



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

Správná laboratorní praxe

Branislav Vrana

vrana@recetox.muni.cz



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



UNIVERSITAS
MASARYKIANA
BRUNENSIS

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

Inovace tohoto předmětu je spolufinancována Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Osnova

- porozumět principům GLP a nutnosti jejich dodržování pro zajištění kvality výsledků.
- pracovat s příslušnými normami
- diskutovat organizace laboratoře a podmínky práce
- akreditace zkušebních laboratoří a zkoušení jejich způsobilosti
- objasnit validaci zařízení, analytického systému a analytických metod
- vysvětlit provozní charakteristiky metod a hodnocením výsledků analýz
- realizovat správně odběry vzorků včetně základních technik odběru z homogenních a nehomogenních objektů
- navrhovat a vyhodnocovat vzorkovací plán s důrazem na vzorkování složek životního prostředí.
- chápat a vysvětlit potřebu GLP v praxi (testování bezpečnosti látek pro člověka a prostředí, mikrobiologie, laboratorní zvířata, léčiva, GMO atd.).

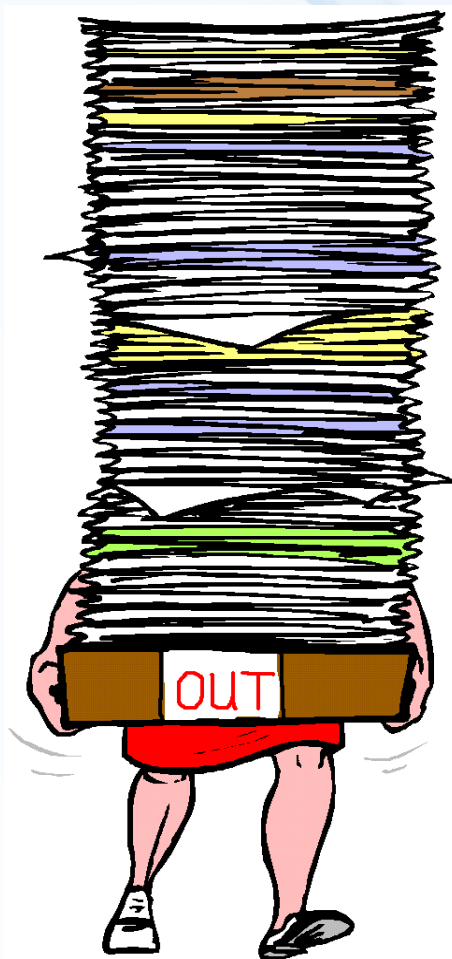


ÚVOD



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

- 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/>

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

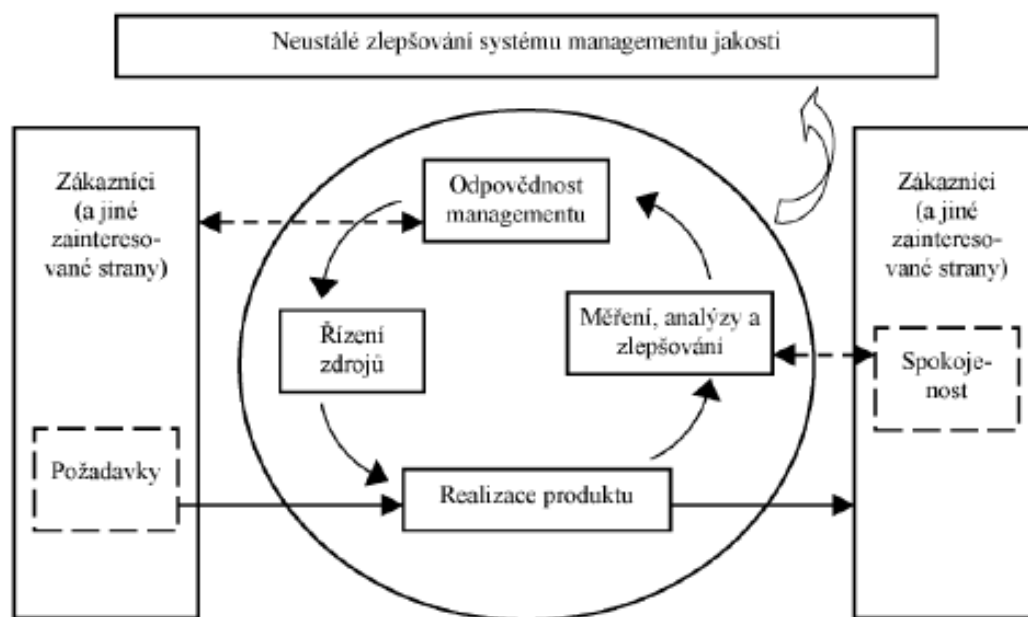
Prokazování kvality – Quality assurance

- 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



SYSTÉM 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 064.5:543.813 **CESKA NORMA** Červen 1995

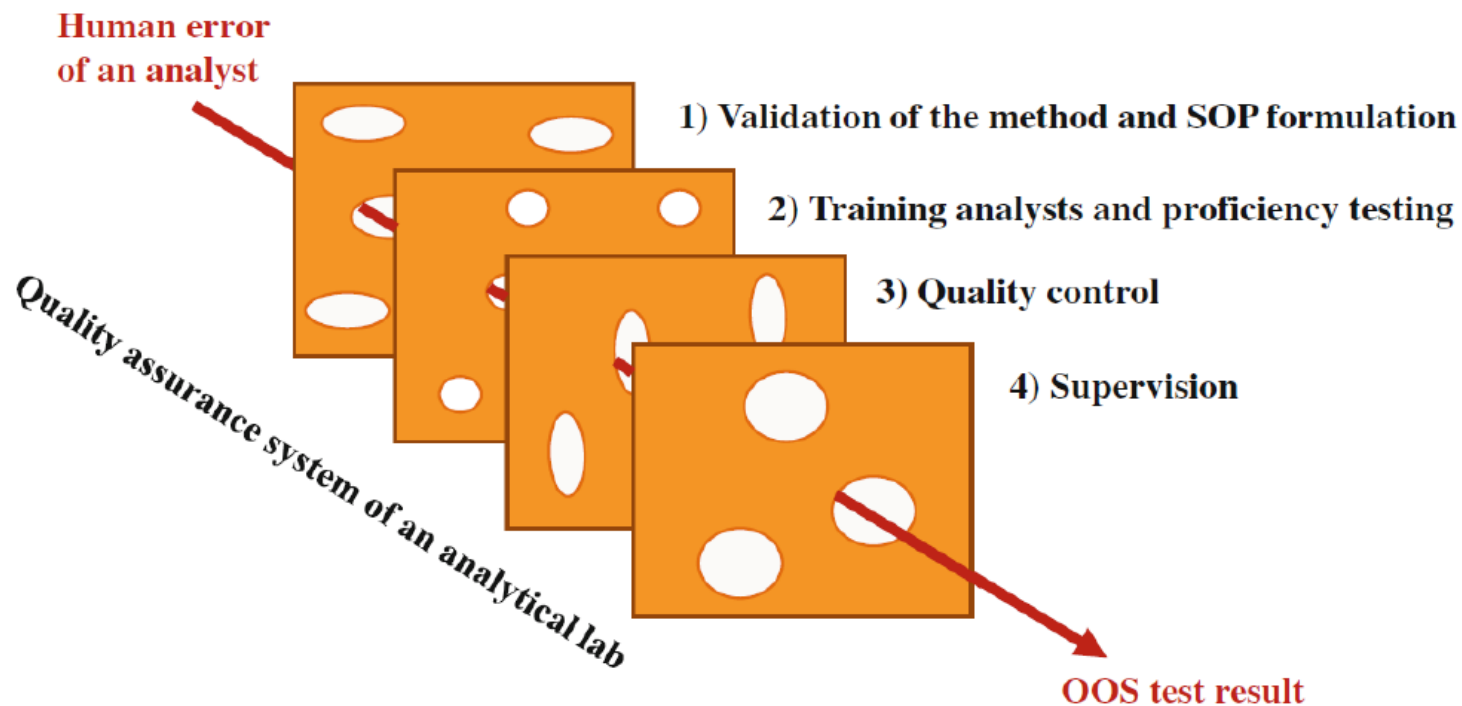
	Koření, kořenící látky a byliny STANOVENÍ OBSAHU TĚKAVÝCH OLEJŮ (SILIC)	ČSN ISO 6571 58 0196
	Species, condiments and herbs - Determination of volatile oil content Épices, aromates et herbes - Détermination de la teneur en huiles essentielles Gewürze, Gewürzstoffe und Pflanzen. Bestimmung des Gehältes der ätherischen Öle.	
Tato norma obsahuje ISO 6571:1984		
Národní předmluva 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 mletého vzorku pro analýzu (58 0181)		

Pracovní postupy



Prostředky a materiály

Eliminace lidských chyb – nesmí „projít eментálem“



Accred Qual Assur (2013) 18:3–9



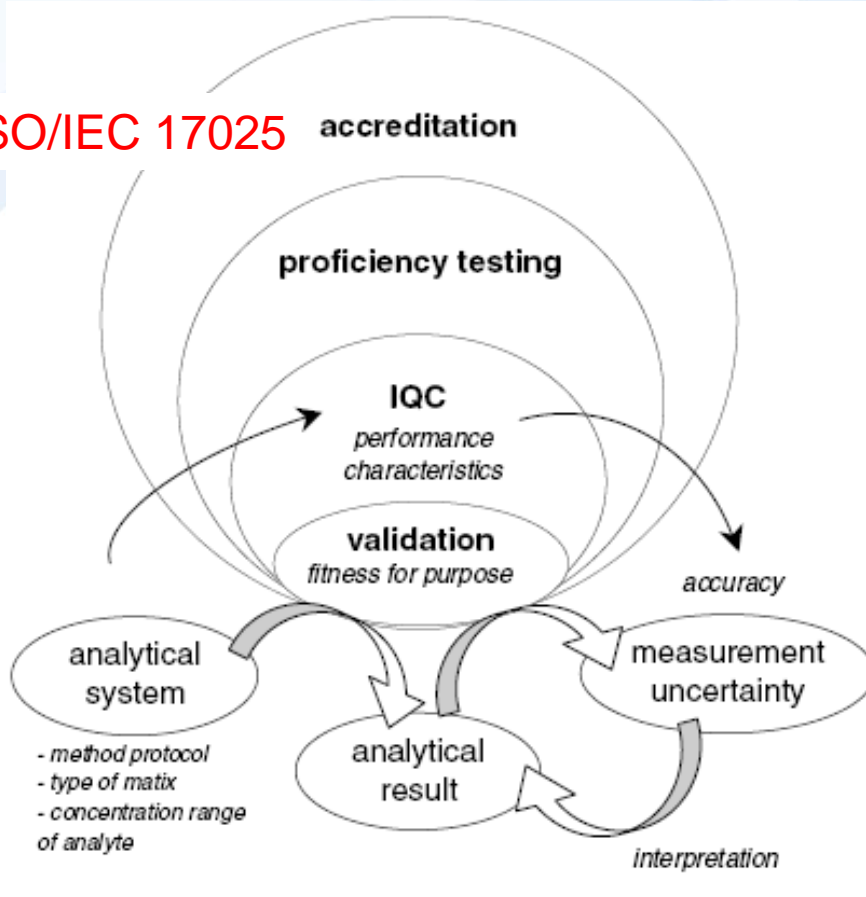
PŘÍRUČKA KVALITY

Dokumentem nejvyšší úrovně je příručka jakosti.

- laboratorní prostředí;
- zařízení;
- personál;
- požadavky na činidla, kalibrační a kontrolní standardy, referenční materiály;
- metody, postupy;
- kontrola a vydávání zpráv;
- návaznost výsledků;
- interní audity a přezkoumání systému;
- plány vzdělávání a záznamy.

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"> • Method validation • Proficiency testing • Quality Assurance 	[2,4,11,12]
EA	European Cooperation for Accreditation	<ul style="list-style-type: none"> • Accreditation 	
CEN	European Committee for Normalization	<ul style="list-style-type: none"> • Standardization 	[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"> • Method validation • Standardization • Internal quality control • Proficiency testing • Accreditation 	[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"> • Method validation 	[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"> • Method validation 	[27–31]
ILAC	International Laboratory Accreditation Cooperation	<ul style="list-style-type: none"> • Proficiency testing • Accreditation 	[32–34]

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

SPRÁVNÁ LABORATORNÍ PRAXE



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.



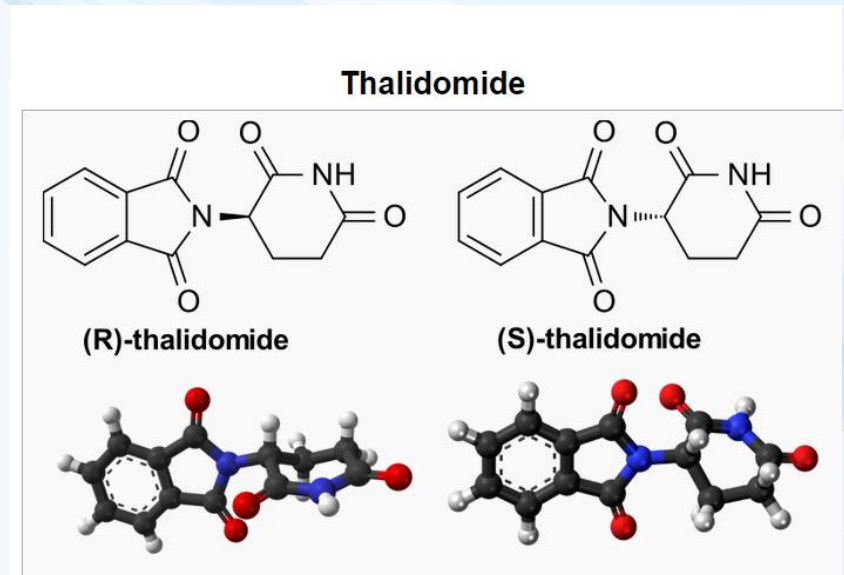
Oblasti, v nichž se SLP uplatňuje

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



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 dobrovolnicích 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



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

SLP je potřebná pro:	SLP není nutná pro:
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	

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

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



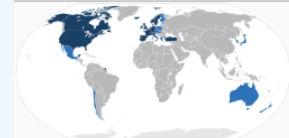
EUROPEAN UNION
EUROPEAN REGIONAL DEVELOPMENT FUND
INVESTING IN YOUR FUTURE



OP Research and
Development for Innovation

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



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**

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)

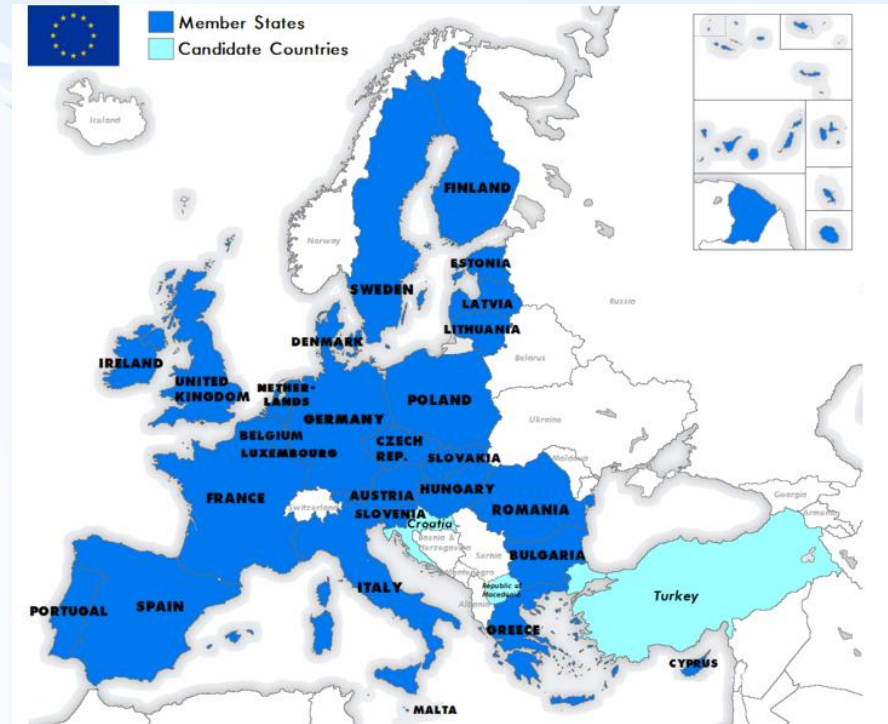


Evropská unie a SLP

- 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>







Metody stanovené OECD

- ❖ Fyzikálně chemické
 - ❖ Teplota tání, varu, rozpustnost, hustota
- ❖ Vliv na biotický systém
 - ❖ Akutní toxicita pro ryby, dafnie, inhibice růstu řas
- ❖ Degradace a akumulace
 - ❖ BSK, ChSK



Metody stanovené OECD

Vlivy na zdraví

-  Toxicity – akutní, subakutní, chronické
-  Mutagenita
-  Karcinogenita
-  Reprodukční toxicita, toxikokinetika



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 ...

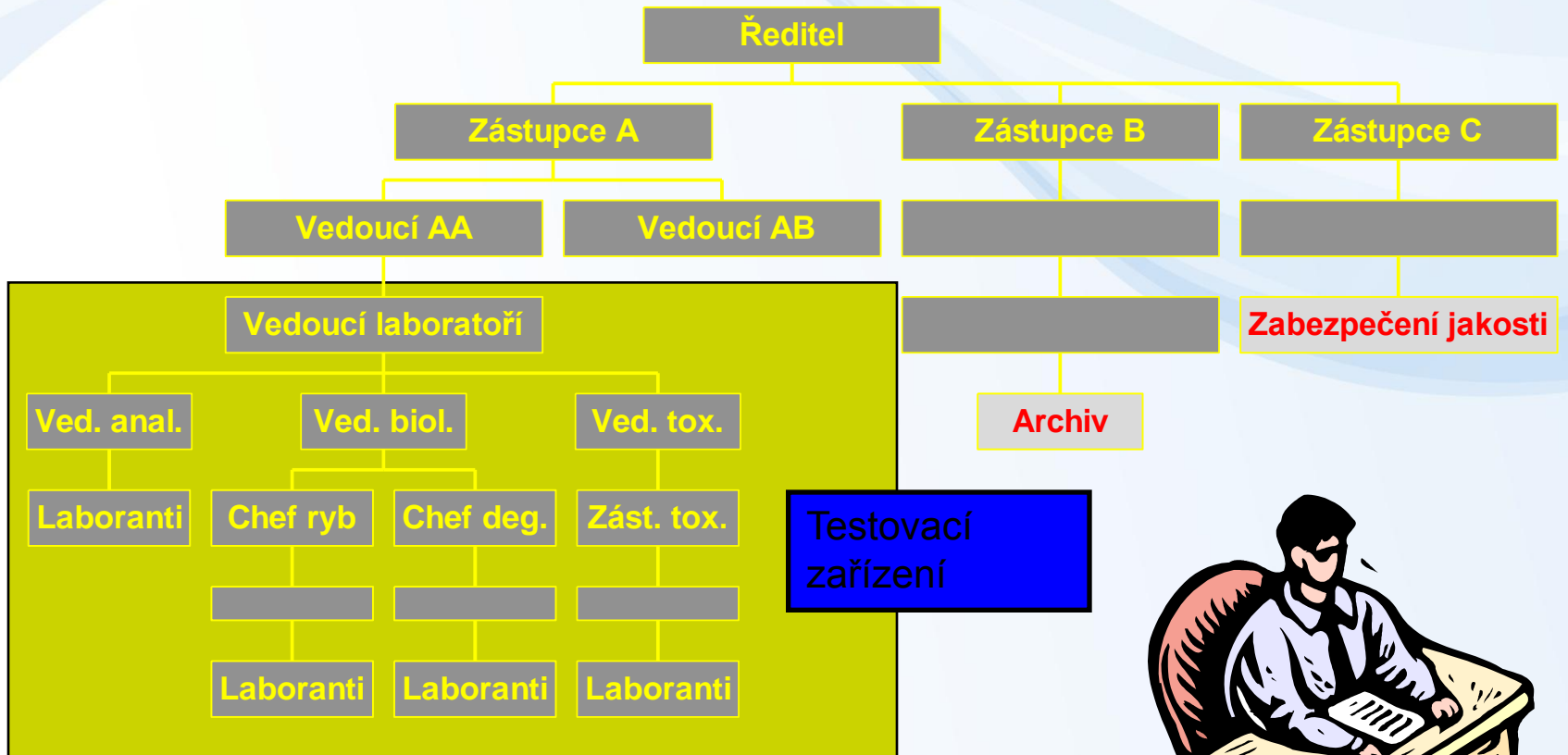


Zásady SLP

- ✿ 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

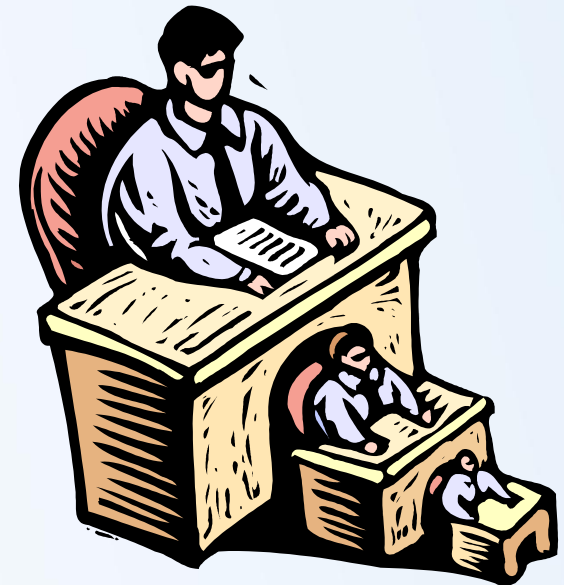


Organizace a zaměstnanci



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 jakosti, SMF)
- ✿ Pracovníci zabezpečující jakost
 - ✿ 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
 - ✿ Exspirace
 - ✿ 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



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 započetí 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 uchování

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 OECD

- Jedním z nutných předpokladů pro vzájemné uznávání výsledků je míra jejich hodnověrnosti. Ta je založena na:
 - práci ve stejném systému jakosti
 - použití stejných metod.
- **Zásady SLP** jako jediný systém 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 21 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

Vliv na biotický systém

- Testů zkoumání vlivu na biotický systém je předepsáno 17. 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 8 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.