



Centrum pro výzkum  
toxických látek  
v prostředí

# Správná laboratorní praxe

Branislav Vrana

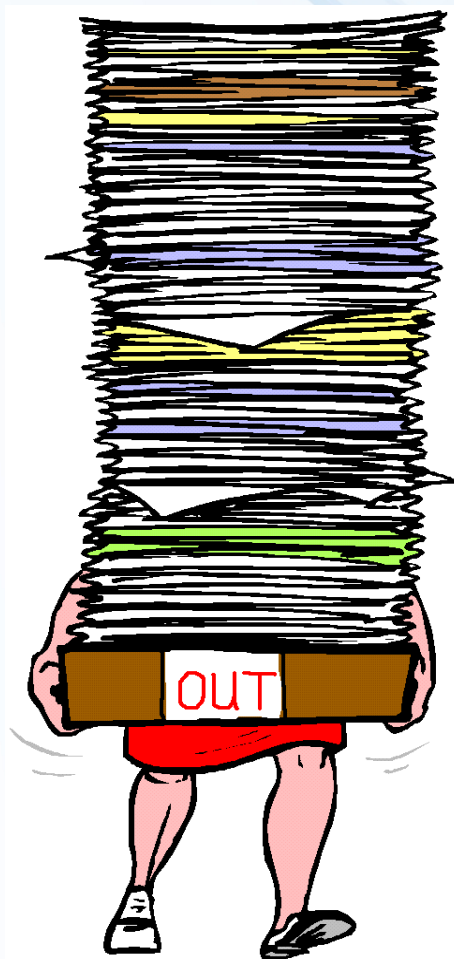
[branislav.vrana@recetox.muni.cz](mailto:branislav.vrana@recetox.muni.cz)

# ÚVOD



GLP = Give me a Lot of Papers!

SLP = Spousta Listů Papíru!

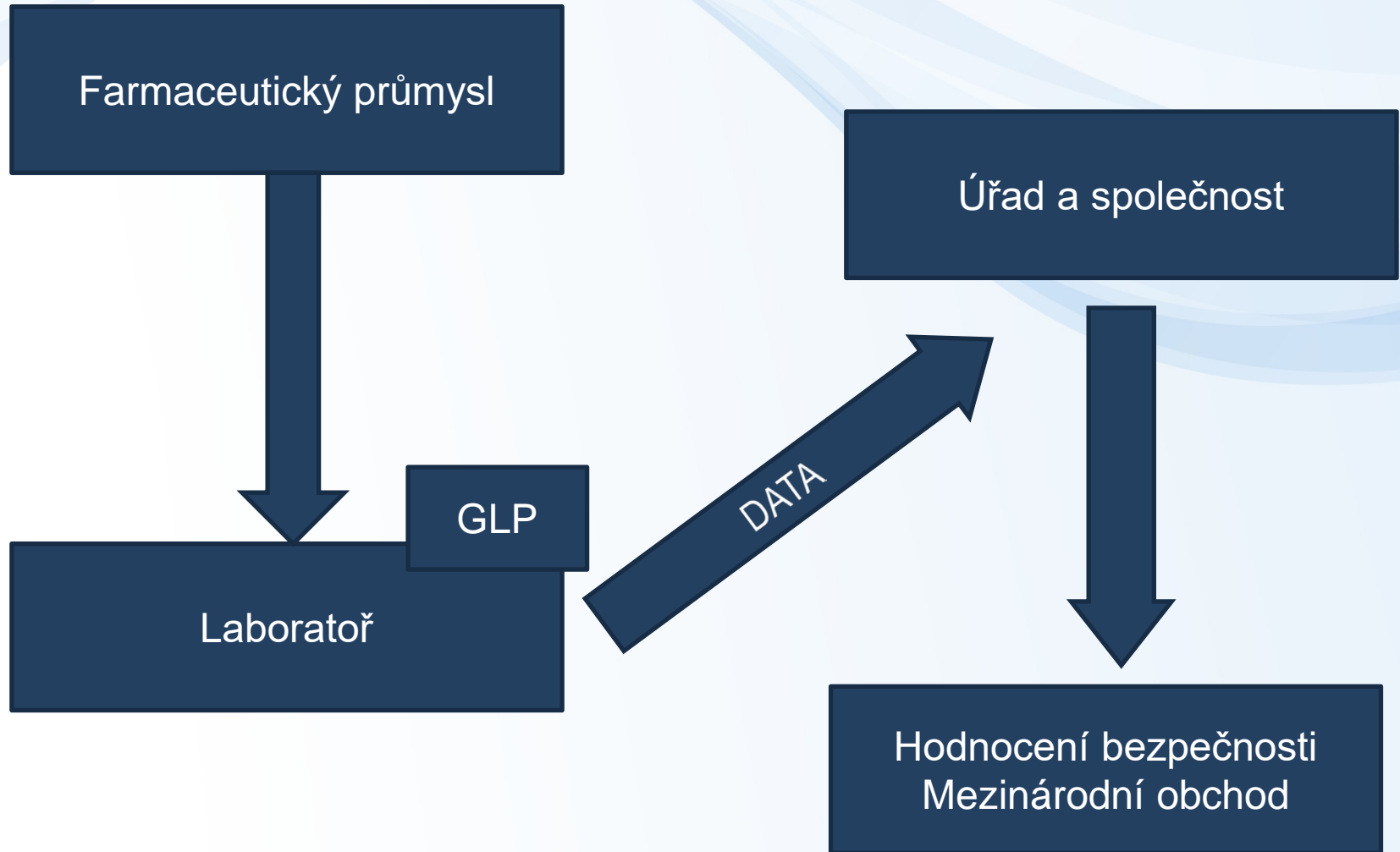


# DEFINICE

Zásady správné laboratorní praxe (Zásady) jsou soubor pravidel tvořících systém práce testovacích zařízení při provádění neklinických studií bezpečnosti chemických látek a chemických přípravků.

Jedná se tedy o systém kvality, nikoli o „Kodex dobrých mravů chemikových“

# Smysl SLP



# Smysl SLP

Neklinické studie vlivu na zdraví a životní prostředí

EXPERIMENTY

ZDRAVÍ

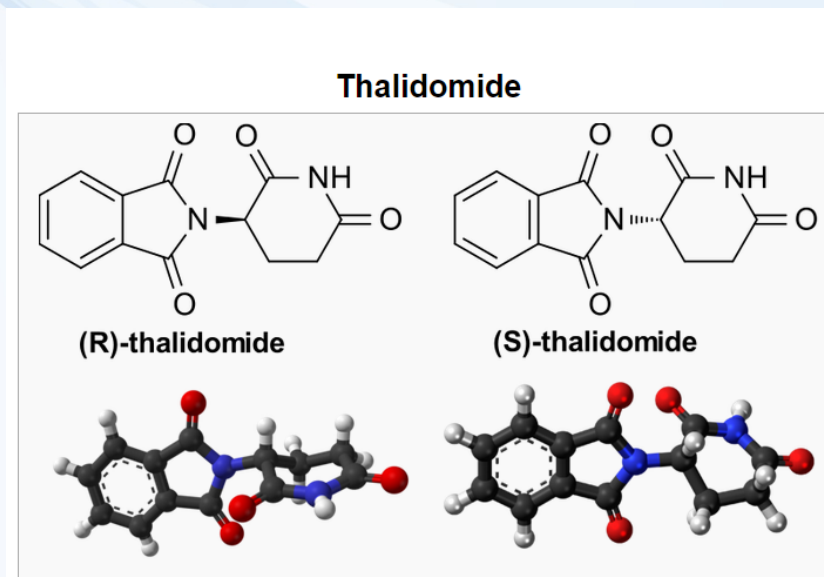
ŽIVOTNÍ  
PROSTŘEDÍ

NE V NEMOCNICI



# Conterganová aféra

- **Thalidomid** (obchodní název Contergan) je chemická látka, která má léčivé účinky. Zároveň se jedná o teratogen a karcinogen
- Od 50. let 20. st. do začátku 60. let. 20. st. byl ve 46 státech používán jako uklidňující (**sedativum**) a uspávací látka (**hypnotikum**) pro těhotné ženy
- Medikament užilo asi 5 milionů osob, ve 300 miliónech denních dávek po 100 mg
- Předchozími testy nebylo zjištěno, že by látka v pokusech na zvířatech i v rámci klinických studií na dobrovolnících měla negativní vedlejší účinky
- Celosvětově se vinou Conterganu narodilo asi 12 000 postižených dětí



**působí proti ranním silně teratogenní nevolnostem**

# PROČ BYLA VYTVOŘENA SLP ?



- Na počátku 70. let se FDA dozvěděla o případech špatné laboratorní praxe po celých Spojených Státech.
- FDA se rozhodli udělat hloubkové šetření v 40 toxikologických laboratořích
- Zjistili podvodné aktivity a mnoho nevhodných laboratorních postupů
- Příklady některých z těchto špatných laboratorních praktik:
  - Zařízení nebylo kalibrováno pomocí standardů, proto poskytovalo nesprávné výsledky
  - nesprávné/nepřesné dokumenty o postupech laboratorních studií
  - Nevhodné testovací systémy





# Neslavný příklad



- Jedna z laboratoří, které byly vyšetřovány, se dostala do hlavních zpráv
- Jméno laboratoře bylo Industrial Bio Test. Byla to velká laboratoř, která testovala pro velké firmy jako Procter & Gamble.
- Bylo zjištěno, že myši, které používali k testování kosmetiky, jako pleťové mléko a deodoranty dostali rakovinu a uhynuly
- Industrial Bio Test zahodili mrtvé myši a skryli výsledky, posoudili produkty za vhodné pro lidskou spotřebu
- Zaměstnanci zapojeni do výroby, distribuce a prodeje pro laboratoř nakonec skončili ve vězení



# Smysl SLP

- Smyslem **Zásad Správné laboratorní praxe OECD (GLP)** je zajištění tvorby vysoce kvalitních a spolehlivých testovacích dat týkajících se bezpečnosti chemických látek ve vztahu k lidskému zdraví a životnímu prostředí

<http://www.labcompliance.com/tutorial/glp/>

# Praktické vysvětlení smyslu SLP

*If **experimental work** is conducted in compliance with **GLP**, with or without the aid of computers, it should be possible for an **inspector**, maybe 4 or 5 years hence, to look at the **records of the work** and determine easily **why, how and by whom** the work was done, **who was in control** (the Study Director), what **equipment** was used, the **results** obtained, any **problems** that were encountered and how they were overcome<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Weller, D.L.M., 1988. *GLP and quality assurance. Good laboratory practice and computerisation in the analytical laboratory.* Anal. Proc. 25, 199. <https://doi.org/10.1039/ap9882500199>

# KVALITA



# Účel analýzy - příklady

Závažnost důsledků chybné analýzy

- Vytvoření číselné databanky za účelem zjišťování trendů
- Přijetí/odmítnutí chemikálie/výrobku před použitím ve výrobním postupu.
- Posouzení hodnoty dodávky zboží před zaplacením.
- Soudní žaloba na podnik, který prodal výrobek neodpovídající udané specifikaci
- Trestní obvinění osoby, u níž byly nalezeny drogy

# ÚVOD DO PROKAZOVÁNÍ KVALITY

## vymezení důležitých pojmů

### **Kvalita**

- Dříve používaný pojem „jakost“ byl v roce 2005 nahrazen pojmem „kvalita“ a v roce 2008 implementován do norem ČSN ISO
  - Kvalita je vhodnost pro daný účel
  - Kvalita splňuje nebo dokonce přeplňuje zákazníkovo očekávání.
  - Kvalita je nepřímo úměrná variabilitě výrobku nebo služby.
  - Kvalita je žádoucí/charakteristická vlastnost nebo rysy výrobku/služby, které výrobek nebo služba má mít

# Cesta ke kvalitě

**Mezinárodní standardy pro kvalitu zkušebních laboratoří**



**Systemový přístup k jakosti; orientace na zákazníka**



**Prokazování jakosti / souladu s mezinárodními standardy**



**Požadavky na management**



**Technické požadavky**

# Mezinárodní standardy pro kvalitu zkušebních laboratoří





# Kvalita měření

- reprodukovatelnost měření – porovnatelnost měření provedených různými laboratořemi
- návaznost měření k primárnímu etalonu  
Použití referenčních materiálů návazných na základní SI jednotku (kg, mol...)

*“Návaznost = vlastnost výsledku měření nebo hodnoty etalonu, kterou může být určen vztah k uvedeným referencím, zpravidla národním nebo mezinárodním etalonům, nepřerušeným řetězcem porovnávání, jejichž nejistoty jsou uvedeny”*

# SYSTÉMY KVALITY, ŘÍZENÍ KVALITY A PROKAZOVÁNÍ KVALITY

(ČSN EN ISO 9000:2001 Systémy managementu kvality)

## Řízení kvality – Quality control

- plánované činnosti s cílem ověřovat kvalitu měření (operativní)
- část managementu kvality zaměřená na plnění požadavků na kvalitu

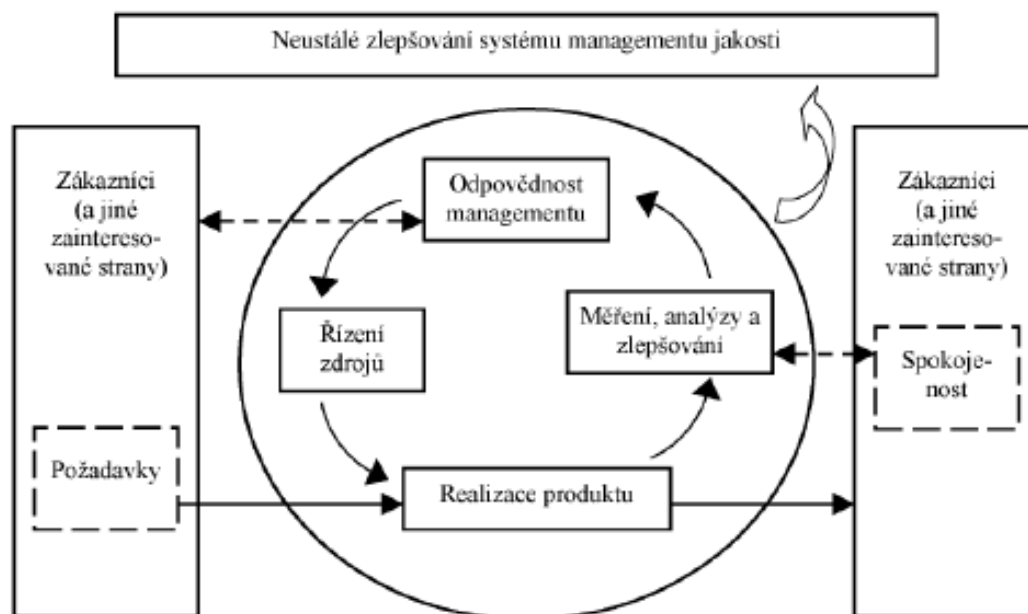
## Prokazování kvality – Quality assurance

- Soubor opatření, které laboratoř musí podniknout, aby zajistila, že je vždy schopna poskytnout data s vysokou kvalitou.
- část managementu kvality zaměřená na poskytování důvěry, že požadavky na kvalitu budou splněny
- Interní zabezpečení kvality poskytuje důvěru vedení
- externí prokazování jakosti poskytuje důvěru zákazníkovi že se jedná o plánované činnosti navržené tak, aby bylo zjevné, že se řádně používají nástroje řízení kvality



# System kvality

Organizační struktura, postupy, procesy a zdroje potřebné k zavedení managementu kvality



# SYSTEM KVALITY

- Činnosti prokazování a řízení kvality (QA/QC) jsou v organizaci uskutečňovány prostřednictvím souboru postupů prováděných personálem laboratoře při stálém monitorování její činnosti, které by ve svém důsledku měly vést k produkci důvěryhodných dat a k eliminaci příčin nedostatečné spolehlivosti (prevence chyb).  
Vhodně nastavený vnitřní systém řízení kvality obsahuje
  - indikativní složku (= včasné odhalení neshody)
  - kurativní složku (= analýza a odstranění příčin)
  - zpětnou vazbu (úprava systému tak, aby se zamezil výskyt podobné neshody)

## 5Q – pět pravidel pro celkové zajištění a zlepšování kvality

- **plánování kvality (QP)** – volba analyzátorů, kalibračních a kontrolních materiálů, způsob odběru a přepravy vzorku do laboratoře;
- **kvalita laboratorního procesu (QLP)** – kvalifikace personálu, přístroje a údržba, měřící postupy – úkolem je standardizovat laboratorní činnost;
- **řízení kvality (QC)** – sledování a hodnocení procesů v laboratoři;
- **zabezpečení kvality (QA)** – monitorování činností, označování vzorků, snižování času od dodání vzorku do laboratoře po expedici výsledků (TAT – *anglicky* turn around time);
- **zlepšování kvality (QI)** – řešení problémů týkajících se kvality, stálé zlepšování procesů



# Klíčové prvky kvality laboratoře – 5P



**Personál**



**Prostory a prostředí**



**Přístroje a zařízení**

MDT 064.1:643.915      ČESKA NORMA      Červen 1995

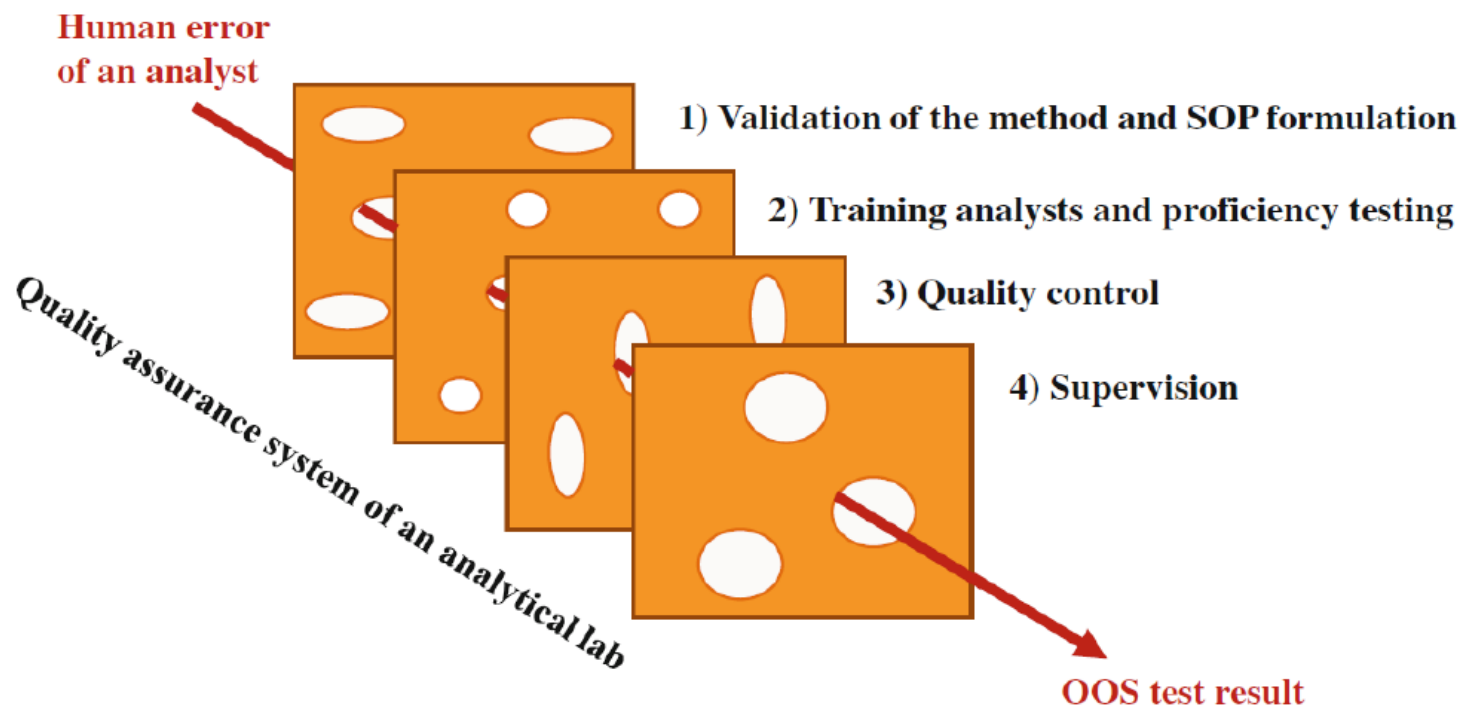
	<b>Koření, kořenící látky a byliny</b> <b>STANOVENÍ OBSAHU TĚKAVÝCH OLEJŮ (SILIC)</b>	<b>ČSN ISO 6571</b> 58 0196
	Species, condiments and herbs - Determination of volatile oil content Épices, aromates et herbes - Détermination de la teneur en huiles essentielles Gewürze, Gewürzstoffe und Pflanzen - Bestimmung des Gehältes der ätherischen Öle.	
Tato norma obsahuje ISO 6571:1984		
<b>Národní předmluva</b> Citované normy ISO 939 zavedena v ČSN ISO 939 Koření. Stanovení obsahu vlhkosti. Metoda destilační (58 0187) ISO 948 zavedena v ČSN 58 0180 Koření. Odběr vzorků (mod ISO 948:1980) ISO 2825 zavedena v ČSN ISO 2825 Koření. Příprava mléčného vzorku pro analýzu (58 0181)		

**Pracovní postupy**



**Prostředky a materiály**

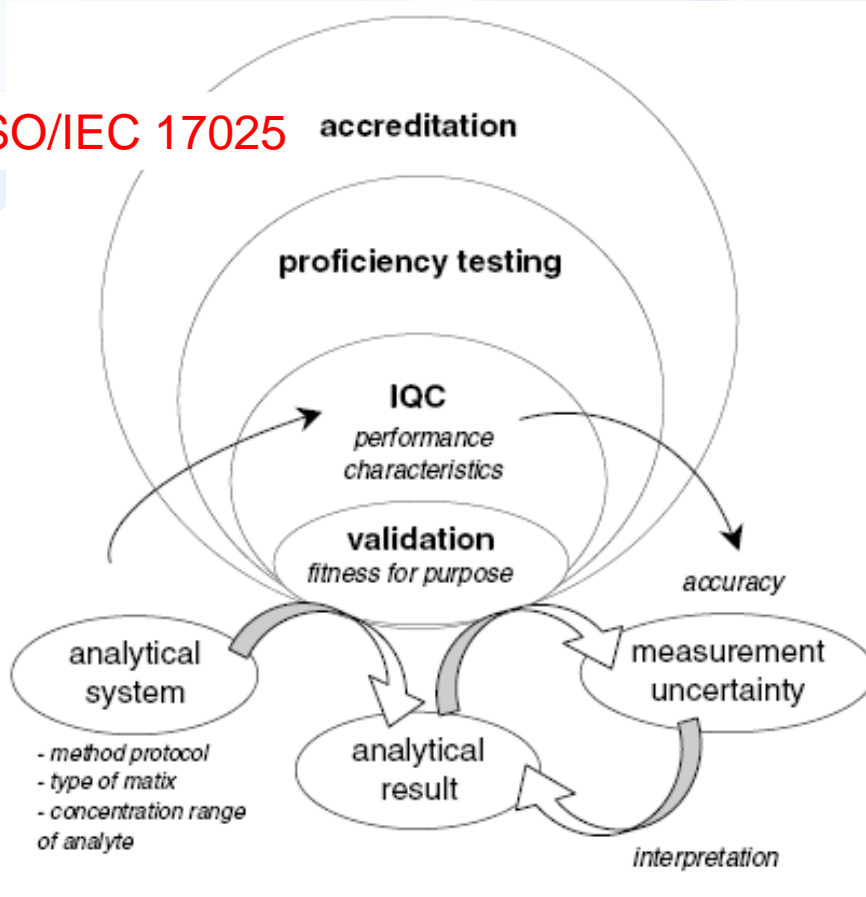
# Eliminace lidských chyb – nesmí „projít eментálem“



Accred Qual Assur (2013) 18:3–9

# Úrovně prokazování kvality (QA)

ISO/IEC 17025



- validace a standadisace metod
- IQC (vnitřní řízení kvality) – použití referenčních materiálů, regulačních diagramů
- účast na mezilaboratorních porovnávacích zkouškách
- akreditace



# Příručky a standardy pro prokazování kvality (QA)

**Table 1.** Overview of European and international regulatory bodies and their guidelines and standards on different aspects of AQA

Body	Full name	Guidance on	References
Eurachem CITAC	A Focus for Analytical Chemistry in Europe Cooperation of International Traceability in Analytical Chemistry	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Method validation</li> <li>• Proficiency testing</li> <li>• Quality Assurance</li> </ul>	[2,4,11,12]
EA	European Cooperation for Accreditation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Accreditation</li> </ul>	
CEN	European Committee for Normalization	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardization</li> </ul>	[13]
IUPAC ISO AOAC International	International Union of Pure and Applied Chemistry International Standardization Organisation Association of Official Analytical Chemists	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Method validation</li> <li>• Standardization</li> <li>• Internal quality control</li> <li>• Proficiency testing</li> <li>• Accreditation</li> </ul>	[1,5,14–23]
FDA USP ICH	United States Food and Drug Administration United States Pharmacopeia International Conference on Harmonization	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Method validation</li> </ul>	[7,24–26]
FAO/WHO: Codex/CCMAS	Food and Agricultural Organization/World Health Organisation: Codex Committee on Methods of Analysis and Sampling	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Method validation</li> </ul>	[27–31]
ILAC	International Laboratory Accreditation Cooperation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proficiency testing</li> <li>• Accreditation</li> </ul>	[32–34]

*Trends in Analytical Chemistry, Vol. 23, No. 8, 2004, 535-552*

# SPRÁVNÁ LABORATORNÍ PRAXE

# Zásady správné laboratorní praxe (Zásady)

- ☀ nesprávné používání z neznalosti
- ☀ zásady správné laboratorní praxe
- ☀ Zásady správné laboratorní praxe (OECD)

# URČENÍ

Zásady jsou určeny pro ta zařízení,  
která poskytují údaje  
o nebezpečných vlastnostech  
chemických látek a chemických  
přípravků **pro účely klasifikace**  
(rozhodování správních orgánů)



# URČENÍ

Správná laboratorní praxe **není určena** pro testovací zařízení – laboratoře, provádějící rutinní kontrolní analýzy, např. provozní kontroly, analýzy pitných vod nebo ovzduší.

# Určení SLP

<b>SLP je potřebná pro:</b>	<b>SLP není nutná pro:</b>
Neklinické studie bezpečnosti a vývoj léčiv	Základní výzkum
Vývoj pesticidních produktů	Vývoj nových analytických metod
Vývoj toxických chemických látek	Chemické testy používané na odvození specifikací potravinových produktů na trhu
Kontrolu potravin (aditiva do potravin)	
Testování látek s nebezpečím výbušnosti	

# SLP: Správná laboratorní praxe

- **SLP** je systém kvality
- **Definice:** Soubor pravidel tvořících systém práce, za kterých se studie bezpečnosti chemických látek plánují, kontrolují, zaznamenávají, předkládají a archivují.
- **SLP** je někdy zaměňována s normami laboratorní bezpečnosti, jako je nošení ochranných brýlí.



# Cíle SLP

- SLP zajišťuje, že předložené údaje jsou skutečným odrazem výsledků, které jsou získány během studie.
- SLP také zajišťuje, že data jsou sledovatelná.
- Podporuje mezinárodní uznání testů



## Oblasti, v nichž se SLP uplatňuje

- Vývoj a testování léčiv
- Vývoj a testování pesticidů
- Vývoj a testování toxických chemikálií (průmyslových)
- Kontrola potravinářských aditiv
- Testování látek s ohledem na nebezpečí exploze



# Typické studie podle zásad SLP

- fyzikálně-chemické testování
- studie toxicity
- studie mutagenity
- studie environmentální toxicity vodních a suchozemských organismů
- studie osudu látek ve vodě, půdě a ovzduší; bioakumulace
- studie ke stanovení reziduí pesticidů v potravinách nebo krmivech pro zvířata
- studie účinků na mezokosmy a přírodní ekosystémy
- testy v oblasti analytické a klinické chemie

# HISTORIE



## Historie

- Životní prostředí, vliv chemikálií na životní podmínky
- Kontrolní inspekce a audity studií, nedostatky
- 70. léta USA, 1976 (návrh), 1978 definitivní zásady FDA  
(Food and Drug Administration)

# Historie SLP

- ❖ 1973 GLP v legislativě Nového Zélandu a Dánska
- ❖ 1978 předpisy o GLP v USA
- ❖ 1979 EPA GLP standardy
- ❖ 1977 při OECD vytvořena skupina, která má vytvořit mezinárodní pravidla GLP
- ❖ 1981 oficiální schválení OECD principů GLP
- ❖ 1989 schválení dokumentu o vzájemném akceptování dat v souladu s GLP
- ❖ tyto zásady se musí promítnout do legislativy členských států
- ❖ v každé zemi bude ustanoven inspektorát GLP
- ❖ 1998 nové zmodernizované **OECD Zásady GLP**

# Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj

(Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD)

- 1948 Organizace pro Evropskou hospodářskou spolupráci (OEEC)
- 1961 OECD

Nejvyšší orgány

- Rada
- Výkonný výbor

Základní úkoly

- Dosáhnout nejvyššího udržitelného hospodářského růstu a zaměstnanosti a zvyšovat životní standard členských zemí při udržení finanční stability
- Přispívat k rozumnému zvyšování hospodářství v členských i nečlenských zemích
- Přispívat k rozšiřování světového obchodu

Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)



■ Founder States (1961)  
■ Other Member States

# Zásady SLP

- ✿ Základní dokumenty:
  - No. 1 OECD Principles of Good Laboratory Practice
  - No. 2 Revised Guides for Compliance Monitoring Procedures for GLP
  - No. 3 Revised Guides for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audit
- ✿ Další 11 směrnic, které blíže specifikují jednotlivé články dokumentu č. 1



## Historie

- ❖ 1981 rozhodnutí OECD o vzájemném uznávání dat (MAD), zásady tvoří přílohu
- ❖ 1999 převzetí Zásad státy Evropské Unie – 1999/11/EC zásady (2004/10/EC), 1999/12/EC monitorování zásad (2004/9/EC)

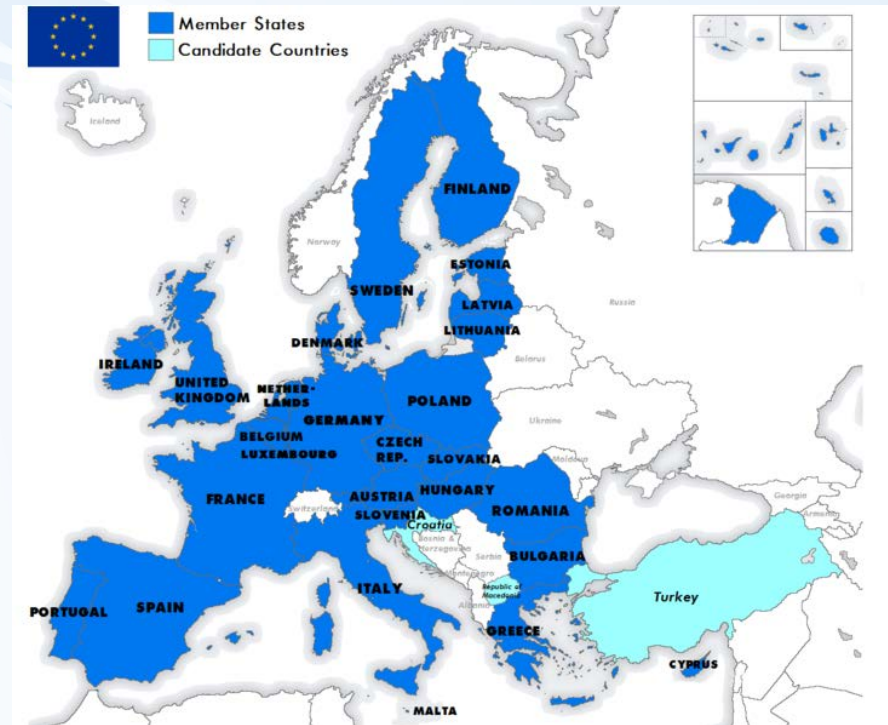


# Evropská unie a SLP

- 1992 Maastrichtská dohoda
- 1992 EU
- 2004 Vstup ČR do EU

## Nejdůležitější instituce

- Komise (výkonný orgán)
- Evropský parlament
- Rada ministrů
- Evropský soudní dvůr



## Dokumenty pěti kategorií

- Nařízení (Regulation), závazné pro členy, nadřazené národním zákonům
- Směrnice (Directive), hranice, které se musí přizpůsobit národní legislativa
- Rozhodnutí (Decision), závazné jen pro určitého adresáta
- Doporučení (Recommendation), návrh nebo rada
- Stanovisko (Opinion), nezávazné hledisko

# EU a Správná laboratorní praxe

- EU převzala systém Správné laboratorní praxe OECD a podle tohoto rozhodnutí platí pro členské státy, že:
  - vypracují národní postupy pro sledování shody se zásadami SLP,
  - založené na inspekcích testovacích zařízení a auditech studií,
  - jmenují národní orgán, který bude vykonávat funkce a činnosti
  - vyžadované postupy pro sledování shody,
  - budou vyžadovat, aby testovací zařízení vystavovala prohlášení, že studie proběhla podle zásad SLP.

# Zavádění zásad v ČR

- ✿ 80. léta SPOFA, inspektorát SÚKL (od roku 1991)
- ✿ Prosinec 1995 vstup ČR do OECD – nutnost zavedení Zásad
- ✿ 1998 – pilotní projekt MJV OECD (leden), MJV Praha listopad
- ✿ 1999 zákon 157/1998 Sb. a vyhláška 305/1998 Sb.



## Zavádění zásad v ČR

- ❖ 2000 oficiální ustavení Národního inspekčního orgánu ministrem
- ❖ regulačním úřadem je Ministerstvo životního prostředí
- ❖ **Legislativa**
  - ❖ Správnou laboratorní praxi stanovuje hlava III § 18 - 20 zákona č. 350/2011 Sb. a vyhláška č. 163/2012 Sb. ve znění pozdějších předpisů
  - ❖ Povinnost testovacích zařízení zavést zásady SLP stanovuje §21 zákon č. 350/2011 Sb. ve znění pozdějších předpisů.

# REACH a Chemický zákon

Nařízení č. 1907/2006 (**REACH**) Nový systém kontroly chemikálií zajistí, aby se nejpozději od roku 2020 používaly pouze chemické látky se známými vlastnostmi a to způsobem, který nepoškozuje životní prostředí a zdraví člověka.



Správnou laboratorní praxi stanovuje zákon č. 350/2011 Sb. o chemických látkách a chemických směsích a o změně některých zákonů (chemický zákon)

# Zavádění zásad v ČR

- Národní program SLP, prvky postupů monitorování Správné laboratorní praxe

<http://www.aslab.cz/index.php?id=943>





# Zavedení systému kvality v laboratoři

- Volba vhodného systému kvality
- Určení pracovníka odpovědného za implementaci systému kvality (manažer kvality)
- Vyčlenění zdrojů pro zavedení systému kvality
- Vypracování potřebné podklady (výber norem, postupů) a dokumentace
- Zabezpečení školení pracovníků o požadavcích systému kvality
- Provedení sebahodnocení laboratoře
- Volba certifikační nebo akreditační organizace, znát její požadavky
- Podrobit se procesu akreditace nebo certifikace externí organizací

# ZÁSADY SLP





# Definice používaných pojmů

## Pojmy vztahující se k organizaci zkušebního pracoviště:

- - **zkušební pracoviště** (osoby, prostory, vybavení)
- - **vedoucí studie** (osoba odpovědná za celkovou studii)
- - **plán zajišťování kvality** (vnitřní kontrolní systém k zajištění GLP)
- - **standardní operační postupy** (podrobné písemné popisy zkoušek)
- - **zadavatel** (osoba nebo organizace, která studii zadává a financuje)

## Pojmy vztahující se ke studii

- - **studie** (pokus nebo soustava pokusů k získání požadovaných údajů)
- - **plán studie** (dokument stanovující celý rozsah studie)
- - **zkušební systém** (použitý ve studii - chemický, biologický, buněčný)
- - **primární údaje** (všechny laboratorní záznamy původních pozorování)
- - **testovaný vzorek** (materiál odebraný ze studovaného systému ke zkoušce)

## Pojmy vztahující se ke zkoušené látce:

- - **zkoušená látka** (látka nebo směs, která je předmětem zkoumání)
- - **referenční látka** (dostatečně definovaná látka sloužící ke srovnání)
- - **šarže** (specifické množství látky získané v jediném výrobním cyklu)
- - **vehikulum** (nosič, prostředek pro rozpouštění zkoumané látky pro aplikaci)

# Zákon č. 350/2011 Sb. Chemický zákon

---

---

- ✿ Administrativní část
  - ✿ Definice
  - ✿ Podání žádosti
  - ✿ Kontroly
- ✿ Příloha č. 1 – Zásady
- ✿ Příloha č. 2 – Vzor žádosti
- ✿ Příloha č. 3 – Vzor osvědčení
- ✿ Příloha č. 4 – Postupy pro provádění kontrol ...

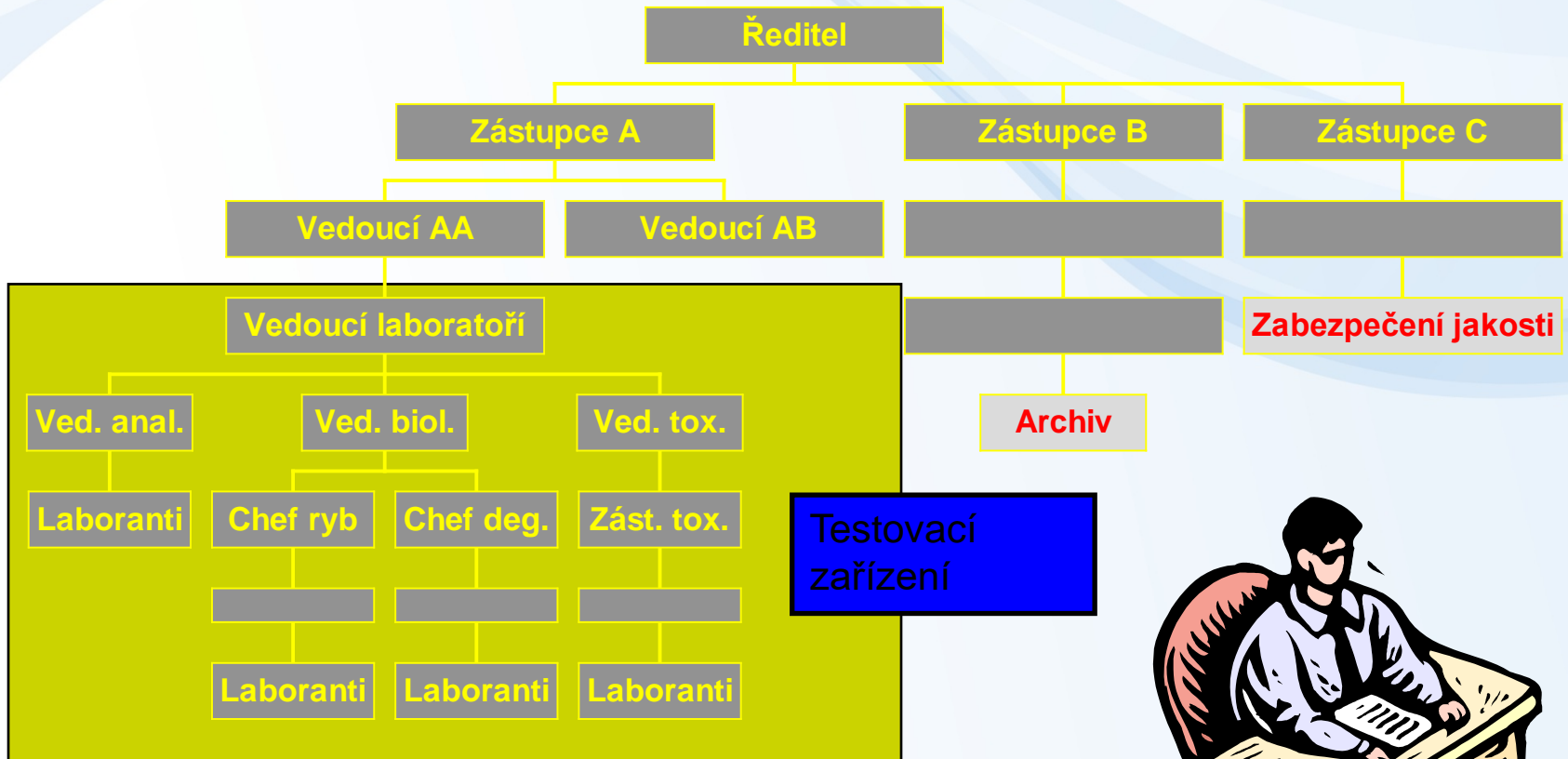


# Prvky zásad SLP

- ✿ Personál a organizace testovacího zařízení
- ✿ Programy zabezpečování kvality
- ✿ Přístroje, materiál a činidla, zařízení
- ✿ Testovací systémy
- ✿ Standardní operační postupy (SOP)
- ✿ Provedení studie
- ✿ Zpráva o výsledcích studie
- ✿ Archivace záznamů a materiálů

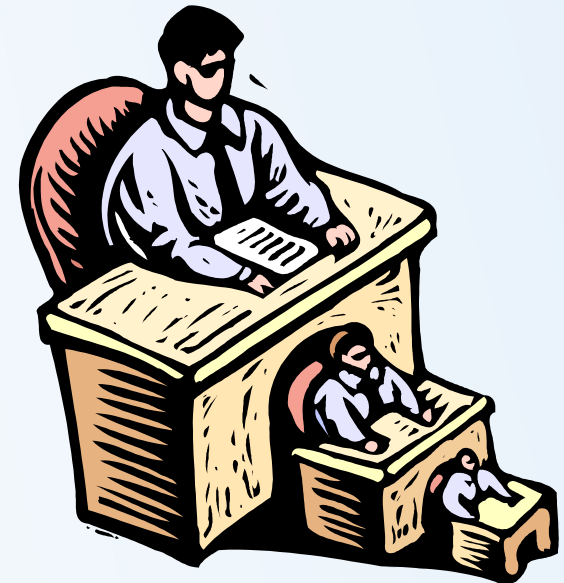


# Organizace a zaměstnanci

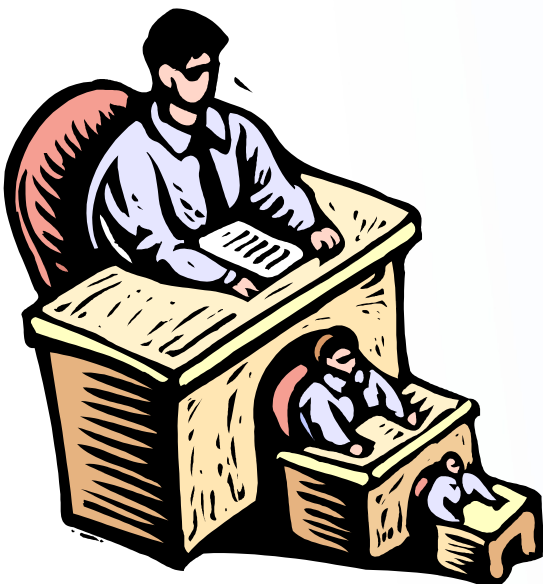
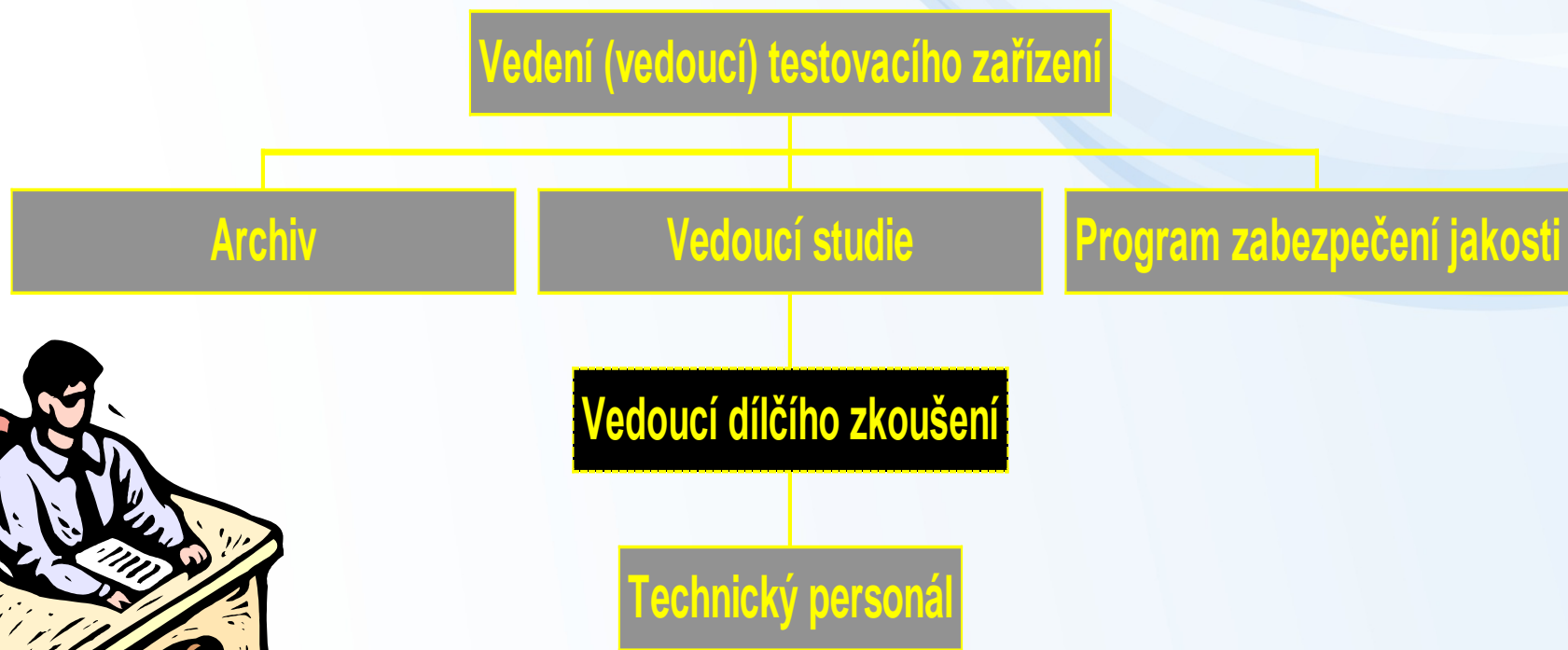


Testovací zařízení

Vedoucí laboratoří = vedoucí testovacího zařízení



# Organizace a zaměstnanci



# Organizace a zaměstnanci

---

---

- ✿ Vedoucí testovacího zařízení
  - ✿ Určení odpovědnosti za testovací zařízení
  - ✿ Kvalifikace zaměstnanců, vhodnost prostor
  - ✿ Jmenování vedoucího studie, osoby odpovědné za archiv a program zabezpečení jakosti
  - ✿ Vhodnost počítačových systémů, postupy zaručující jejich vhodnost a validaci
    - ✿ Evidence studií, uchovávání seznamu (Master Schedule)

# Organizace a zaměstnanci

- ✿ Vedoucí studie
  - ✿ JEDINÁ ŘÍDÍCÍ OSOBA STUDIE
  - ✿ Schválení plánu studie
  - ✿ Dodržení plánu studie
  - ✿ Dokumentace změn
  - ✿ Podpis závěrečné zprávy, převzetí odpovědnosti
- ✿ Ostatní zaměstnanci
  - ✿ Seznámení se zásadami





# Program zabezpečování kvality

---

---

- ✿ Program zaručující soulad se zásadami, písemný (SOP, příručka kvality, SMF)
- ✿ Pracovníci zabezpečující kvalitu
  - ✿ Nezávislost na prováděné studii
  - ✿ Soulad průběhu studie s plánem – inspekce
  - ✿ Kontrola závěrečné zprávy





# Prostory

---

---

- ✿ Vhodná velikost, konstrukce, umístění
  - ✿ Oddělení prostor pro
    - ✿ Skladování
    - ✿ Testovací systémy
    - ✿ Příjem testovaných položek
  - ✿ Prostory pro archivaci
  - ✿ Ochrana skladovacích prostor před škůdci, kontaminací a znehodnocením



# Přístroje, materiály, činidla

---

---

- ✿ Přístroje validované
- ✿ Neovlivňují testovací systémy
- ✿ Chemikálie, činidla, roztoky - značení
  - ✿ Název
  - ✿ Koncentrace
  - ✿ Expirace
  - ✿ Původ
  - ✿ Stabilita

# Přístroje, materiály a činidla

---

---

## Přístroje

- musí být vhodného typu a přiměřené výkonnosti
- vhodné umístění
- dobrý technický stav
- pravidelné prohlížení, čištění, údržba
- pravidelná kalibrace podle SOP
- uchovávání záznamů o všech činnostech

## Materiály

- použité ve studii nesmějí mít rušivý vliv na zkušební systém

## Činidla

- musí být příslušně označena
- jednoznačný původ, totožnost, koncentrace, datum přípravy, expirace
- informace o uchovávání

# Testovací systémy

---

---

- ✿ Fyzikální a chemické
  - ✿ Odpovídají potřebám studie
  - ✿ Konstrukce a kapacita úměrná potřebám



# Testovací systémy

---

---

## ✿ Biologické

- ✿ Řádné podmínky ustájení, ošetřování a manipulace
- ✿ Izolace po příjmu
- ✿ Záznamy o zdroji a dodávce
- ✿ Identifikace



# Testované a referenční položky

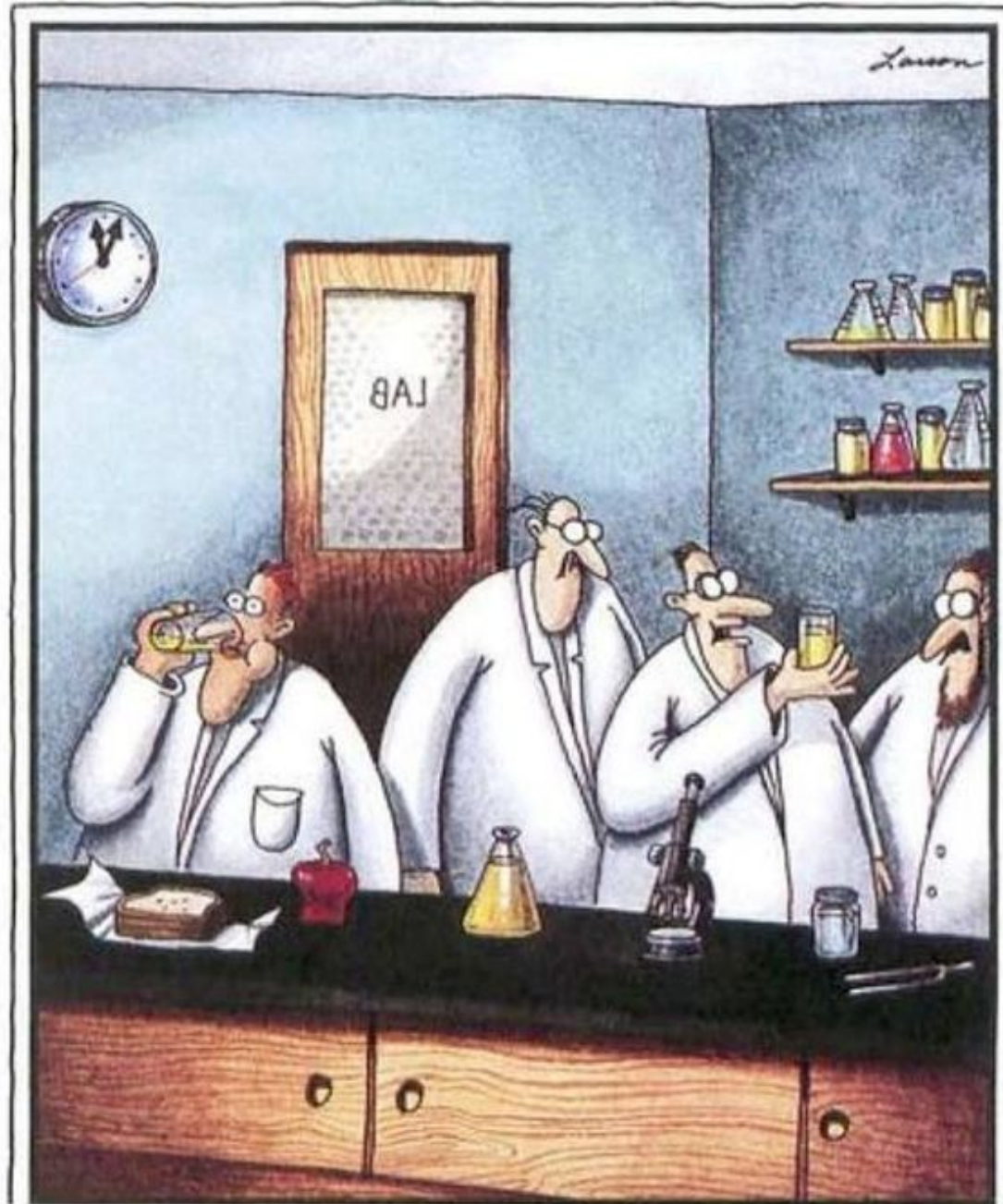
---

---

- ✿ Charakteristické údaje, časové údaje, přijatá a použitá množství
- ✿ Identifikace (CAS, název apod.)
- ✿ Postup ověření totožnosti
- ✿ Vyloučení kontaminace, zabezpečení homogenity a stability







"What the? ... This is lemonade! Where's my culture of amoebic dysentery?"



# Standardní operační postupy

---

---

- ✿ Písemné postupy pro práci v laboratoři
- ✿ Definují jak provádět činnosti specifikované v protokolu
- ✿ Nejčastěji psaný v chronologickém seznamu akčních kroků
- ✿ Jsou psány i s účelem vysvětlit, jak mají postupy fungovat





# Standardní operační postupy

---

---

- ✿ Standardní operační postupy jsou řízená dokumentace
- ✿ Písemné SOP schválené vedoucím testovacího zařízení
- ✿ SOP k použití na příslušném místě
- ✿ Dokumentace odchylek
- ✿ SOP zejména pro:
  - ✿ Metody
  - ✿ Obsluhu, údržbu přístrojů



# Standardní operační postupy

---

---

- ✿ Vedení záznamů, uchovávání
- ✿ Validaci, provozování počítačových systémů
- ✿ Přípravu, značení roztoků
- ✿ Příprava prostorů pro testovací systémy
- ✿ Testovací systémy – příjem, identifikace, péče
- ✿ Vzorky – odběr, manipulace (pitva, histopatologie)
- ✿ Postupy zabezpečení jakosti



# Standardní operační postupy

---

---

- ☀ Rutinní kontrola, čištění, údržba, testování a kalibrace
- ☀ Opatření, která je třeba přijmout v reakci na selhání zařízení



# Provedení studie

---

---

- ✿ Plán studie
  - ✿ Pro každou studii
  - ✿ Písemný, schválený
  - ✿ Standardizovaný pro krátkodobé studie
- ✿ Provedení studie
  - ✿ Jednoznačné označení všech položek
  - ✿ Průkaznost původu vzorků
  - ✿ Dohledatelnost vzorků
  - ✿ Provedení podle plánu



# Zpráva o výsledcích studie

---

---

- ✿ Zpráva pro každou studii
- ✿ Standardizovaná pro krátkodobé
  - ✿ Podpis vedoucího studie – převzetí odpovědnosti a shoda se zásadami
  - ✿ Prohlášení QA – inspekce
    - ✿ Odráží primární údaje
  - ✿ Místa uchování zprávy, vzorků, primárních údajů



# Dokumentace výsledků studie

---

---

Každá studie musí být uzavřena závěrečnou zprávou, podepsanou a datovanou vedoucím studie. Jakékoli dílčí zprávy musí být datovány a podepsány. Opravy a doplňky mají mít formu zdůvodněných a datovaných dodatků.

**Závěrečná zpráva** obsahuje:

- název zprávy, název a adresa laboratoře
- označení zkoušené látky a referenčních materiálů, čistota, stabilita
- informace o zkušebním pracovišti, vedoucí studie, případně dílčích studií
- data započítí a ukončení
- prohlášení útvaru zabezpečování kvality s daty inspekcí, nálezy a hlášením
- popis materiálů a zkušebních metod, odkazy na směrnice
- souhrn výsledků, všechny informace požadované plánem
- vlastní vyhodnocení výsledků, výpočty, statistické metody
- hodnocení, diskuse, závěry
- archivace, údaje o uložení vzorků, primárních dat a závěrečné zprávy

# Ukládání a uchovávání

---

---

Archiv je prostor nebo vhodné zařízení (skříň, místnost, budova nebo počítačový systém) určené k bezpečnému ukládání záznamů (a materiálů)

Archiv musí být zabezpečen proti vodě, požáru, klimatickým vlivům, bezpečné ukládání!

Pro archivování je samostatná 15. směrnice OECD

# Ukládání a uchovávání

---

---

- ✿ Archivace záznamů a materiálů 10 let
  - ✿ Plán studie, primární údaje, vzorky, písemnosti
  - ✿ Záznamy o inspekcích (QAP)
  - ✿ Záznamy o údržbě, validační dokumentace
  - ✿ SOP z minulých období i platné
  - ✿ Záznamy o monitorování prostředí





# Ukládání a uchovávání

---

---

- ☀ Dokumentace o předčasné likvidaci vzorků
- ☀ Řízený přístup
- ☀ Evidence pohybu materiálu
- ☀ Při ukončení činnosti přemístění do archivů zadavatelů (SOP)



# Metody stanovené OECD

- Jedním z nutných předpokladů pro vzájemné uznávání výsledků je míra jejich hodnověrnosti. Ta je založena na:
  - práci ve stejném systému kvality
  - použití stejných metod
- **Zásady SLP** jako jediný systém kvality předepisují pro určitý druh zkoušky konkrétní metodu

# GLP test guidelines

- Pokyny OECD ke zkouškám jsou kolekce mezinárodně dohodnutých zkušebních metod používaných vládami, v průmyslu a nezávislých laboratořích . Ty se používají k určení bezpečnosti chemických látek a chemických přípravků, včetně pesticidů a průmyslových chemikálií
- Metody stanovené OECD lze rozdělit do čtyř základních skupin:
  - metody fyzikálně chemické
  - vliv na biotický systém
  - degradace a akumulace
  - zdravotní efekty



# Fyzikálně chemické metody

- OECD stanovuje soubor fyzikálně chemických metod. Z hlediska SLP se jedná o typické krátkodobé studie.
- Týkají se vlastností látek:
  - teploty tání
  - teploty varu
  - rozdělovacího koeficientu n-oktanol/voda
  - rozpustnosti ve vodě
  - hustoty kapalin a tuhých látek
  - viskozity kapalin
  - dalších

# Příklad Fyzikálně chemické metody:

## Test 122: Stanovení pH, Acidity a Alkalinity

- Tento testovací pokyn popisuje postup pro elektronické stanovení pH nezředěného vodného roztoku nebo disperze, pH ředěného roztoku nebo disperze ve vodě nebo pH chemické látky zředěné na konečnou koncentraci. Popisuje také postupy pro stanovení neutralizační kapacity pro chemickou látku.
- pH vodného roztoku nebo disperze ve vodě se stanoví pomocí pH metru vybaveného vhodným elektrodovým systémem. Acidita nebo alkalita roztoku nebo disperze ve vodě se stanoví titrací standardní kyselinou nebo zásadou za použití elektrometrické detekce koncového bodu.

# Vliv na biotický systém

- Testů zkoumání vlivu na biotický systém. Jedná se o nejjednodušší testy, ve kterých jsou jako testovací systém použity živé organismy.
  - stanovení akutní toxicity na rybách
  - akutní toxicity na dafniích
  - inhibice růstu řas

# Degradace a akumulace

- Tato skupina zahrnuje několik základních testů.
  - stanovení snadné biologické rozložitelnosti
  - BSK
  - ChSK
  - Zahn-Wellensova metoda (stanovení úplné biologické rozložitelnosti ve vodě rozpustných netěkavých organických látek, při které jsou tyto látky vystaveny účinku vysokých koncentrací mikroorganismů)
  - další



# Vlivy na zdraví

- Testy zaměřeny na zjišťování nebezpečných vlastností převážně na živých organismech.
- Jako testovací systémy jsou používány jak vyšší organismy, tak buňky či mikroorganismy
- Patří sem:
  - akutní toxicita (orální, inhalační, kožní dráždivost)
  - subakutní toxicita
  - mutagenita
  - testování chronické toxicity
  - Karcinogenita
  - reprodukční toxicita
  - toxikokinetika

# Inspekce

se řídí směrnicemi, zejména rozhodnutím Rady OECD C(95)8/FINAL, které zavazuje členské země k vytvoření národních úředních postupů ke kontrole dodržování zásad SLP.

**Národní program dodržování SLP** je podrobné schéma vytvořené členskou zemí ke kontrole pomocí inspekcí a auditů.

**Národní úřad pro kontrolu SLP** je zodpovědný řídicí orgán kontroly.

**Inspekce** je na místě provedená kontrola pracovních postupů a zvyklostí na zkušebním pracovišti, posouzení shody s SLP a kvality a neporušenosti dat.

**Audit** je porovnání primárních údajů s průběžnými a závěrečnými zprávami za účelem ověření, že byly zpracovány a interpretovány správně, podle plánu a SOP, a že nedošlo k něčemu, co by mohlo zpochybnit jejich platnost.

# Národní program monitorování shody se zásadami správné laboratorní praxe

Působnost orgánů státní správy v oblasti chemických látek je rozdělena následujícím způsobem:

- Pro oblast **léčiv** je orgánem státní správy Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „SÚKL“).
- Pro oblast **chemických látek a chemických směsí** je orgánem státní správy Ministerstvo životního prostředí
- ČR (dále jen „MŽP“).



# Monitorovací orgány SLP

Monitorovacím orgánem SLP v oblasti léčiv je **SÚKL**

Po provedené kontrole inspektoři SLP SÚKL vystavují **protokol o kontrole**. Pokud je testovací zařízení v souladu se zásadami SLP, vydává SÚKL na žádost testovacího zařízení **Certifikát správné laboratorní praxe**. 2 V období, kdy je testovací zařízení zařazeno do programu SLP, může požádat SÚKL o vystavení nového certifikátu, např. v případě žádosti zadavatele.



# Monitorovací orgány SLP

Monitorovacím orgánem **pro oblast chemických látek a chemických směsí** je Národní inspekční orgán SLP, Středisko pro posuzování způsobilosti laboratoří ASLAB, Výzkumný ústav vodohospodářský T. G. Masaryka, veřejná výzkumná instituce (**NIO SLP**).

Po provedené kontrole vydávají inspektoři NIO SLP závěrečnou zprávu o kontrole testovacího zařízení. Věcný obsah dokumentu je totožný s protokolem SÚKL. Pokud pracuje testovací zařízení v době kontroly v souladu se zásadami SLP, vydá MŽP na základě § 19 chemického zákona **Osvědčení o dodržování zásad správné laboratorní praxe** (dále jen „osvědčení“).



# Postup inspekci

- předběžná inspekce (seznámení inspektora s pracovištěm)
- úvodní pohovor (vysvětlení účelu, rozsahu inspekce, vyžádání dokumentů a vzorků, kontakt s útvarem zajišťování kvality)
- organizace práce a pracovníci (personál, vzdělávání, dokumentace)
- plán zajišťování kvality (ověření dostatečnosti mechanismů)
- pracoviště (rozměry, uspořádání, záměny, kontaminace)
- biologické zkušební systémy (péče, ošetření, pomocná zařízení)
- přístroje, materiály, činidla, vzorky (kvalita, kapacita)
- zkušební systémy (přiměřené postupy užití a kontrola)
- referenční látky (totožnost, skladování, SOP na zacházení)
- SOP (písemné pro všechny důležité postupy, dodržování)
- provádění studií (plány, dodržování, zaznamenávání)
- zprávy (podpisy, jakost, opravy, archivace)
- archivace, dokumentace (SOP pro archivaci, typy dokumentů)

# Inspekce

může mít velmi různý rozsah. Cílem je zrekonstruovat celou studii na základě jejího plánu a SOP, primárních údajů a archivu.

Může jít o kontrolu

- dostatečného personálního zajištění (vzdělání a čas)
- konkrétního zařízení (údržba, kalibrace)
- zacházení s materiálem
- osudu laboratorních zvířat (aplikace, dávky, nálezy)
- dokumentace



# Interní audit kvality

Oblast	Co by měl auditor hledat
Personál	Záznamy o školení
Prostředí	Vyhovuje laboratorní prostředí prováděné práci?
Vybavení	Požívané vybavení vyhovuje účelu, je podle potřeby dostatečně udržované a kalibrované?
Metody a postupy	Postupy jsou plně dokumentované, dostatečně validované a schválené k používání?
Chemické a fyzikální etalony	Jsou k dispozici standardy a další materiály potřebné ke zkouškám?
Řízení jakosti	Ke každé zkoušce je řízení jakosti na dostatečné úrovni
Řízení vzorků	Existuje funkční dokumentovaný systém příjmu vzorků, identifikace vzorků a požadovaných analýz, evidence postupu analýzy, vystavení zprávy a osud vzorku?
Záznamy	Pracovní sešity/listy a další záznamy obsahují údaj o datu zkoušky, analytikovi, analytu, detailech vzorku, pozorováních, řízení jakosti, všechny průběžné výpočty, záznamy o přístrojích a platná kalibrační data?
Zpráva o zkoušce	Informace ve zprávách se kryjí s požadavky platné normy managementu jakosti?

# Jak přežít audit

## Příprava

- shromáždit data a dokumentaci k auditované studii, nenechat auditory hledat v ostatních materiálech
- uložit vedoucímu studie projít veškeré materiály a zodpovědět otázky
- prohlédnout časový harmonogram a zajištění kvality
- připravit pracovní místo pro auditory
- vyvěsit plán místností
- připravit zaměstnance na to, jak bude audit probíhat

## **Průběh auditu**

- kontinuálně sledovat inspekci, doprovázet auditory
- mít všechny materiály připraveny
- předkládat kopie, nedávat originály
- uschovat duplikáty všech poskytnutých materiálů
- ihned realizovat korigující akce
- denně organizovat informační schůzky k průběhu auditu
- být zdvořilý a spolupracovat
- odpovídat jen na položené otázky
- chránit důvěrné informace

## **Závěr**

- provést závěrečné shrnutí
- zeptat se na další otázky a důvody k nespokojenosti
- připravit složky s inspekčními materiály
- připravit zprávu o auditu

# POROVNÁNÍ SLP S JINÝMI SYSTÉMY KVALITY



## Jednotlivé systémy kvality

Mezinárodní organizace pro normalizaci (ISO) je celosvětově zodpovědná za harmonizaci technických předpisů, včetně kvality

Společný evropský institut pro normalizaci (CEN) je zodpovědný za vydávání evropských norem EN

Základní filozofie **GLP, ISO 9000 a ISO/IEC 17025** je shodná, jde o systémy kvality, na jejichž konci je odvedená práce v nejvyšší možné kvalitě. Podmínkou je školený personál, odpovídající prostory a vybavení, kvalitní výchozí materiál, dobře odvedená činnost, dokumentace umožňující kdykoli činnost rekonstruovat a dobře fungující systém jištění kvality.

## Volba systému kvality

- Jaký systém kvality je vhodný pro práci určité laboratoře, je do značné míry určeno oblastí, ve které působí.
  - Normy **ISO 9000** jsou určeny zejména pro výrobní podniky.
  - chce-li laboratoř vydávat protokoly, může prokázat svou způsobilost akreditací podle **ISO 17025**, která popisuje všeobecná kritéria pro činnost zkušebních laboratoří.
  - Působí-li laboratoř v oblasti bezpečnosti látek ve vztahu k ochraně člověka a prostředí, měla by pracovat ve shodě v **principy GLP**.

- Jelikož se testují potenciální zdroje poškození zdraví, je systém SLP povinný
- Existuje státní inspektorát SLP, který dohlíží, že testování probíhá v souladu se zásadami SLP
- Inspektorát vydává Osvědčení SLP zařízením, která splňují požadavky



# SLP

nařizuje zákon

pouze pro účely  
klasifikace chemických  
látek nebo přípravků

testování hypotézy  
o neškodnosti  
(škodlivosti) zdraví  
a ŽP

# ISO/IEC 17 025

technická norma

zvyšuje důvěru zákazníka

zjištění nějaké vlastnosti  
materiálu (na jeho vzorku)



# SLP

# ISO/IEC 17 025

## DOKUMENTY

### PŘEDEPSANÉ

SOP

plán studie

závěrečná zpráva

(včetně primárních dat)

zprávy QA

historie všech SOP

Master Schedule – záznam o

plánování a alokaci zdrojů

## ŘÍZENÉ

# SLP

# ISO/IEC 17 025

## VÝSLEDKY

Závěrečná zpráva  
(podepsaná  
vedoucím studie)

všechny primární údaje  
výpočty  
výsledky inspekcí QA  
prohlášení QA

## Protokol

jen výsledky  
(podepisuje vedoucí  
laboratoře)



# SLP

# ISO/IEC 17 025

## SHODA LABORATOŘE S POŽADAVKY

Předepsán průběh  
inspekce

Průběh auditu  
nepředepsán, ani na  
něj není v normě  
odkaz



## Normy řady ISO 9000

popisují modely zabezpečování kvality při návrhu, vývoji, výrobě, instalaci a servisu. Jsou aplikovatelné na různé průmyslové obory, jsou zaváděny především v průmyslových podnicích.

V rámci certifikace může být do systému kvality zařazena i podniková laboratoř, která produkuje výsledky pro interní kontrolu. Výsledkem posouzení je certifikát potvrzující dosažení přiměřené důvěry, že výrobek, postup nebo služba je ve shodě s předepsanou normou.

Certifikace je dobrovolná a je spojena s konkurenceschopností podniku. Certifikační orgán pak provádí periodické kontroly během celé doby platnosti certifikátu.

Je to mezinárodní systém kvality a slouží jako podklad pro certifikaci, k dosažení podnikatelského cíle, k zabezpečování kvality (audity) nebo odstraňování nedostatků.

Tento systém je **nejobecnější** a **je komplexní**, povinnost jej dodržovat **nevyplývá ze zákona** a firma jej zavádí jako známku své kvality.

## ISO/IEC 17025

kladou důraz na zabezpečení kvality a věrohodnost údajů poskytovaných laboratoří. Rozšiřuje prvky systému jakosti o:

- právní identifikovatelnost laboratoře
- nestrannost a věrohodnost laboratoře při vykonávání zkoušek
- odbornou kvalifikaci personálu a prokázání technických znalostí
- prokázání návaznosti měření (referenční materiály, mezilaboratorní testy)
- stanovení minimálního rozsahu informací v protokolu o zkoušce
- požadavky na archivaci i primárních dat
- požadavky na důvěrnost a utajení získaných dat

Je určeno především pro laboratoře provádějící zkoušky opakujícího se charakteru (analýzy vod, ovzduší potravin)

## Správná výrobní praxe, SVP (Good manufacturing practice, cGMP)

se týká zejména farmaceutické výroby. Požadavky na kvalitu léčiv jsou extrémně vysoké a tato kvalita nesmí kolísat v čase.

Rozdíly oproti ostatním systémům jištění kvality:

- trojí nezávislé jištění kvality
  - ředitel má nejvyšší odpovědnost
  - vedoucí kontroly kvality (rozhoduje o splnění kvality podle zkoušky)
  - vedoucí jištění kvality (neustále sleduje výrobní podmínky)
- Dodržování cGMP je povinné, systém jištění kvality je doplněn o státní dozor.
- Státní orgány provádějí inspekce, zda v kterémkoli okamžiku nedochází ohrožení kvality  
Inspektor má právo kdykoli podnik navštívit a okamžitě zastavit výrobu a distribuci



## Správná klinická praxe

Po úspěšném ukončení neklinických zkoušek následuje klinické zkoušení, které musí probíhat za přesně definovaných a objektivně kontrolovatelných podmínek, aby se dospělo k validním výsledkům.

Podmínky Správné klinické praxe jsou podobné GLP:

- klade se důraz na zkoušení a výsledky
- dodržování je povinné
- existuje inspektorát SKP, jehož pracovníci provádějí audity na pracovištích

Rozdíly:

- klinické pracoviště žádá státní regulační úřad o schválení každé konkrétní klinické zkoušky
- každé klinické pracoviště smí provádět jen určitý typ klinického hodnocení

# Plán zajišťování kvality

- je písemný plán zaručující, že prováděné studie budou ve shodě s GLP
- je realizován odpovědnou osobou, pověřenou vedením pracoviště
- tato osoba se nemá účastnit studie, jejíž kvalitu zajišťuje
- veškerá zjištění hlásí přímo vedoucímu pracoviště

## Pracovník pověřený zajišťováním kvality

- dohlíží na to, aby zúčastnění pracovníci měli plán studie a odpovídající SOP
- pravidelnými inspekcemi a audity dohlíží na jejich dodržování
- uchovává veškeré zápisy z těchto inspekcí
- neprodleně oznamuje vedoucímu pracoviště a vedoucímu studie odchylky
- prostuduje závěrečné zprávy a prověří, že metody a pozorování jsou správně popsány a výsledky odpovídají primárním datům
- napíše a podepíše hlášení, které se přikládá k závěrečné zprávě studie

# Validace a verifikace

**Validace metody** je potvrzení přezkoušením a poskytnutí objektivního důkazu, že jsou jednotlivé požadavky na specifické zamýšlené použití splněny. Provádí se pomocí reálných vzorků pro celý předepsaný koncentrační rozsah a různé matrice. Norma uvádí, že laboratoř musí validovat metody nenormalizované, vyvinuté, rozšířené, modifikované, normalizované mimo zamýšlený rozsah. Není nutno provádět při převzetí normovaných metod. Závěrem je vypracování validačního protokolu, který obsahuje získané výsledky, postup využití pro validaci a prohlášení, že metoda vyhovuje zamýšlenému použití.

**Verifikace metody** je ověření správného fungování metody. Provádí při zavádění všech metod, včetně normovaných, dále při jakýchkoli změnách (personál, materiál, laboratoř, přístroje )

# Software

Norma ČSN ISO/IEC 17 025 uvádí, že laboratoř musí zajistit, aby:

- softwarové vybavení vyvinuté uživatelem bylo dostatečně podrobně zdokumentováno, vhodně validováno a vhodné k danému použití
- byly stanoveny a zavedeny postupy pro ochranu dat. Takové postupy musí zahrnovat věrohodnost a důvěryhodnost vstupních údajů, jejich sběru, ukládání a zpracování
- počítače a automatizovaná zařízení byla udržována za účelem zajištění správné funkce a byly zajištěny podmínky nezbytné k udržení věrohodnosti zkušebních a kalibračních údajů
- musí být zajištěna ochrana dat při přenosu a archivaci a ochrana počítačů a sítě

MS Word a Excel se považují za validované.

# Práce s daty a zprávami



## ŘÍZENÍ DOKUMENTACE

- **Záznam** - informace uchovávaná trvale nebo dočasně na nějakém médiu
- **Účel záznamu** - umožnit vyhledání nezkreslené informace podle potřeby
  - monitorování
  - kontrolování
  - komunikování
  - dokazování

# Druhy záznamů

- nakupování – objednávky, faktury, dodací listy, seznamy, účetní doklady,
- laboratorní postupy – analytické metody, pravidla kalibrování přístrojů, postupy údržby a čištění, záznamy o školení, postupy pro zaznamenávání stížností zákazníků, řízení jakosti,
- komunikace mezi laboratoří a zákazníkem – požadavky na analýzy, odhady nákladů, pracovní příkazy, analytické zprávy, faktury
- analytická činnost – laboratorní deníky a listy, analytická data, regulační diagramy, záznamy o kalibracích



# ŘÍZENÍ DOKUMENTACE

- Tvorba dokumentů
- Identifikace dokumentů
  - co to je
  - co obsahuje
  - kdo jej vytvořil a kdy
  - jestli měl příslušné oprávnění,
  - zda je obsah stále platný
  - stupeň zabezpečení, právo ke kopírování a celistvost

# ŘÍZENÍ DOKUMENTACE

- **Katalogy dokumentů**
  - soupis historie
  - identifikaci platné verze
  - kdo je oprávněn vytvářet a doplňovat konkrétní typ dokumentu
- **Každá stránka dokumentu** musí nést následující informaci:
  - název (obvykle plný titul na první stránce a zkrácený tvar na následujících stránkách)
  - číslo verze,
  - datum,
  - číslo stránky (z celkového počtu – DŮLEŽITÉ),
  - stupeň zabezpečení.
- **Titulní stránka** – údaje o
  - zákazu kopírování
  - schvalující osobě
  - rozdělovník
  - číslo kopie (celkový počet výtisků)



# ŘÍZENÍ DOKUMENTACE

- Kopírování dokumentů
  - **zákaz kopírování!**
- Ukládání a archivace dokumentů

# Uplatnění GLP při terénních studiích

## Vzorkování

Laboratoř musí mít:

- plán odběru vzorků
- standardní pracovní postup pro odběr vzorků
- dokumentace odběru vzorků

