



SNAS

SLOVENSKÁ NÁRODNÁ AKREDITAČNÁ SLUŽBA

METODICKÉ SMERNICE NA SPRÁVNU LABORATÓRNÚ PRAX
METHODICAL GUIDELINES FOR GOOD LABORATORY PRACTICE

APLIKÁCIA ZÁSAD SLP NA KRÁTKODOBÉ ŠTÚDIE
THE APPLICATION OF THE GLP PRINCIPLES TO SHORT TERM STUDIES

MSA G073 - 99

BRATISLAVA
December 1999

Slovenská národná akreditačná služba (ďalej SNAS) je jediným národným akreditačným orgánom uznaným vládou SR (Uznesenie vlády SR č. 866 zo dňa 23. 11. 1993), ktorý podľa zákona č. 264 /1999 vykonáva akreditáciu :

- metrologických a skúšobných laboratórií,
 - certifikačných orgánov na systémy kvality, výroby, personál a systémy environmentálneho manažérstva,
 - inšpekčných orgánov,
- a vydáva osvedčenia o súlade so Správnou laboratórnou praxou(SLP).

Základným poslaním SNAS je zabezpečiť dôveru zainteresovaných orgánov, inštitúcií a osôb doma a v zahraničí procesom posudzovania zhody uskutočňovaným v Slovenskej republike a potvrdiť kompetencie a spôsobilosť vykonávateľom týchto procesov. Tým sa vytvárajú predpoklady na garantovanie kvality slovenskej produkcie realizovanej na domácom i na zahraničnom trhu, kvality dovážaných výrobkov, ochrany spotrebiteľa, ochrany životného prostredia a zdravia obyvateľov.

SNAS dbá všetkými prostriedkami, aby procesy posudzovania na účely akreditácie, a účely osvedčovania o súlade so Správnou laboratórnou praxou boli transparentné, nestranné, objektívne, na potrebnej odbornej úrovni a aby sa rešpektovali potreby uchádzačov o akreditáciu a potreby užívateľov výsledkov práce akreditovaných subjektov.

Pri plnení svojej funkcie SNAS vychádza z medzinárodne prijatých prístupov, pravidiel a postupov obsiahnutých predovšetkým v normách radu STN EN 45 000, radu STN ISO 9000, pokynoch ISO/IEC a pokynoch a návodoch medzinárodných organizácií ILAC, IAF, EA a OECD, ktoré plne rešpektuje.

Metodické smernice na akreditáciu a Metodické smernice na správnu laboratórnou prax (ďalej MSA) bližšie špecifikujú zásady a princípy týchto dokumentov s cieľom zabezpečiť kompatibilitu procesu akreditácie v Slovenskej republike s praxou v krajinách Európskej únie.

Oznámenia o vydaní, zmenách a doplnkoch MSA sú uverejňované vo Vestníku ÚNMS SR.

Tieto MSA spracoval: PharmDr. Ivana Šidlíková
odporučil: Výbor správnej laboratórnej praxe
schválil: Ing. Ľubomír Šutek, CSc. - riaditeľ SNAS

Účinnosť od: 31. 12. 1999

Tieto MSA neprešli jazykovou úpravou.

MSA sa nesmú rozmnožovať a kopírovať na účely predaja.

OBSAH
CONTENTS

ÚVODNÉ USTANOVENIA <i>INTRODUCTORY PROVISIONS</i>	3
ZÁKLADNÉ POJMY <i>DEFINITIONS OF TERMS</i>	3
APLIKÁCIA ZÁSAD SLP NA KRÁTKODOBÉ ŠTÚDIE <i>THE APPLICATION OF THE GLP PRINCIPLES TO SHORT TERM STUDIES</i>	6
POZNÁMKA PRACOVNEJ SKUPINY SLP OECD <i>NOTE BY THE OECD WORKING GROUP</i>	7
I. ÚVOD <i>INTRODUCTION</i>	8
POZNÁMKA K ZÁSADÁM SLP <i>NOTES TO THE GLP PRINCIPLES</i>	9
II. ORGANIZÁCIA A PERSONÁL TESTOVACIEHO ZARIADENIA <i>TEST FACILITY ORGANISATION AND PERSONNEL</i>	9
PROGRAM ZABEZPEČENIA KVALITY <i>QUALITY ASSURANCE PROGRAMME</i>	9
ZARIADENIA <i>FACILITIES</i>	11
PRÍSTROJE, MATERIÁLY A REAGENCIE <i>FACILITIES, MATERIALS AND REAGENTS</i>	11
TESTOVACIE SYSTÉMY <i>TEST SYSTEMS</i>	12
TESTOVANÉ A REFERENČNÉ LÁTKY <i>TEST AND REFERENCE ITEMS</i>	14
ŠTANDARDNÉ PRACOVNÉ POSTUPY <i>STANDARD OPERATING PROCEDURES</i>	15
VYKONANIE ŠTÚDIE <i>PERFORMANCE OF THE STUDY</i>	15
SPRÁVA O VÝSLEDKOVÝCH ŠTÚDIE <i>REPORTING OF STUDY RESULTS</i>	17
III. ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA <i>CONCLUSION</i>	18

ÚVODNÉ USTANOVENIA

Tieto MSA sú úplným prekladom konsenzného dokumentu OECD The Application of the GLP Principles to Short Term Studies, Number 7 (Revised), ENV/JM/MONO(99)23, Paris 1999.

Zásady SLP sú všeobecným ustanovením, ktoré definujú neklinické hodnotenie bezpečnosti látok, ktoré sa nachádzajú vo farmaceutických výrobkoch pre humánne použitie, veterinárnych liečiv, zložiek požívatin a krmív, ovzdušia, pesticídov, priemyselných chemikálií a kozmetických výrobkoch. Týmito zložkami sú najčastejšie syntetické chemické látky, ale môžu to byť aj látky prírodného alebo biologického pôvodu, v niektorých prípadoch to môžu byť aj živé organizmy. Účelom hodnotenia týchto látok je získať údaje o ich vlastnostiach, bezpečnosti pre zdravie ľudí a životné prostredie. Neklinické štúdie hodnotenia zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti spadajúce pod zásady SLP zahŕňajú práce vykonávané v laboratóriách, skleníkoch a teréne. Počiatočné skúsenosti členských krajín OECD boli najmä v monitorovaní dlhodobých štúdií. Z dôvodu existencie špeciálnych postupov a techník sú krátkodobé štúdie atraktívne pre manažment a monitorovacie authority.

ZÁKLADNÉ POJMY

Definícia pojmov

(1) SPRÁVNA LABORATÓRNA PRAX (SLP) - predstavuje systém kvality, ktorý sa týka organizačných postupov a podmienok, podľa ktorých sú neklinické štúdie a skúšky plánované, realizované, kontrolované, a stanovuje spôsob vedenia dokumentácie záznamov, správ a ich archiváciu.

(2) TESTOVACIE ZARIADENIE

- a) **Testovacie zariadenie** predstavuje osoby, priestory a pracovné jednotky, ktoré sú potrebné pre vykonanie neklinickej štúdie hodnotenia zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti.
- b) **Manažment testovacieho zariadenia** predstavuje osobu alebo osoby, ktorá má právnu i formálnu zodpovednosť za organizáciu a činnosť *testovacieho* zariadenia, ktorá musí byť v súlade so zásadami SLP
- c) **Riadiaci pracovník štúdie** je osoba, ktorá je zodpovedná za celý priebeh neklinickej štúdie hodnotenia zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti.

- d) **Program zabezpečenia kvality** predstavuje definovaný systém, vrátane personálu, ktorý je nezávislý od vykonávania štúdie. Jeho prostredníctvom manažment *testovacieho* zariadenia zabezpečuje súlad vykonávaných testov so zásadami SLP.
- e) **Štandardné pracovné postupy** predstavujú písomné návody, ktoré popisujú ako postupovať pri vykonávaní konkrétnych testov alebo činnostiach, ktoré nie sú podrobne špecifikované v plánoch štúdií alebo návodoch na vykonanie testov.

(3) NEKLINICKÁ ŠTÚDIA

- a) **Neklinická štúdia hodnotenia zdravotnej a environmentálnej bezpečnosti (ďalej len "štúdia")** zahŕňa experiment, skúšku, test, analýzu alebo ich súbor, pomocou ktorých je testovaná látka skúmaná v laboratórnych podmienkach alebo v životnom prostredí.
- b) **Testovací systém** znamená akékoľvek biologické, chemické alebo fyzikálne systémy, alebo ich kombinácie, ktoré sú v štúdiu použité.
- c) **Testovaná látka** predstavuje látku, ktorá je predmetom štúdie
- d) **Porovnávací (referenčný) materiál** je materiál, ktorý predstavuje základ pre porovnanie s testovanou látkou.
- e) **Plán štúdie** predstavuje dokument, ktorý definuje ciele štúdie a plán pre jej vykonanie v experimentálnych podmienkach. Vo všeobecnosti obsahuje aj všetky úpravy a dodatky.
- f) **Úprava plánu štúdie** predstavuje cielenú, zamýšľanú zmenu plánu štúdie.
- g) **Odchýlka od plánu štúdie** predstavuje neplánovanú zmenu plánu štúdie.
- h) **Krátkodobá štúdia** je štúdia krátkeho trvania s použitím rutinných, všeobecne používaných postupov.

Zoznam skratiek

CAS	Chemical Abstracts Service Registry Number
JZK	Jednotka zabezpečenia kvality
GLP	Good Laboratory Practice
MSA	Metodické smernice pre akreditáciu
OECD	Organizácia pre ekonomickú spoluprácu a rozvoj
SLP	Správna laboratórna prax
SNAS	Slovenská národná akreditačná služba
ŠPP	Štandardný pracovný postup

ENV/JM/MONO(99)23

REVIDOVANÝ KONSENZNÝ DOKUMENT

OECD SERIES

ZÁSADY SPRÁVNEJ LABORATÓRNEJ PRAXE A SÚLAD
MONITOROVANIA

Number 7 (revised)

SLP Konsenzný dokument**APLIKÁCIA ZÁSAD SLP NA KRÁTKODOBÉ ŠTÚDIE**

Environment Directorate

ORGANIZÁCIA PRE EKONOMICKÚ SPOLUPRÁCU A ROZVOJ

Paríž 1999

**POZNÁMKA Pracovnej skupiny SLP OECD k revidovanému dokumentu
Aplikácia zásad SLP na krátkodobé štúdie
(potvrdené Chemickým Výborom a Pracovnej skupiny pre chemikálie v auguste 1999)**

Zásady SLP sú všeobecným ustanovením, ktoré definujú spôsob akým by štúdie akútnej toxicity mali byť plánované, vedené a zaznamenávané. Expanzia použitia SLP v iných typoch štúdií, ktoré sú odlišné od štúdií akútnej toxicity prezentuje potrebu interpretácie princípov SLP v týchto špeciálnych oblastiach.

Jedna z oblastí, kde aplikácia princípov SLP si žiada presnejšiu interpretáciu sú tzv. „krátkodobé štúdie“. Revidované Zásady OECD a revidovaný konsenzný dokument poskytujú návod v tejto oblasti. Avšak názov „krátkodobé štúdie“ zahŕňa široké spektrum typov štúdií, preto nie je možné použiť presnú definíciu, ktorá by obsiahla celkovú oblasť danej problematiky.

Revidované Zásady OECD SLP definujú krátkodobé štúdie ako „štúdie, ktoré majú krátkodobé trvanie a používajú všeobecné štandardné metódy“. Je to definícia, ktorá ponecháva priestor pre svojvoľnú interpretáciu - časové hľadisko pojmu krátkodobá perióda. Keďže medzi krátkodobé štúdie patria rôzne typy štúdií, nie je možné presne charakterizovať dĺžku trvania jednej štúdie. Napríklad, ak hovoríme o biologickej štúdiu, nie vždy pojem krátkodobá perióda trvania štúdie znamená taký istý časový úsek aj v kontexte fyzikálno-chemickej štúdie. To znamená, že je potrebné rozlišovať časový úsek na základe špecifikácie jednotlivého typu štúdie.

Z vyššie uvedených dôvodov Pracovná skupina OECD (SLP) zistila, že je dôležitejšie brať do úvahy tie charakteristiky, ktoré najlepšie kvalifikujú „krátkodobé štúdie“. Medzi tieto vlastnosti patrí dĺžka kritickej fázy, frekvencia vedenia takýchto štúdií, komplexnosť testovacieho systému ako aj angažovanosť personálu, ktorá vzrastá so stúpajúcou frekvenciou vedenia štúdie.

I. ÚVOD

Zásady SLP sú všeobecné a nie sú špecifikované pre určitý typ skúšky alebo skúšania. Počiatočné skúsenosti s monitorovaním ich dodržiavania v členských krajinách OECD boli založené najmä na dlhodobých štúdiách toxicity. Podľa zásad SLP, krátkodobé štúdie predstavujú špeciálne požiadavky na manažment autorít monitorujúcich zhodu, na základe existencie príslušných postupov a techník.

Revidované Princípy SLP definujú krátkodobé štúdie ako „ štúdie, ktoré majú krátkodobé trvanie a používajú všeobecné štandardné metódy“. Ku krátkodobým štúdiám patria napr. štúdie akútnej toxicity, štúdie mutagenity, akútne ekotoxikologické štúdie.

Fyzikálno-chemické štúdie sú štúdie, testy alebo merania, ktoré majú krátke trvanie (typicky nie viac ako jeden pracovný týždeň), používajú veľmi rozšírené techniky) a dávajú ľahko reprodukovateľné výsledky, často vyjadrené jednoduchými numerickými hodnotami alebo verbálnymi výrazmi.

Typické fyzikálno-chemické štúdie zahrnujú chemické charakterizačné štúdie, teplotu topenia, tlak pary, deliaci koeficient, výbušné vlastnosti a iné podobné štúdie, pre ktoré existujú skúšobné normy, ale nie sú na uvedené štúdie obmedzené. Avšak regulačné authority/ prijímacie authority v členských krajinách budú špecifikovať, ktoré z týchto skúšok by mali byť vykonávané v súlade so zásadami SLP.

POZNÁMKA K ZÁSADÁM SLP

Tento konsenzný dokument poskytuje usmernenie pri interpretácii postupu pri vykonávaní krátkodobých štúdií. V dokumente sú uvedené len odstavce Zásad SLP OECD, ktoré vyžadujú vysvetlenie pre ich aplikáciu na krátkodobé štúdie. Ustanovenia Zásad SLP OECD, ktoré nevyžadujú vysvetlenie, sa tu neuvádzajú.

II. ORGANIZÁCIA A PERSONÁL TESTOVACIEHO ZARIADENIA**II.1. *Zodpovednosť vedenia testovacieho zariadenia***

Vedenie testovacieho zariadenia má určiť pred začiatkom štúdie každej štúdie osobu s príslušnou kvalifikáciou, vzdelaním a skúsenosťami ako riadiaceho pracovníka štúdie.

(POZNÁMKA): Určenie riadiaceho pracovníka štúdie je kľúčovým rozhodnutím pre zabezpečenie, aby každá štúdia bola správne naplánovaná, vykonaná a zaznamenaná. Kvalifikácia riadiaceho pracovníka štúdie môže byť založená viac na skúsenostiach ako na vyššom vzdelaní.

II.2 PROGRAM ZABEZPEČENIA KVALITY**II.2.1 *Všeobecné ustanovenie***

Testovacie zariadenie má mať zdokumentovaný program zabezpečenia kvality, s cieľom zabezpečiť, aby bola štúdia vykonaná v súlade so zásadami správnej laboratórnej praxe.

(POZNÁMKA 1): Všetky odkazy na "Program zabezpečenia kvality " v tomto dokumente sú interpretované s ohľadom na všeobecné Zásady SLP OECD a konsenzný dokument OECD Zabezpečenie kvality a SLP *. U fyzikálno-chemických štúdií, sa uznáva, že iné publikované štandardy, (tj. séria ISO 9000) používajú termín zabezpečenie kvality rozdielnym spôsobom.

(POZNÁMKA 2): Dokumentácia programu zabezpečenia kvality by mala zahŕňať opis na vykonanie "inšpekcie štúdie", zariadenia" alebo "inšpekciu procesov".

Tieto definície sú uvedené nižšie:

Inšpekcia štúdie je plánovaná podľa chronológie danej štúdie, pričom sa najprv určia kritické fázy štúdie.

Inšpekcia zariadení jej podstatou nie sú konkrétne štúdie, ale všeobecne pokrýva zariadenia a činnosti vykonávané v laboratóriu (inštalácie, pomocné služby, údržba, kalibrácia, počítačový systém, monitorovanie životného prostredia, vzdelanie a pod.)

Inšpekcia postupov sa vykonáva nezávisle na špecifických štúdiách. Je zameraná na monitorovanie postupov alebo procesov, ktoré sa periodicky a rutinne opakujú a je vykonávaná náhodne. Táto inšpekcia sa vykonáva vtedy, ak určitý proces prebieha v laboratóriu veľmi často a je neefektívne alebo nepraktické vykonávať inšpekciu štúdie. Môže však nastať situácia, keď vykonanie takejto inšpekcie spôsobí, že niektoré štúdie neprejdú inšpekciou na individuálnej báze počas svojich experimentálnych fáz.

II.2.2. *Zodpovednosť pracovníkov zabezpečenia kvality*

II.2.2.1. Medzi povinnosti pracovníkov zodpovedných za zabezpečenie kvality patrí najmä:

- a) zabezpečenie dostupnosti ku kópiám všetkých schválených plánov štúdií a Štandardných pracovných postupov (ŠPP) v testovacom zariadení, zabezpečenie prístupu k aktuálnej kópii základného plánu (master schedule);
- b) overenie, či obsah plánu štúdie je v súlade s požadovanými Zásadami SLP. Táto verifikácia musí byť zdokumentovaná;
- c) vykonávanie inšpekcií s cieľom zistiť, či štúdie prebiehajú v súlade so Zásadami SLP a či plány jednotlivých štúdií a ŠPP sú dostupné všetkým pracovníkom zúčastňujúcim sa príslušnej štúdií

(POZNÁMKA): Vzhľadom na vysokú frekvenciu a rutinný charakter niektorých štandardných krátkodobých štúdií, konsenzný dokument OECD *Zabezpečenie kvality a SLP* uznáva, že nie je potrebné vykonávať individuálnu inšpekciu týkajúcu sa zabezpečenia kvality každej štúdie počas jej experimentálnej fázy. To znamená, že program inšpekcie môže zahŕňať každý typ štúdie. Frekvencia takýchto inšpekcií má byť stanovená v schválených štandardných pracovných postupoch zabezpečenia kvality (ŠPP ZK), pričom je potrebné uvážiť jej počet, opakovanie a komplexnosť štúdií prebiehajúcich v zariadení. Frekvencia inšpekcií musí byť špecifikovaná v ŠPP ZK.

- f) prípravenie a podpísanie prehlásenia, ktoré musí byť priložené k záverečnej správe. Toto prehlásenie musí obsahovať dátumy a typy vykonaných inšpekcií, jednotlivú(é) fázu(y) preverovanej(ných) štúdie(í) a dátumy, kedy boli výsledky inšpekcie nahlásené vedeniu testovacieho zariadenia, vedúcemu štúdie a hlavnému výskumnému pracovníkovi. Toto prehlásenie musí taktiež potvrdzovať, že záverečná správa vychádza z prvotných údajov.

*/ Vid' OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance No. 4, *Quality Assurance and GLP*, Paris 1992 (revidované v roku 1999).

(POZNÁMKA): Ak neboli vykonané individuálne inšpekcie štúdií, vyhlásenie o zabezpečení kvality musí obsahovať informáciu o typoch a dátumoch prevedených inšpekcií (t. j. inšpekcií procesov). Vo vyhlásení o zabezpečení kvality musí byť uvedené, že záverečná správa bola následne preverovaná.

II.3. ZARIADENIA

II.3.1. Všeobecné ustanovenia

II.3.1.1. Testovacie zariadenie musí mať vhodné rozmery, priestory a umiestnenie tak, aby spĺňalo požiadavky pre vykonanie štúdie a aby sa minimalizovali rušivé vplyvy, ktoré môžu ovplyvňovať validitu štúdie.

II.3.1.2. Usporiadanie testovacieho zariadenia musí vytvárať dostatočný stupeň oddelenia rôznych činností, a tým zabezpečovať plynulý priebeh každej štúdie.

(POZNÁMKA): Zdrojom obáv, predovšetkým pri biologických štúdiách *in vitro* je možnosť kontaminácie testovacieho systému. Laboratória musia stanoviť postupy a mať také vybavenie, pomocou ktorého by dokázateľne zabránili nožnej kontaminácii a/alebo ju kontrolovali.

II.4. PRÍSTROJE, MATERIÁLY A REAGENCIE

II.4.2. Prístroje, ktoré sa používajú v štúdiu majú byť periodicky kontrolované, čistené, udržiavané a kalibrované v súlade so štandardnými pracovnými postupmi. Takéto postupy musia byť zdokumentované. Kalibrácia by mala byť uskutočňovaná v nadväznosti na národné alebo medzinárodné štandardy merania.

(POZNÁMKA): Kalibrácia by mala poskytnúť merania základných fyzikálnych množstiev, podporovaných príslušnými národnými orgánmi. Prístroje majú byť periodicky kontrolované kvôli presnosti merania. S kalibračnými látkami sa má zaobchádzať ako s referenčnými látkami, ale nemusia byť uchovávané.

II.5. TESTOVACIE SYSTÉMY

II.5.1. Fyzikálne a chemické skúšobné systémy

(POZNÁMKA): Poznnamenávame, že požiadavky na "Fyzikálne a chemické testovacie systémy" v bode II.5.1.1 revidovaných Zásad SLP OECD a požiadavky na "prístroje" v bode II.4.1.1. sa prekrývajú. Zdá sa, že tento presah nemá žiadne praktické dôsledky pre tieto štúdie. Prístroj, použitý vo fyzikálnom a chemickom skúšobnom systéme má byť periodicky kontrolovaný, čistený, udržiavaný a kalibrovaný podľa ŠPP, ako je špecifikované vyššie (bod II.4.1.1 revidovaných Zásad SLP).

II.5.2. Biologické testovacie systémy

II.5.2.1. Je potrebné vytvoriť správne podmienky pre umiestenie, manipuláciu a starostlivosť o biologické testovacie systémy s cieľom zabezpečiť kvalitu údajov.

II.5.2.2. Novozískané zvieratá a rastlinné testovacie systémy majú byť izolované, pokiaľ nebude vyhodnotený ich zdravotný stav. Ak sa objaví prípad neobvyklej mortality alebo morbidity, tieto súbory nesmú byť použité pri štúdiách a v prípade potreby musia byť humánnym spôsobom zničené. Na začiatku štúdie nesmú testovacie systémy trpieť žiadnym ochorením alebo stavom, ktorý by mohol narušiť priebeh a cieľ štúdie. Testovacie systémy, u ktorých vznikne ochorenie, alebo ktoré sa poškodia v priebehu štúdie, musia byť v prípade potreby zachovania integrity štúdie izolované a liečené. Každá diagnóza a liečba musí byť dôkladne zdokumentovaná.

II.5.2.3. Je potrebné vykonávať záznamy o zdroji, dátume prijatia a stave pri prijatí každého testovacieho systému.

II.5.2.4. Živočíšne, rastlinné, mikrobiálne a celulárne testovacie systémy sa musia pred začiatkom štúdie dostatočne dlhý čas aklimatizovať v testovacom prostredí.

II.5.2.5. Pri ustajnení alebo preprave testovacieho systému musia byť uvedené všetky informácie týkajúce sa presnej identifikácie tohto systému.

II.5.2.6. Ustajňovacie priestory a kontajnery pre testovacie systémy musia byť v pravidelných intervaloch čistené a sanitované. Každý materiál, ktorý sa dostane do kontaktu s testovacím systémom, musí byť zbavený kontaminujúcich látok, ktoré by v určitom množstve prekážali pri vykonávaní štúdie. Vybavenie priestorov pre zvieratá musí byť obnovované v súlade so zásadami správnej starostlivosti. Používanie pesticídnych látok musí byť zdokumentované.

(POZNÁMKA 1): Informácie o testovacom systéme: Vyžaduje sa vedenie záznamov o raste, vitalite a neprítomnosti kontaminácie šarží v testovacích systémoch *in vitro*. Je dôležité, aby bol identifikovaný a zaznamenaný pôvod, podkmeň a udržiavanie testovacieho systému štúdií *in vitro*.

(POZNÁMKA 2): Charakterizácia testovacieho systému, najmä pri štúdiách *in vitro*: Je dôležité, aby použitý testovací systém bol zhodný so systémom, ktorý je uvedený v pláne štúdie a aby nebol kontaminovaný. To možno dosiahnuť napr. periodickým skúšaním genetických markerov, karyotypov alebo skúšaním mykoplazmy.

(POZNÁMKA 3): Izolácia testovacích systémov: V prípade krátkodobých biologických štúdií sa nevyžaduje izolácia živočíšnych alebo rastlinných testovacích systémov. ŠPP testovacieho zariadenia má definovať systém pre vyhodnotenie zdravotného stavu testovacieho systému (medzi tieto informácie patrí napríklad historická kolónia a informácie o dodávateľovi, pozorovania, sérologické vyhodnotenie) a ďalšie činnosti.

(POZNÁMKA 4): Kontrola interferenčných materiálov v štúdiách *in vitro*: Je nevyhnutné zabezpečiť, aby voda, sklo a iné laboratórne vybavenie neboli znečistené látkami, ktoré môžu narušovať priebeh skúšky. Na dosiahnutie objektivity testovania je potrebné použiť kontrolné skupiny a pravidelne testovať dané systémy.

(POZNÁMKA 5): Charakterizácia kultivačných médií: Typy médií, zložky a čísla skupín médií (t. j. antibiotiká, sérum, a pod.) musia byť adekvátne zdokumentované. V štandardných pracovných postupoch by mala byť uvedená príprava a prijateľnosť týchto médií.

(POZNÁMKA 6): Použitie testovacích systémov: Za určitých okolností niektoré členské štáty pristúpia na opakované použitie zvierat alebo simultánne skúšanie viacerých skúšaných látok na jednom zvierati. Z pohľadu SLP je dôležité, aby vo všetkých takýchto prípadoch bola zachovaná úplná historická dokumentácia o predchádzajúcom použití zvierat a aby bola uvedená v záverečnej správe. Taktiež musí byť zaznamenané, že vyhodnocovanie skúšanej látky nebolo negatívne ovplyvnené týmto postupom.

II.6. TESTOVANÉ A REFERENČNÉ LÁTKY

II.6.2. *Charakteristika*

II.6.2.1. Každá skúšaná a referenčná látka má byť patrične identifikovaná (tj. označená kódom, CAS číslom (Chemical Abstracts Service Registry Number), názvom a biologickými parametrami).

II.6.2.2. V každej štúdií musí byť známa identita testovanej alebo referenčnej látky, vrátane ich šaržového čísla, čistoty, zloženia, koncentrácií alebo iných charakteristík, ktoré dostatočne definujú každú šaržu testovanej alebo referenčnej látky.

II.6.2.3. V prípade, ak je testovaná položka dodaná sponzorom, je potrebné v spolupráci s ním vyvinúť mechanizmus, ktorý by verifikoval identitu tejto položky k štúdií.

II.6.2.4. Vo všetkých štúdiách musí byť známa stabilita testovaných a referenčných látok v podmienkach skladovania aj v podmienkach skúšky.

II.6.2.5. Ak je testovaná látky podávaná alebo aplikovaná vo vehikule, musí sa stanoviť homogenita, koncentrácia a stabilita testovanej látky v tomto vehikule. V prípade testovaných látok, ktoré sa používajú v terénnych štúdiách, napríklad sa jedná o zmesi vo veľkých nádobách (tank mixes), je potrebné, aby boli ich charakteristiky stanovované osobitnými laboratórnymi testami.

II.6.2.6. S výnimkou krátkodobých štúdií je potrebné vo všetkých štúdiách uchovať z každej šarže testovanej látky vzorku pre analytické účely.

(POZNÁMKA 1): Každá šarža testovanej a referenčnej látky musí mať primeranú charakteristiku. Aby bol tento systém prijateľný vo všetkých členských krajinách, odporúča sa pripravovať tieto informácie podľa Zásad SLP. V prípade ak sa testovaná látka nachádza v počiatočnom štádiu vývoja, analytická charakterizácia sa uskutočňuje až po prevedení biologickej štúdie. Avšak ešte pred začiatkom štúdie by mali byť k dispozícii niektoré informácie o chemickej štruktúre testovanej látky.

(POZNÁMKA 2): Odporúča sa, aby stabilita testovaných a referenčných látok v podmienkach skladovania bola stanovená v súlade so Zásadami SLP.

(POZNÁMKA 3): Medzi požiadavkami členských krajín na vyhodnotenie koncentrácie, stability a homogenity testovanej látky vo vehikule sa vyskytujú značné rozdiely. Taktiež pri niektorých krátkodobých biologických skúškach sa nedajú tieto analýzy vykonávať súčasne. Ak je pri týchto skúškach časový interval medzi prípravou a použitím stabilnej látky iba niekoľko minút, nie je potrebné stanoviť stabilitu testovanej látky. Z tohto hľadiska je dôležité, aby analytické požiadavky boli špecifikované a schválené v pláne štúdie a jasne uvedené v záverečnej správe.

(POZNÁMKA 4): Údaje, vzťahujúce sa k bodom II.6.2.4. a II.6.2.5. k výrazu "charakterizácia" testovaných a referenčných látok v Zásadách SLP (viď vyššie) sa nemusia vyskytovať v prípade fyzikálno-chemických štúdií.

II.7. ŠTANDARDNÉ PRACOVNÉ POSTUPY

(POZNÁMKA): Príklady uvedené v sekcii II.7.4.4. o "Zrevidovaných Zásadách SLP (testovací systém) sa hlavne vzťahujú na biologické testovacie systémy a nemusia byť preto relevantné v kontexte fyzikálno-chemických štúdií. Je v kompetencii (zodpovednosti) vedenia testovacieho zariadenia, aby zabezpečilo príslušné štandardné pracovné postupy pre štúdie, vykonávané v tomto zariadení.

II.8. VYKONANIE ŠTÚDIE

II.8.1. Plán štúdie

II.8.1.1. Pred začiatkom štúdie musí byť pre každú štúdiu písomne vypracovaný plán. Plán štúdie musí byť schválený riadiacim pracovníkom štúdie, musí obsahovať jeho podpis a dátum schválenia. Tento plán musí byť v súlade so Zásadami SLP overený pracovníkom zabezpečenia kvality (ako to bolo už vyššie špecifikované v sekcii II.2.2.1. b). Plán štúdie musí byť schválený aj vedením testovacieho zariadenia a v prípade, ak to vyžadujú národné predpisy alebo legislatívne nariadenia krajiny, v ktorej sa štúdia vykonáva, aj sponzorom.

II.8.1.3. V prípade krátkodobých štúdií môže byť použitý všeobecný (hlavný) plán štúdie, ku ktorému sú ako dodatok priložené prípadné špecifiká štúdie.

(POZNÁMKA): Ak sa uskutočňuje určitá krátkodobá štúdia alebo séria takýchto štúdií v laboratóriu opakovane, je vhodné pripraviť jednotný všeobecný plán štúdie, obsahujúci väčšinu základných informácií. Tento plán by bol vopred schválený vedením testovacieho zariadenia, vedúcim (-imi) štúdie (-í) a útvaram zabezpečenia kvality.

Doplňky k takýmto plánom, špecifické pre jednotlivé štúdie (t. j. obsahujúce detaily o testovanej látke, dátum počiatku štúdie) sú potom vydávané ako doplnkový dokument, vyžadujúci iba dátum a podpis určeného vedúceho štúdie. Kombinovaný dokument - všeobecný plán štúdie a doplnok, špecifický pre štúdiu - tvoria spolu plán štúdie. Je dôležité, aby tieto doplnky boli postúpené promptne vedeniu zariadenia a pracovníkom zabezpečujúcim kvalitu.

II.8.2. Obsah plánu štúdie

(POZNÁMKA): Obsah kompletného plánu štúdie (to znamená všeobecného plánu štúdie a doplnku, špecifického pre štúdiu) má byť spracovaný tak, ako je uvedené v Zásadách SLP OECD, s nasledujúcimi výnimkami:

Plán štúdie musí okrem iného obsahovať predovšetkým tieto informácie:

II.8.2.1. *Identifikácia štúdie, testovanej a referenčnej látky*

- a) Opisný názov;
- b) Vyhlásenie, uvádzajúce charakter a účel štúdie;

(POZNÁMKA): Vyhlásenie nie je potrebné, ak sú tieto informácie už uvedené v opisnom názve.

- c) Identifikácia testovanej látky pomocou kódu alebo názvu (IUPAC, CAS No., biologické parametre a pod.)
- d) Použitá referenčná látka.

II.8.2.5. *Ďalšie vhodné informácie*

- a) Zdôvodnenie voľby *testovacieho* systému
- b) Charakterizácia *testovacieho* systému, ako napr. druh, kmeň, podkmeň, zdroj dodávok, číslo, váhové rozmedzie, pohlavie, vek a iné podstatné informácie;
- c) Metóda podávania a dôvod jej výberu;
- d) Úroveň dávok a/alebo koncentrácie (-í), frekvencia, trvanie podávania;

(POZNÁMKA): Body a - d netreba uvádzať pri fyzikálno-chemických štúdiách.

e) Podrobné informácie o navrhovanom experimente, vrátane popisu chronologického postupu štúdie, všetkých metód, materiálov a podmienok, typu a frekvencie analýz, meraní, pozorovaní a skúšok, ktoré majú byť prevedené, taktiež aj použitých štatistických metód.

(POZNÁMKA): Tieto informácie je možné uviesť v stručnej, súhrnnej forme, prípadne s odkazom na príslušné ŠPP alebo Skúšobné smernice.

II.9. SPRÁVA O VÝSLEDKOVÝCH ŠTÚDIÁCH

II.9.1. Všeobecné ustanovenia

II.9.1.1. Pre každú štúdiu musí byť vypracovaná záverečná správa. V prípade krátkodobých štúdií sa môže pripraviť štandardizovaná záverečná správa, ktorú dopĺňa špecifický dodatok pre štúdiu.

(POZNÁMKA): Ak sa krátkodobé štúdie pripravujú podľa všeobecných plánov štúdií, je možné vydať "štandardizované záverečné správy". Tieto správy obsahujú väčšinu všeobecných informácií a sú vopred schválené vedením testovacieho zariadenia a vedúcim štúdie. Doplnky k takýmto správam, špecifické pre jednotlivé štúdie (tj. obsahujúce detaily o testovanej látke a získaných numerických výsledkoch) sú potom vydávané ako doplnkový dokument, vyžadujúci iba dátum a podpis určeného vedúceho štúdie. V prípade, ak je plán štúdie zrevidovaný alebo opravovaný ešte pred uskutočnením štúdie alebo počas jej priebehu, je nevyhnutné zaznamenať tieto zmeny do "štandardizovanej záverečnej správy".

II.9.2. Obsah záverečnej správy

(POZNÁMKA): Obsah úplnej záverečnej správy (t. j. "štandardizovanej záverečnej správy", pri štúdiu sa jedná o špecifický doplnok) musí byť v súlade s požiadavkami Zásad SLP OECD. Povolené sú nasledujúce výnimky:

Záverečná správa musí prinajmenšom obsahovať tieto informácie:

II.9.2.1. Identifikácia štúdie, testovanej a referenčnej látky:

- a) Opisný názov;
- b) Identifikácia testovanej látky kódom alebo názvom (IUPAC, CAS number, biologické parametre a pod.);
- c) Identifikácia referenčnej látky chemickým názvom;
- d) Charakterizácia testovanej látky vrátane čistoty, stability a homogenity.

(POZNÁMKA): Tieto údaje nemusia byť relevantné v prípade, ak je cieľom štúdie stanovenie týchto dát.

II.9.2.4. Vyhlásenie

Vyhlásenie o zabezpečení kvality by malo obsahovať vymenované typy inšpekcií, osvedčujúce dátumy prevedenia inšpekcií a dátumy ohlásenia všetkých nálezov vedeniu testovacieho zariadenia, vedúcemu štúdie a vedúcemu výskumu. Toto vyhlásenie by malo potvrdzovať, že záverečná správa odráža prvotné údaje.

(POZNÁMKA): Toto vyhlásenie sa netýka použitia spôsobu vykonania inšpekcie. V prehlásení o zabezpečení kvality musí byť uvedené, že záverečná správa bola auditovaná. (Vid' tiež poznámku k bodu "Zodpovednosti pracovníkov zabezpečenia kvality, II.2.2.1. f)).

III. ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

MSA G073 – 99 schválené dňa 29. februára 2000

Tieto MSA nadobúdajú účinnosť od 1. apríla 2000.
