ	11
5.2	TRANSPORT A PRÍJEM TESTOVANEJ LÁTKY	11
5.3	IDENTIFIKÁCIA, OZNAČENIE A VZORKOVANIE	11
5.4	MANIPULÁCIA A SKLADOVANIE	12
5.5	CHARAKTERIZÁCIA TESTOVANEJ LÁTKY	12
5.5.1	Všeobecné informácie	12
5.5.2	Zdroj údajov z charakterizácie	13
5.5.3	Údaje o identite	13
5.5.4	Údaje o stabilite	13
5.5.5	Údaje o charakterizácii špecifických testovaných látok	13
5.6	PRIPRAVENÁ TESTOVANÁ LÁTKA	15
5.6.1	Príprava testovanej látky	15
5.6.2	Údaje o homogenite, koncentrácii a stabilite prípravkov	15
5.6.3	Separácia	15
5.6.4	Extrakcia	16
5.7	ARCHIVÁCIA	16
5.8	LIKVIDÁCIA	16

1 ÚVODNÉ USTANOVENIA

1.1 PREDHOVOR

Táto smernica má slúžiť testovacím pracoviskám ako pomôcka, aby vedeli požiadavky, ako narábať s testovanou látkou a čo budú národné monitorovacie authority SLP kontrolovať v súvislosti s adekvátnym transportom, príjmom, identifikáciou, označením, vzorkovaním, narábaním, skladovaním, charakterizáciou, archivovaním a likvidáciou všetkých testovaných látok, používaných v SLP štúdiách. Dokument konsoliduje existujúce usmernenia OECD o testovaných látkach, ktoré sú použité v štúdiách vykonaných v súlade so zásadami správnej laboratórnej praxe (SLP). Jej cieľom je podporiť jednotný prístup, ktorý je vhodný pre cieľ štúdie a povahu testovanej látky.

Tento dokument je teda určený na poskytnutie usmernení pre:

- transport, príjem, identifikáciu, označenie, vzorkovanie, narábanie, skladovanie, charakterizáciu, archivovanie a likvidáciu všetkých testovaných látok, používaných v SLP štúdiách.
- Očakávania, akým spôsobom budú charakterizované rôzne typy testovaných látok, ktoré sú používané pri vykonávaní širokého rozsahu neklinických štúdií v súlade so zásadami SLP. Testované látky môžu byť rôzneho pôvodu, ako napr. chemického, biologického, syntetického, prírodného, živý organizmus, transgénny organizmus, látky z komplexných priemyselných alebo biologických procesov, komplexné zmesi alebo ich časti. Testované látky teda môžu zahŕňať, ale nie je to limitované len na priemyslové chemikálie, agrochemikálie, farmaceutiká (humánne i veterinárne), kozmetiku, potravinové/krmovinové doplnky a zdravotnícke pomôcky.

Rovnaké požiadavky ako na *„testovacie pracoviská“*, *„manažment testovacieho pracoviska“* a *„vedúcich štúdií“* platia rovnako aj na *„testovacie miesta“*, *„manažment testovacieho miesta“*, aj *„vedúcich čiastkových štúdií“*, pokiaľ sú časti štúdie vykonávané v rámci multicentrových štúdií. (Tieto pojmy sú vysvetlené v kap. 2).

Množstvo informácií požadovaných pre transport, príjem, identifikáciu, označenie, vzorkovanie, narábanie, skladovanie, charakterizáciu, archivovanie a likvidáciu sa môže líšiť od štúdie k štúdiu. To je spôsobené širokou škálou testovaných látok, cieľmi štúdie a vývojovou fázou testovanej látky. Vzhľadom na rozmanitý charakter testovaných látok sa očakáva, že manažment testovacieho pracoviska prijme primerané, na hodnotení rizika založené, hodnotenie manažmentu, charakterizácie a použitia každej testovanej látky, počas jej použitia v SLP štúdiách. Tieto postupy by mali zamestnancom testovacieho pracoviska pomôcť udržať kontrolovaný prístup pri hodnotení, či sú informácie, ktoré majú o testovanej látke, dostatočné.

Zavedenie prístupu rozhodovania založenom na hodnotení rizika môže tiež slúžiť na ubezpečenie sa o tom, že testovaná látka je taká, aká má byť a je vhodná na splnenie cieľov štúdie.

2 DEFINÍCIA POJMOV

Prevzaté z OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, No.1, OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997).

2.1 SLP

Zásady správnej laboratórnej praxe - systém kvality vzťahujúci sa na proces organizácie a podmienky, za ktorých sa neklinické štúdie plánujú, vykonávajú, overujú, zaznamenávajú, ukladajú a oznamujú. Neklinické štúdie sa vykonávajú na testovacích pracoviskách, ktorými sú laboratória, skleníky a polia.

Národný program dodržiavania zásad SLP (NP SLP) – zisťuje, či testovacie pracoviská zaviedli zásady SLP do praxe a či sú schopné zabezpečiť, že výsledné údaje majú zodpovedajúcu kvalitu. NP SLP vymedzuje pôsobnosť a rozsah programu, poskytuje informáciu o mechanizme, prostredníctvom ktorého testovacie pracovisko vstúpi do programu, o druhoch inšpekcií testovacích pracovísk a auditov štúdií, opisuje rôzne druhy inšpekcií, ako aj ich frekvenciu a vymedzuje právomoci inšpektorov.

Osvedčenie SLP - je dokument, ktorým sa deklaruje, že testovacie pracovisko (laboratórium) vykonáva štúdie (testy, skúšky) v súlade so zásadami Správnej laboratórnej praxe.

Národná monitorovacia autorita v dokumentoch OECD a EC = akreditujúca osoba (SNAS) v legislatíve SLP na Slovensku

2.2 POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVACIEHO PRACOVISKA

Testovacie pracovisko – pracovisko uvedené v zákone¹ vrátane osôb, priestorov a prevádzkových jednotiek potrebných na vykonávanie neklinických štúdií zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti. Pre multicentrové štúdie, teda také, ktoré sú vykonávané na viacerých miestach, sa pod testovacím pracoviskom rozumie miesto, kde pracuje vedúci štúdie spolu so všetkými ďalšími testovacími miestami zúčastňujúcimi sa na štúdiu.

Testovacie miesto – znamená také miesto, kde je vykonávaná určitá časť štúdie.

Vedenie testovacieho pracoviska - osoba(y), ktorá je zodpovedná za organizáciu a chod testovacieho pracoviska podľa zásad správnej laboratórnej praxe. Vykonáva právne úkony, administratívno-správne úkony vo všetkých veciach testovacieho pracoviska na základe zmluvy o zriadení pracoviska zakladajúcou listinou alebo zákonom.

Vedenie testovacieho miesta – (ak bolo vymenované) – osoba(y) zodpovedajúca za to, aby časť štúdie, za ktorú zodpovedá, bola vykonávaná v súlade so zásadami SLP.

Vedúci testovacieho pracoviska – v prípade zložitejšej organizačnej štruktúry testovacieho pracoviska osoba, ktorá je priamo zodpovedná za konkrétnu činnosť testovacieho pracoviska podľa zásad správnej laboratórnej praxe (riaditeľ odboru, vedúci laboratória...). Právomoci na zabezpečenie činnosti podľa zásad SLP má delegované od vedenia testovacieho pracoviska buď poverením alebo definovaním v pracovnej náplni.

Objednávateľ štúdie – subjekt, ktorý si objednáva, finančne zabezpečuje a predkladá neklinickú štúdiu zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti na posúdenie.

(Pozri aj Nariadenie vlády č. 320/2010 Z. z. v znení neskorších predpisov, § 3, (5)).

Poznámka

Objednávateľom môže byť:

¹ § 2 písm. e) zákona č. 67/2010 Z.z. o podmienkach uvedenia chemických látok a chemických zmesí na trh a o zmene a doplnení niektorých zákonov (chemický zákon).

- *Subjekt**, ktorý prichádza s návrhom vykonať a podporuje, poskytnutím finančných alebo iných zdrojov, neklinické štúdie zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti;
- *Subjekt**, ktorý predkladá neklinické štúdie zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti oprávnenej autorite pri registrácii produktu, alebo pri inej žiadosti, pre ktorú je súlad so zásadami SLP vyžadovaný.

* „Subjektom“ môže byť jednotlivец, obchodná spoločnosť, združenie, vedecký, alebo akademický ústav, vládna agentúra alebo ich organizačné jednotky, alebo akýkoľvek iný právne identifikovateľný subjekt.

Vedúci štúdie – osoba zodpovedajúca za celkové vykonanie neklinickej štúdie bezpečnosti zdravia a životného prostredia, vrátane plánu štúdie a záverečnej správy.

Vedúci čiastkovej štúdie - osoba, ktorá v prípade štúdie vykonávanej na viacerých miestach koná v mene vedúceho štúdie a zodpovedá za jemu pridelené časti štúdie.

Program zabezpečenia kvality - definovaný systém, zahŕňajúci zamestnancov, ktorý je nezávislý od vykonávania štúdie a slúži na zabezpečenie súladu postupu prác v testovacom pracovisku so zásadami správnej laboratórnej praxe.

Štandardné pracovné postupy (ŠPP) - sú dokumentované postupy, ktoré opisujú, ako vykonávať testy alebo činnosti, ktoré nie sú detailne špecifikované v študijných plánoch alebo v oficiálnych a všeobecne akceptovaných testovacích metódach (OECD, REACH).

Master Schedule – súbor informácií o vykonávaných štúdiách na testovacom pracovisku, slúži na sledovanie štúdií a vyťažnosti testovacieho pracoviska.

2.3 POJMY TÝKAJÚCE SA NEKLINICKÝCH ŠTÚDIÍ ZDRAVOTNEJ A ENVIRONMENTÁLNEJ BEZPEČNOSTI

Neklinická štúdia zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti – ďalej len „štúdia“ – znamená experiment alebo súbor experimentov, ktorými je testovaná látka skúmaná v laboratórnych podmienkach alebo v životnom prostredí, s cieľom získať údaje o jej vlastnostiach a/alebo zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti, ktoré sú plánované ako podklad pre rozhodnutie príslušnej regulačnej autority pred jej povolením do používania.

Krátkodobá štúdia – štúdia krátkeho trvania so všeobecne používanými bežnými technikami.

Multicentrová štúdia - akákoľvek štúdia, ktorej niektoré fázy sú vykonávané na viac ako jednom mieste. Takéto štúdie sú nevyhnutné, ak je potrebné využiť miesta, ktoré sú zemepisne vzdialené, organizačne rozdielne alebo ináč oddelené. To sa týka aj oddelenia organizácie, ktoré slúži ako testovacie miesto, kým iné oddelenie tej istej organizácie pôsobí ako testovacie pracovisko.

Fáza / etapa štúdie - definovaná činnosť alebo súbor činností pri uskutočňovaní štúdie.

Plán štúdie – dokument, ktorý definuje ciele a experimentálne plánovanie skúšok na vykonávanie štúdie, vrátane jeho zmeny a doplnky.

Doplnok plánu štúdie – predstavuje cieleňú zamýšľanú zmenu plánu štúdie.

Odchýlka od plánu štúdie – neočakávaná odchýlka od plánu štúdie po dátume začatia štúdie.

Testovací systém – biologický, fyzikálny alebo chemický systém alebo ich kombinácia použitá v štúdiu.

Primárne údaje – všetky pôvodné záznamy a dokumentácia vypracovaná v testovacom pracovisku, alebo ich verifikované kópie, ktoré sú výsledkom pozorovaní a činností vykonaných v štúdiu. Primárne údaje môžu zahŕňať aj fotografie, mikrofilmy, počítačové médiá na uchovávanie údajov, diktované pozorovania, záznamy z automatizovaných prístrojov alebo iné záznamové médiá určené na uchovávanie dát.

Vzorka – každý materiál odobratý z testovacieho systému za účelom vyšetrenia, analýzy alebo uchovávania.

Dátum začiatku štúdie – dátum, kedy vedúci štúdie podpísal plán štúdie.

Dátum experimentálneho začiatku štúdie – dátum, kedy boli získané prvé údaje zo štúdie.

Dátum ukončenia experimentu – posledný deň, kedy boli získané údaje zo štúdie.

Dátum ukončenia štúdie – dátum, kedy vedúci štúdie podpísal záverečnú správu zo štúdie.

2.4 POJMY TÝKAJÚCE SA TESTOVANEJ LÁTKY

Testovaná látka

je definovaná ako látka, ktorá je predmetom SLP štúdie. Závěry SLP štúdie poskytnú informácie o vlastnostiach testovanej látky, ktoré umožnia zhodnotiť, aké riziko predstavuje testovaná látka pre bezpečnosť ľudí, zvierat alebo pre životné prostredie.

Treba upozorniť že v niektorých OECD Test Guidelines sa pre „testovanú látku“ používa aj pojem "test chemical". (odsúhlasené v júni 2013, OECD's Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology). Teda môžeme sa stretnúť aj s pojmami "test item", "test compound", "test substance". Cieľom tohto návrhu nebolo zavedenie novej definície pojmu "chemikália", ale skôr išlo o zosúladenie terminológie s definíciou uvedenou v UN GHS pre klasifikáciu a označovanie, kde sa pod chemikáliou myslí aj "látka a zmes"

Šarža

Je definovaná ako špecifické množstvo testovanej alebo referenčnej látky vyrobené v jednom cykle výroby, takým spôsobom, že sa dá očakávať, že látka má jednotný a homogénny charakter a dá sa za takú pokladať.

Nosič / Vehikulum

Je definovaný ako akákoľvek látka, ktorá slúži ako nosič na zmiešavanie, dispergovanie, vytvorenie suspenzie, alebo zvyšovanie rozpustnosti testovanej látky a/alebo referenčnej látky na uľahčenie jej podávania/aplikácie testovaciemu systému.

Formulácia (test. látka + nosič)

Formulácia (alebo zmesi) je kombinácia testovanej látky a rôznych rôznych prísad, ako pomocných látok, ktoré sú skombinované a podávané a/alebo aplikované testovaciemu systému v rôznych formách (napr. tabletky, kapsule, roztok...).

Príprava testovanej látky

Príprava testovanej látky (alebo pripravená testovaná látka) môže byť formuláciou (alebo zmesou) obsahujúcou testovanú látku, alebo testovanú látku v nosiči, kde sa táto kombinácia získa riedením, miešaním, dispergovaním, vytvorením suspenzie, rozpustením a/alebo iným procesom so zámerom aplikovať ju testovaciemu systému.

Testovaciemu pracovisku môže byť dodaná testovaná látka (na priame podanie), alebo testovaná látka, ktorá ešte musí byť nejako pripravená alebo už vopred upravenú látku, ktorú možno priamo podať alebo aplikovať testovaciemu systému (tiež nazývaná “ready-to-use”).

Testovaná látka, ktorá je zapuzdrená (encapsulated) alebo balená iným spôsobom, pri neprítomnosti pomocných látok alebo nosiča, sa nepovažuje za to isté ako „pripravená testovaná látka“ opísaná v tomto dokumente.

Charakterizácia

Charakterizácia určuje vlastnosti testovanej látky a poskytuje dôkazy na podporu vhodnosti jej použitia v SLP štúdiách.

Identifikácia

Identifikácia testovanej látky je proces kontroly a hodnotenia testovanej látky porovnaním s dodanými informáciami, s cieľom určiť, či testovaná látka je tá, ako bola očakávaná. Poskytnutými informáciami môžu byť prepravné doklady, e-maily od dodávateľa, označenie etiketou na testovanej látke, atď. Typickými znakmi používanými na identifikáciu testovanej látky môžu byť – názov, číslo šarže, čistota, koncentrácia, zloženie, chemické, fyzikálne a biologické parametre. Identifikácia môže tiež zahŕňať fyzikálnu a/alebo analytickú kontrolu. Proces identifikácie musí byť vykonaný pred začiatkom experimentálnej fázy SLP štúdie.

Dátum expirácie

Dátum expirácie je stanovený dátum, do ktorého sa očakáva, že testovaná látka si zachová svoje vlastnosti v rámci špecifikácií, pokiaľ je skladovaná za definovaných podmienok a po uplynutí ktorého už nemôže byť použitá.

Dátum retestovania

Dátum retestovania je dátum, kedy testovaná látka môže byť znovu otestovaná, s cieľom ubezpečiť sa, že je ešte stále vhodná na použitie.

2.5 POJMY TÝKAJÚCE SA INŠPEKCIE TESTOVACIEHO PRACOVISKA

Inšpekcia testovacieho pracoviska - je kontrola postupov testovacieho pracoviska a praktických činností smerujúcich k dosiahnutiu stupňa zhody so zásadami SLP, počas ktorej sa skontrolujú systémy riadenia a pracovné postupy testovacieho pracoviska, ako aj integrita údajov, aby sa zabezpečilo, že výsledné údaje majú náležitú kvalitu na posúdenie a rozhodovanie národnými regulačnými orgánmi.

Inšpektor - je osoba, vykonávajúca inšpekcie testovacích pracovísk a audity neklinických štúdií v zastúpení akreditujúcej osoby (SNAS).

Audit štúdií - je porovnanie prvotných údajov a súvisiacich záznamov v predbežnej alebo záverečnej správe, s cieľom určiť, či primárne údaje boli presne zaznamenané, či sa testovanie vykonalo v súlade s plánom štúdie a štandardnými pracovnými postupmi, získať dodatočné informácie neuvedené v správe a stanoviť, či postupy použité pri spracovaní údajov mohli ovplyvniť ich validitu.

Správa o inšpekcií - je oficiálny písomný doklad o vykonanej inšpekcií, v ktorej sú identifikované všetky posudzované prvky a činnosti, menovite uvedené všetky nedostatky a posúdená miera dodržiavania zásad SLP. Určuje kvalitu a integritu údajov preverovaného testovacieho pracoviska.

3 SKRATKY

GLP	Good Laboratory Practice
MSA	Metodická smernica na akreditáciu
OECD	(Organisation for Economic Cooperation and Development) Organizácia pre hospodársku spoluprácu a rozvoj
SLP	Správna laboratórna prax
SNAS	Slovenská národná akreditačná služba
ŠPP	Štandardný pracovný postup
SR	Slovenská republika
ÚZK	Útvar zabezpečenia kvality

4 SÚVISIACE PREDPISY

Zákon 67/2010 Z. z. o podmienkach uvedenia chemických látok a chemických zmesí na trh a o zmene a doplnení niektorých zákonov (chemický zákon)

Nariadenie vlády č. 320/2010 Z. z., ktorým sa upravujú činnosti testovacích pracovísk a činnosti inšpektorov vykonávajúcich inšpekcie, audit a overovanie dodržiavania zásad správnej laboratórnej praxe.

Nariadenie vlády SR č. 92/2012 Z. z., ktorým sa mení a dopĺňa nariadenie vlády Slovenskej republiky č. 320/2010 Z. z., ktorým sa upravujú činnosti testovacích pracovísk a činnosti inšpektorov vykonávajúcich inšpekcie, audit a overovanie dodržiavania zásad správnej laboratórnej praxe.

Zákon č. 505/2009 Z. z. o akreditácii orgánov posudzovania zhody a o zmene a doplnení zákonov v platnom znení.

MSA série G - všetky MSA vydané SNAS, týkajúce sa SLP dostupné na webovej stránke www.snas.sk

EU

Smernica 2004/9/ES o inšpekcií a overovaní správnej laboratórnej praxe (kodifikovaná verzia)

Smernica 2004/10/ES o zosúladovaní zákonov, predpisov a správnych opatrení uplatňovaných na zásady správnej laboratórnej praxe a overovanie ich uplatňovania pri testoch chemických látok (kodifikovaná verzia)

Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1907/2006 z 18. decembra 2006 o registrácii, hodnotení, autorizácii a obmedzovaní chemikálií (**REACH**) a o zriadení európskej chemickej agentúry (ECHA), o zmene a doplnení smernice 1999/45/ES a o zrušení nariadenia Rady (EHS) č. 793/93 a nariadenia Komisie (ES) č. 1488/94, smernice rady 76/769/EHS a smerníc Komisie 91/155/EHS, 93/67/EHS, 93/105/ES A 2000/21/ES, v platnom znení.

Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1272/2008 zo 16. decembra 2008 o klasifikácii, označovaní a balení látok a zmesí, o zmene, doplnení a zrušení smerníc 67/548/EHS a 1999/45/ES a o zmene a doplnení nariadenia (ES) č. 1907/2006, platnom znení.

Nariadenie Komisie č. 440/2008 z 30. mája 2008, ktorým sa ustanovujú testovacie metódy podľa nariadenia EP a R č. 1907/2006 o registrácii, hodnotení, autorizácii a obmedzovaní chemických látok (**REACH**).

OECD

- 1981 Council Act Decision [C (81)30/Final] on the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals,
- 1989 Council Decision Recommendation on Compliance with Principles of Good Laboratory Practice [C (89)87/Final],

5 VECNÁ ČASŤ

5.1 ZODPOVEDNOSTI

5.1.1 Manažment testovacieho pracoviska

Manažment testovacieho pracoviska musí zabezpečiť, aby boli testované látky vhodne charakterizované a aby existovali postupy, ktoré opisujú ako má byť testovaná látka transportovaná, prijímaná, identifikovaná, označená, vzorkovaná, ako s ňou treba narábať, ako má byť skladovaná, charakterizovaná, archivovaná a likvidovaná. Tieto postupy musia opisovať činnosti a zodpovednosti vyžadované na zabezpečenie toho, aby testovaná látka bola vhodná splniť ciele SLP štúdie. Manažment testovacieho pracoviska musí zabezpečiť, že testovacie pracovisko má dostatok kvalifikovaného personálu, vhodných priestorov, zariadení, prístrojov a materiálov na to, aby bola zabezpečená integrita testovanej látky.

5.1.2 Vedúci štúdie

Vedúci štúdie má celkovú zodpovednosť za súlad štúdie so zásadami SLP. Preto pri navrhovaní priebehu štúdie musí posúdiť, či materiály, testovací systém a testovacie metódy, ktoré budú použité, sú kompatibilné a vhodné pre použitie s danou testovanou látkou. Je dôležité, aby vedúci štúdie mal dôveru k postupom použitým na charakterizáciu testovanej látky a aby si bol istý, že testovaná látka je tou, čo má byť.

5.1.3 Útvar zabezpečenia kvality

Zamestnanci ÚZK vykonávajú činnosti definované v Programe zabezpečenia kvality. Tento program musí obsahovať inšpekcie zamerané na verifikáciu zavedenia vhodných procedúr a postupov pre činnosti, ako sú transport, príjem, identifikácia, označenie, vzorkovanie, narábanie, skladovanie, charakterizácia, archivovanie a likvidácia testovaných látok.

5.1.4 Archivár

Archivár je zodpovedný za riadenie, činnosti a postupy pre archiváciu záznamov a materiálov, vrátane testovacích látok, v súlade s platnými postupmi a zásadami SLP

5.1.5 Objednávateľ

Objednávateľ často poskytuje testovaciemu pracovisku informácie o testovanej látke, ktoré sú potrebné na to, aby štúdia mohla byť vykonaná v súlade so zásadami SLP.

Napr. často poskytne informácie o podmienkach skladovania, stabilite, dátume expirácie, homogenite, čistote, čísle šarže a pod.

Objednávateľ je zodpovedný aj za predloženie výsledkov a výstupov SLP štúdií regulačným autoritám, aby potvrdil chemickú bezpečnosť danej látky, o ktorej povolenie žiada.

5.2 TRANSPORT A PRÍJEM TESTOVANEJ LÁTKY

Aby bola zabezpečená integrita testovanej látky, je potrebné dbať na to, aby sa zabránilo jej vystaveniu takým environmentálnym podmienkam, ktoré môžu byť pre látku škodlivé. Pred odoslaním testovanej látky musí byť vypracovaný postup, v spolupráci objednávateľa (alebo zasielateľa látky) a testovacieho pracoviska, na stanovenie podmienok, za ktorých musí byť testovaná látka prepravovaná. Osobitnú starostlivosť treba venovať testovaným látkam citlivým na teplotu, svetlo a/alebo vlhkosť. Aby sa znížilo riziko, je požadované použitie vhodných monitorovacích prostriedkov, ako sú datalogery, max/min teplomery alebo vizuálna kontrola prítomnosti suchého ľadu pri dodaní zásielky.

Zhodnotenie integrity testovanej látky pri príjme je nevyhnutné pre potvrdenie, že testovaná látka vyhovuje pre použitie v štúdiu. Hodnotenie musí byť testovacím pracoviskom zaznamenané a uchovávané a musí zahŕňať prehľad spôsobu dopravy a monitorovania podmienok prostredia v prípade, že boli monitorované, fyzický stav testovanej látky a jej obalu pri príchode, ako aj dátum príjmu.

5.3 IDENTIFIKÁCIA, OZNAČENIE A VZORKOVANIE

Overenie totožnosti testovanej látky je neoddeliteľnou súčasťou zaistenia integrity SLP štúdie, preto sa veľký dôraz kladie na použité postupy, s cieľom potvrdiť, že testovaná látka je taká, aká má byť.

Pre každú SLP štúdiu musí byť v spolupráci objednávateľa a testovacieho pracoviska navrhnutý spôsob, ako verifikovať identitu testovanej látky. Identita testovanej látky musí byť verifikovaná pri jej príchode do testovacieho pracoviska. Verifikácia musí zahŕňať ubezpečenie sa o tom, že informácia na obale, v ktorom je testovaná látka prepravovaná je rovnaká ako na etikete látky a že zodpovedá informáciám uvedeným v certifikáte o analýze alebo inom dokumente dodanom objednávateľom.

Dôležitou časťou verifikačného procesu je kontrola, či fyzikálne parametre testovanej látky, ako sú napr. farba a konzistencia zodpovedajú fyzikálnym charakteristikám uvedeným v certifikáte o analýze alebo inej pripojenej dokumentácii. Rozsah a hĺbka toho, čo je potrebné kontrolovať, sa môže líšiť od jednej testovacej látky ku druhej a musí byť zdôvodnený; kontroly môžu zahŕňať laboratórnej analýzy. Tieto kontroly musia byť vykonané hneď pri príjme alebo pri prvom rozbalení nádoby/kontajnera. Záznamy o jednotlivých krokoch kontroly musia byť zapísané a uchovávané.

Na obaloch/kontajneroch na testované látky musia byť jedinečné identifikačné údaje, dátum expirácie a vyznačené špecifické podmienky skladovania. Ak je testovaná látka skladovaná v nádobke, ktorá je príliš malá alebo ťažko označiteľná, je vhodné priradiť jedinečné referenčné číslo alebo identifikátor na nádobku/kontajner, ktoré je nadviazané na komplexnejšie informácie buď v papierovej alebo elektronickej podobe.

Postupy na odber vzoriek by mali byť navrhnuté tak, aby sa zabránilo krížovej kontaminácii alebo potenciálnemu zameneniu testovaných látok

Aby sa zaistilo, že testovaná látka (v štúdiu) a archivované vzorky testovanej látky reprezentujú tú istú látku použitú v štúdiu, vzorky musia byť odobrané ihneď pri prijímaní alebo pri prvom otvorení nádoby a skladované vo vhodných podmienkach.

5.4 MANIPULÁCIA A SKLADOVANIE

Manipulačné a skladovacie priestory musia byť navrhnuté tak, aby zabezpečili integritu testovanej látky pred a počas jej používania v štúdiu. Bezpečnostné predpisy sa tiež musia zohľadniť. Niektoré testované látky vyžadujú osobitné zaobchádzanie a podmienky skladovania z dôvodu svojich fyzikálnych/chemických/biologických vlastností; napr. látka môže byť svetlocitlivá, hygroskopická, vyžaduje chlad alebo zamrazenie.

Aby sa zabránilo krížovej kontaminácii alebo potenciálnej zámene látok, musia byť vyčlenené oddelené miestnosti alebo priestory pre príjem, skladovanie a prípravu testovaných látok pred podaním alebo aplikáciou testovaciemu systému. Metódy, ktoré budú použité na zabránenie krížovej kontaminácii ako napr. ako oddelenie z hľadiska umiestnenia a/alebo času, čistenie alebo dekontaminácie, obmedzený prístup k testovanej látke, musia byť opísané v štandardných pracovných postupoch.

Miestnosti alebo priestory na skladovanie testovacej látky musia byť oddelené od miestností/priestorov, kde je sú umiestnené testovacie systémy.

Záznamy o množstve dodanej testovanej látky, o množstve spotrebovanom počas štúdie a množstve, ktoré zostalo na konci štúdie, musia byť uchovávané. Množstvá môžu byť vyjadrené váhou, objemom, v jednotkách, alebo iným vhodným spôsobom. Prípadné nezrovnalosti medzi očakávaným a skutočným množstvom uchovávanej testovanej látky musia byť preskúmané a zdôvodnené. Manažment testovacieho pracoviska musí určiť pracovníka, ktorý bude zodpovedný za ich uchovávanie.

Od prijímania testovanej látky do testovacieho pracoviska musia byť udržiavané a potom uchovávané v archíve záznamy o množstve testovanej látky, jej spotrebe, podmienkach pri manipulácii a skladovaní, ako aj mieste uchovávaní. Pokiaľ sa v priebehu štúdie použije viacero šarží testovanej látky, musia byť k dispozícii takéto záznamy pre každú šaržu. Manažment testovacieho pracoviska musí určiť pracovníka, ktorý bude zodpovedný za ich uchovávanie.

5.5 CHARAKTERIZÁCIA TESTOVANEJ LÁTKY

5.5.1 Všeobecné informácie

Zásady SLP požadujú informácie o identite testovanej látky: názov, kód, CAS číslo, biologické parametre, číslo šarže, čistota, zloženie, koncentrácia a v prípade niekoľkých šarží testovanej látky, takúto charakterizáciu pre každú šaržu. K dispozícii musia byť aj údaje o stabilite testovanej látky v podmienkach, pri ktorých bude skladovaná a testovaná.

Žiadne alebo nedostatočné informácie o charakterizácii testovanej látky predstavujú odchýlku od zásad SLP. Vplyv tejto odchýlky na validitu údajov zo štúdie a rozsah súladu so zásadami SLP musí byť opísaný vo Vyhlásení vedúceho štúdie v správe zo štúdie.

Vždy je potrebné zvážiť či a aké informácie o charakteristikách testovanej látky sú potrebné vopred, aby bolo možné stanoviť ciele štúdie a vypracovať plán štúdie.

Očakáva sa, že podanie/aplikácia testovanej látky sa vykoná len vtedy, keď je k dispozícii dostatok informácií, ktoré potvrdia identitu testovanej látky.

Charakterizácia testovanej látky, vrátane stability, musí byť vždy ukončená pred ukončením štúdie tak, aby tieto informácie mohli byť detailne opísané v záverečnej správe zo štúdie.

Ak je počas štúdie použitých viacej šarží testovanej alebo referenčnej látky, musí byť k dispozícii charakterizácia pre každú šaržu použitej látky.

5.5.2 Zdroj údajov z charakterizácie

Charakterizácia testovanej látky môže byť vykonaná objednávatelom štúdie, dodávateľom látky alebo testovacím pracoviskom. Vedenie testovacieho pracoviska musí zabezpečiť, že sú zavedené dokumentované postupy, aby bolo možné verifikovať integritu a kvalitu poskytnutých informácií, pokiaľ charakterizáciu látky vykonal objednávatel štúdie alebo dodávateľ testovanej látky.

V každom prípade, v záverečnej správe zo štúdie musí byť opísané, kto je zodpovedný za charakterizáciu testovanej látky a kto ju urobil. V správe môžu byť uvedené aj ďalšie relevantné informácie, ako napr. systém kvality v ktorom bola charakterizácia testovanej látky vykonaná.

5.5.3 Údaje o identite

Zásady SLP vyžadujú, aby pri každej štúdií boli známe údaje o identite, vrátane čísla šarže, čistote, zložení, koncentrácii a iné údaje, ktoré sú potrebné pre primerané definovanie každej šarže testovanej látky.

Testovacie pracovisko môže s testovanou látkou dostať certifikát o analýze, ktorý obvykle poskytuje základné informácie o fyzikálnych vlastnostiach testovanej látky. Pokiaľ certifikát nebol doložený, informácie potrebné na potvrdenie identity a vlastností testovanej látky môžu byť dodané v alternatívnych formátoch ako laboratórna správa, karty bezpečnostných údajov, memorandum, list alebo e-mail od objednávatel'a štúdie. Všetky dodané informácie o identifikácii testovanej látky musia byť uchovávané.

5.5.4 Údaje o stabilite

Testovacie pracovisko musí dostať informácie o stabilite testovanej látky v podmienkach skladovania a testovania, alebo si tieto informácie musí testovacie pracovisko stanoviť samé. Stabilita testovanej látky môže byť zaručená len v prípade, že materiál je spracovaný a skladovaný vo vhodných podmienkach a je použitý pred uplynutím dátumu expirácie.

Dostupné údaje (napr. retest alebo dátum expirácie alebo iný indikátor stability) musia byť v záverečnej správe opísané tak podrobne, ako je to len možné.

5.5.5 Údaje o charakterizácii špecifických testovaných látok

Pokiaľ pred ukončením štúdie nie sú k dispozícii údaje o charakterizácii látky vyžadované zásadami SLP, potom nedostatok takýchto informácií musí byť opísaný a zdôvodnený v záverečnej správe zo štúdie ako odchýlka od zásad SLP a jej vplyv na validitu štúdie musí byť vyhodnotený.

Nedostatok údajov o charakterizácii testovanej látky – lebo je to ťažké alebo nemožné ich získať – musí byť zdôvodnený.

Pre niektoré ďalšie špecifické testované látky (niektoré príklady budú uvedené v ďalších bodoch 5.5.5.1. – 5.5.5.8), okrem údajov o charakterizácii, požadovaných zásadami SLP môžu byť nevyhnutné aj ďalšie údaje:

5.5.5.1 Testovaná látka v počiatočnom štádiu vývoja

Rozsah, v ktorom takáto testovaná látka bude charakterizovaná, môže zodpovedať stupňu vývoja výrobku. V počiatočných štádiách vývoja môže byť dostupných menej informácií k jej charakterizácii. Vedúci štúdie však musí byť vždy schopný dokázať že testovaná látka použitá v štúdiu bola taká, ako požadoval plán štúdie.

5.5.5.2 Biochemikálie

Ak testovanou látkou je napr. protilátka, peptid, proteín, vektor vírusu alebo enzým, vždy je potrebné zvážiť potrebu informácií na overenie biologickej aktivity, vrátane určenia metódy stanovenia a kvantifikácie (potency) ako súčasti procesu charakterizácie. Ak neboli poskytnuté žiadne informácie na preukázanie biologickej aktivity testovanej látky, zdôvodnenie, prečo je možné testovanú látku ešte stále pokladať za vhodnú na použitie v štúdiu, musí byť jasne opísané ako v pláne štúdie, tak aj v záverečnej správe zo štúdie.

5.5.5.3 Živé organizmy

Ak je testovanou látkou živý organizmus, napr. bunka, vírus alebo mikroorganizmus, ku charakterizácii môžu byť požadované špecifické informácie o vlastnostiach, ktoré sú jedinečné pre testovanú látku. Napr. ak je testovanou látkou bunková línia, môže byť vhodné uvádzať číslo pasáže. Medzi ostatné biologické vlastnosti, ktoré treba vziať do úvahy, pretože majú vplyv na životaschopnosť testovanej látky, možno zaradiť „viability rate“, „proliferation rate“, podmienky kultivácie alebo „infectious titer determination“. Aké informácie budú požadované pre charakterizáciu živého organizmu, je potrebné zvážiť prípad od prípadu a dôvody pre vykonanie týchto skúšok musia byť zdôvodnené a opísané v pláne štúdie.

5.5.4 Transgénne organizmy

Testovanou látkou môže byť aj transgénny organizmus. V rôznych krajinách sa používajú rôzne názvy transgénnych organizmov. Všeobecne môžu byť: geneticky modifikované organizmy (GMO), genetically engineered organism (GEO) and living modified organism (LMO), alebo rôzne variácie týchto názvov. Ak je k dispozícii jedinečný identifikátor, tento môže byť tiež uvedený. (viď napr. ENV/JM/MONO(2002)7). Ak sú dostupné informácie o certifikácii osiva, tieto je možné tiež použiť. Tieto informácie môžu obsahovať: názov hostiteľského druhu, opis vloženého genetického materiálu, vlastnosť a meno vývojára/názov firmy.

5.5.5.5 Zdravotnícke pomôcky

Pre štúdie, kde je testovanou látkou zdravotnícka pomôcka, môžu údaje o charakterizácii zahŕňať opis pomôcky, číslo šarže, typ materiálu, z ktorého je pomôcka vyrobená (aj metóda výroby a názvy výrobcov jednotlivých komponentov – polymérov, farbív, kovov), metódu výroby a syntézy konečnej pomôcky (napr. vstrekovanie / injection molding) a miesto, kde sa nachádzajú zariadenia výrobcu.

Najlepším spôsobom, ako ukázať celú konfiguráciu zdravotníckej pomôcky sú ilustrácie alebo fotografie.

Dátum výroby, stabilita a skladovacie podmienky musia byť známe a dokumentované. Kde je to aplikovateľné, dodávateľom musí byť poskytnutá aj informácia o stave sterilizácie zdravotníckej pomôcky, použitej ako testovaná látka.

Ak je testovanou látkou len časť alebo reprezentatívna vzorka zdravotníckej pomôcky, mali by byť k dispozícii aj informácie o celej zdravotníckej pomôcke, ak je to možné.

5.5.5.6 Testované látky s komplexným zložením

Látky neznámeho, premenlivého zloženia alebo biologické materiály (unknown or variable composition, or biological materials - UVCBs), komplexné reakčné produkty alebo produkty zo zvierat alebo rastlín alebo prírodného pôvodu nemôžu byť dostatočne charakterizované

svojim chemickým zložením, pretože počet ich zložiek je relatívne veľký a/alebo je ich zloženie z veľkej časti neznáme, alebo variabilné, alebo zle predvídateľné. V takýchto prípadoch môže byť zloženie definované výrobným procesom a/alebo opisom pôvodu.

5.5.5.7 Rádioaktívne označené testované látky

Rádioaktívne označené testované látky sú vo všeobecnosti nestabilné; avšak ich presné charakteristiky stability nie sú bežne známe, takže nie je pre ne možné poskytnúť dátum expirácie alebo retestovania, ani iné indikátory stability. Preto treba preveriť ich rádiočistotu/radiopurity na začiatku štúdie a táto musí byť zdokumentovaná. Údaje o charakterizácii by mali tiež zahŕňať množstvo rádioaktivity na jednotku hmotnosti alebo objemu – t.j. špecifickú aktivitu a/alebo špecifickú koncentráciu.

5.5.5.8 Iné špecifické testované látky

Vyššie uvedené príklady špecifických testovaných látok nepredstavujú vyčerpávajúci zoznam. Potrebu špecifických údajov pre zabezpečenie charakterizácie nezvyčajných alebo jedinečných testovaných látok je potrebné definovať prípad od prípadu samostatne.

5.6 PRIPRAVENÁ TESTOVANÁ LÁTKA

5.6.1 Príprava testovanej látky

Pred podaním alebo aplikáciou testovanej látky testovaciemu systému, musí testovaná látka podstúpiť niekoľko krokov prípravy.

Najčastejšou operáciou je jej zmiešanie s nosičom, ale môžu byť požadované aj ďalšie kroky. Prípravné kroky sú zvyčajne súčasťou SLP štúdie. Ak je testovaná látka dodaná testovaciemu pracovisku už „predpripravená“, v záverečnej správe zo štúdie musí byť opísané, kde a kým bola predpripravená. V správe musí byť uvedená aj informácia, v akom systéme kvality bola príprava urobená. Ak bola testovaná látka dodaná pripravená, údaje o charakterizácii aktívnej zložky testovanej látky musia byť tiež dostupné a opísané v záverečnej správe.

5.6.2 Údaje o homogenite, koncentrácii a stabilite prípravkov

Ako je vyžadované zásadami SLP, ak je testovaná látka podávaná alebo aplikovaná v nosiči, musí byť stanovená homogenita, koncentrácia a stabilita testovanej látky v nosiči a tieto údaje musia byť uvedené v správe. Vo väčšine prípadov je toto stanovenie súčasťou štúdie. Pre testované látky používané v poľných štúdiách (napr. tank mix), môžu byť tieto údaje stanovené pomocou samostatných laboratórnych skúšok.

Očakáva sa, že údaje o homogenite, koncentrácii a stabilite testovanej látky v nosiči sú získavané v súlade so zásadami SLP.

Pokiaľ je testovaná látka dodaná pripravená ako zmes, formulácia alebo v nosiči a údaje o homogenite, koncentrácii a stabilite neboli získané v testovacom pracovisku SLP, vplyv na validitu štúdie a integritu testovanej látky musí byť zhodnotený a objasnený v záverečnej správe zo štúdie.

Uznáva sa, že nie vždy je technicky možné získať informácie o homogenite, koncentrácii a stabilite testovanej látky podávanej alebo aplikovanej v nosiči. Nedostatok takýchto údajov a ich vplyv na validitu štúdie musí byť zhodnotený v záverečnej správe zo štúdie.

5.6.3 Separácia

Oddelené prípravné kroky môže byť potrebné napríklad na odstránenie častíc, alebo aby sa zabezpečila sterilita pripravenej testovanej látky určenej na intravenóznym spôsobom podávania

zvieratám. Pokiaľ kroky ako centrifugácia, dekantácia, filtrácia alebo chromatografia sú vykonané počas prípravy testovanej látky, tieto kroky musia byť zdokumentované a vplyv týchto krokov na integritu, homogenitu, koncentráciu a stabilitu pripravenej testovanej látky musí byť zhodnotený a zadokumentovaný.

5.6.4 Extrakcia

Pri niektorých špecifických testovaných látkach, keďže testovaná látka nemôže byť podaná ani aplikovaná, pripravuje sa extrakt z testovanej látky. Napríklad, dávkou prípravku pre zdravotnícku pomôcku môže byť celá zdravotná pomôcka, zmes s nosičom alebo extrakt zo zdravotníckej pomôcky za použitia vhodného rozpúšťadla a podmienok.

Pre extrakty zo zdravotníckych pomôcok údaje o koncentrácii nemusia byť relevantné. Avšak stabilita a homogenita extraktu môžu byť relevantné, preto bude potrebné ich určiť ešte pred podaním. V prípade opakovania extrakčných krokov, musí existovať mechanizmus na potvrdenie, že extrakt z rôznych extrakcií je ekvivalentný (napr. opis krokov, sledovanie pH, osmolality).

5.7 ARCHIVÁCIA

Dokumentácia o testovanej látke musí byť uchovávaná v testovacom pracovisku.

Zásady SLP vyžadujú, aby vzorky z každej šarže testovanej látky boli odobraté a uchovávané pre analytické účely pre všetky štúdie, s výnimkou krátkodobých štúdií.

Zásady SLP vyžadujú aby bola testovaná látka uchovávaná tak dlho, pokiaľ jej kvalita umožňuje hodnotenie.

Preto by sa malo stanoviť obdobie archivácie založené na vyhodnotení údajov o stabilite testovanej látky, odporúčanej dobe a existujúcich požiadavkách národnej bezpečnosti a požiadaviek nariadení (napr. nebezpečné alebo regulované testované látky).

5.8 LIKVIDÁCIA

Likvidácia testovanej látky po ukončení štúdie alebo po skončení obdobia uchovávania musí byť zdokumentovaná a vykonaná podľa zavedených postupov a v súlade s národnými požiadavkami na likvidáciu chemických a biologických látok.

© SNAS 2018