

Pripravovaný guideline
Manažment,
charakterizácia a použitie
testovaných látok

Ing. Kvetoslava Forišeková

31.5.2016

SNAS Bratislava

TABLE OF CONTENTS

1. Preface	5
2. Purpose	5
3. Definitions of terms	5
4. Transportation and receipt	5
5. Management, handling and storage	6
6. Characterisation of test item	6
7. Characterisation of formulated test item	8
8. Disposal and archiving	9
9. References	9

3. Definícia pojmov / Definitions of terms

Testovaná látka je definovaná ako látka, ktorá je predmetom SLP štúdie.

Môžu to byť prírodné alebo synteticky pripravené chemické látky, biologické látky a zdravotnícke pomôcky.

"test chemical" v novších OECD Test Guidelines¹.

¹ In June 2013, OECD's Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology.

Teda môžeme sa stretnúť aj s pojmami

"test item", "test compound", "test substance"

The intention of this proposal is not to provide a new definition of the term “chemical(s)”, but rather to be consistent with the UN definition of it when applicable, i.e. in Test Guidelines that make reference to the UN GHS for Classification and Labelling where “chemical” means “substance and mixture”.

3. Definitions of terms

- *Šarža*
- *Nosič / Vehikulum*
- *Formulácia (test. látka + nosič)*

4. Transport a príjem

Testovacie pracoviská / miesta **musia mať vypracované písomné postupy**, ktoré opíšu, ako budú testované látky prijímané, skladované a odoberané

4. Transport a príjem

- Verifikácia integrity a identity pri príjme a potvrdenie, že látka vyhovuje pre dané účely (certifikát o analýze).
- Po doručení zhodnotenie stavu obalu, dodržania podmienok pri preprave.
- **Záznamy o kontrole!**

4. Transport a príjem

- **Dĺžka trvania transportu a environmentálne podmienky, ak ide o teplotne senzitívne látky**
- **Dokumentované postupy monitorovania podmienok, ktorým môže byť látka vystavená počas transportu. (použite dataloggerov, max/min teplomer alebo vizuálna kontrola množstva suchého ľadu pri doručení.**
- **Záznamy o kontrole**

4. Transport a príjem

Identita testovanej látky **musí byť skontrolovaná pri príjme** – kontrola či označenie na obale zodpovedá označeniu na vnútornom obale, v ktorom je látka, údaju na certifikáte o analýze, príp. v iných dokumentoch.

Kontrola fyzikálnych parametrov – podľa certifikátu – farba, konzistencia...

Záznamy o kontrole – súčasť zložky štúdie.

4. Transport a príjem

Od doby príjmu testovanej látky musí byť k dispozícii **vysledovateľnosť záznamov** a všetky musia byť **doložené a uchovávané v zložke štúdie** (chain of custody records).

5. Riadenie, manipulácia a skladovanie / Management, handling and storage

Jednoznačná zodpovednosť vedúceho štúdie:

- Za hodnotenie integrity test. látky, ktorá bude použitá v štúdiu
- Za to, že spĺňa požiadavky opísané v pláne štúdie
- Že je to tá látka, ktorá bola plánovaná a že vyhovuje pre zamýšľaný účel.

5. Riadenie, manipulácia a skladovanie

ÚZK musí mať v pláne svojich inšpekcií/auditov hodnotenie systému, ktorý sa používa na potvrdenie toho, že látka vyhovuje pre daný účel.

5. Riadenie, manipulácia a skladovanie

Dátum a čas, keď bola látka dodaná a následne prenesená do priestorov skladovania, **musí byť zaznamenaný**.

V prípade, že sa látka musí skladovať v chladničke alebo mrazničke, **identita chladničky/mrazničky musí byť zaznamenaná a uchovávaná**, aby bola zabezpečená **vysledovateľnosť**.

5. Riadenie, manipulácia a skladovanie

Niektoré látky vyžadujú špeciálne zaobchádzanie a skladovanie (fyzikálne/chemické/biologické vlastnosti); napr. svetlocitlivá, hygroskopická, vyžaduje zmrazenie, chladenie.

V takých prípadoch **MUSÍ byť zaznamenaný čas, kedy bola doručená a kedy umiestnená do vyhovujúcich podmienok** pre zabezpečenie jej integrity pred použitím.

5. Riadenie, manipulácia a skladovanie

Záznamy o množstve prijatej látky a množstve použitej v priebehu SLP štúdie musia byť uchovávané.

Zodpovednosť za zabezpečenie zaznamenávania a uchovávaní týchto údajov má manažment pracoviska, ktorý definuje, kto bude za ne priamo zodpovedný.

5. Riadenie, manipulácia a skladovanie

Nádoba, kde sa látka skladuje, musí byť **jednoznačne označená** (názov, číslo šarže, doba exspirácie, špecifické podmienky skladovania..)

Ak je testovaná látka v malých nádobkách, ktoré je ťažko alebo nemožné takto označiť, treba ich označiť **jedinečným číslom alebo identifikátorom s nadväznosťou na podrobnejšie údaje** v papierovej alebo elektronickej podobe.

6. Charakterizácia testovanej látky

SLP štúdie – kľúčová úloha pri registrácii nových látok (vplyv novej látky na zdravotnú a environmentálnu bezpečnosť).

Preto musí byť vždy poskytnutá detailná informácia o identite a kvalite testovanej látky, ako aj potvrdenie, že daná látka vyhovuje pre zamýšľaný účel.

6. Charakterizácia testovanej látky

Postupy, používané na potvrdenie identity testovanej látky (vrátane identity, čísla šarže, čistoty, zloženia, koncentrácie a i.) **musia byť dokumentované a ÚZK ich musí pravidelne kontrolovať**. Obvykle je dodávaný **certifikát o analýze**, v prípade, že nie je, **musia byť vypracované a dokumentované alternatívne postupy** (lab. analýzy, žiadosť na objednávateľa zabezpečiť analýzu) na verifikáciu identity.

Záznamy musia byť uchovávané v zložke štúdie.

Zodpovednosť za vypracovanie postupov, vykonávanie a uchovávanie – manažment pracoviska.

6. Charakterizácia testovanej látky

Je neprípustné začať pracovať na akejkol'vek SLP štúdiu v prípade, že nie sú dostupné informácie o identite a vlastnostiach testovanej látky, takže sa nedá potvrdiť, že látka vyhovuje pre daný účel !!!

6. Charakterizácia testovanej látky

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

6. Charakterizácia testovanej látky

Ak je testovaná látka biologického pôvodu (protilátka, peptid, enzým, atď.), súčasťou charakterizácie musí byť **stanovenie biologickej aktivity**.

Pokiaľ nebude poskytnutá žiadna informácia o biologickej aktivite testovanej látky, **musí byť v záverečnej správe jasne opísaný dôvod**, prečo možno túto látku pokladať za vyhovujúcu pre daný účel.

6. Charakterizácia testovanej látky

Pre zdravotnícke pomôcky musia byť pred testovaním k dispozícii:

- Stav sterilizácie
- Dátum výroby (ak nie je známa stabilita)
- Skladovacie podmienky

Zvláštna pozornosť musí byť venovaná sterilnosti v prípade, že látka je aplikovaná na zvieracie alebo kultivované bunky.

Záznamy o kontrole – súčasť zložky štúdie.

6. Charakterizácia testovanej látky

Pokiaľ je testovaná látka len časťou zdravotníckej pomôcky, musí byť kompletná zdravotnícka pomôcka podrobne opísaná ako v pláne štúdie, tak aj v správe zo štúdie (najlepšie priložiť aj fotografiu, z ktorej je zrejmé celá konfigurácia pomôcky).

6. Charakterizácia testovanej látky

Dodávateľ testovanej látky **musí poskytnúť** testovaciemu pracovisku **informáciu o dátume expirácie.**

Je potrebné **rozlišovať dátumy expirácie**, ktoré sú **založené na údajoch o stabilite** a **dátumy retestovania**, ktoré stanovujú obdobie, po ktorom je **potrebné znovu testovať** testovanú alebo referenčnú látku, **aby sa potvrdilo, že látka má stále rovnaké vlastnosti a nedegraduje.**

6. Charakterizácia testovanej látky

Pokiaľ dodávateľ neposkytne dátum expirácie, ale uvedie dátum retestovania, je **vedúci štúdie zodpovedný za to**, aby vedel posúdiť, **či táto doba bola stanovená vhodne** a či bude mať dostatočné informácie na to, aby vedel deklarovat', že testovaná látka počas trvania štúdie vyhovovala požiadavkám.

6. Charakterizácia testovanej látky

Predlžovanie dátumu exspirácie je akceptovateľné iba v tom prípade, ak sú k dispozícii dostatočné údaje potvrdzujúce, že môže byť stanovený nový dátum exspirácie.

6. Charakterizácia testovanej látky

Charakterizáciu testovanej látky a hodnotenie stability môže robiť objednávateľ štúdie alebo testovacie pracovisko **(pred začatím štúdie !)**.

Pokiaľ charakterizáciu testovanej látky vykonal objednávateľ a jeho laboratóriá nemajú certifikát SLP, vedúci štúdie si musí byť istý, že charakterizácia bola vykonaná v nejakom inom systéme kvality, ktorý sa uznáva ako vhodný pre takéto stanovenia (ISO/IEC 17025, GMP).

6. Charakterizácia testovanej látky

Vo všetkých prípadoch musí byť v správe zo štúdie uvedená **identifikácia laboratória, kde bola vykonaná charakterizácia testovanej látky a aký systém kvality malo laboratórium zavedený.**

6. Charakterizácia testovanej látky

Látky neznámeho alebo premenlivého zloženia, komplexné reakčné produkty alebo biologický materiál /unknown or variable composition, complex reaction products or biological materials **(UVCBs)**/ sú látky, ktoré nemôžu byť dostatočne identifikované chemickým zložením, (počet zložiek je relatívne veľký a/alebo zloženie je sčasti neznáme a/alebo variabilita zloženia je relatívne veľká alebo ťažko predpovedateľná).

V takomto prípade sa musí zloženie definovať presným opisom výrobného postupu.

6. Charakterizácia testovanej látky

Pre štúdie farmaceutík platí, že testovaná látka môže byť charakterizovaná v laboratóriu, ktoré pracuje v systéme GMP a je pravidelne kontrolované národnou autoritou (ŠÚKL).

V takomto prípade, keď testovaná látka bola charakterizovaná v GMP laboratóriu, musí byť táto informácia uvedená vo Vyhlásení vedúceho štúdie o súlade štúdie so zásadami SLP.

6. Charakterizácia testovanej látky

Pokiaľ počas prípravy testovanej látky sa využívajú niektoré postupy separácie (centrifugácia, dekantácia, filtrácia, chromatografia, atď.), tieto kroky musia byť opodstatnené a **ich vplyv na zachovanie charakteristík testovanej látky musí byť zhodnotený a zdokumentovaný.**

Záznamy o kontrole – súčasť zložky štúdie.

7. Characterizácia of „formulated test item“

Pokiaľ sa testovaná látka podáva v nejakom nosiči, musí byť stanovená a zaznamenaná **homogenita, koncentrácia a stabilita testovanej látky v danom nosiči.**

Tieto dáta musia byť získané v laboratóriu, ktoré pracuje súlade so zásadami SLP!

Záznamy o kontrole – súčasť zložky štúdie.

7. Characterizácia of „formulated test item“

Pre **farmaceutické výrobky** môžu byť takéto údaje dodané aj **GMP laboratóriom**, ale **záznamy** o analýzach **musia byť doručené a uchovávané v SLP archíve**.

Ak boli údaje získané v laboratóriu, ktoré nemá certifikát SLP, musí byť táto informácia uvedená vo Vyhlásení vedúceho štúdie o súlade so zásadami SLP.

7. Characterizácia of „formulated test item“

V prípade, že **tá istá formulácia** testovanej látky bude **použitá vo viacerých SLP štúdiách**, nemusí byť takáto analýza vykonaná pred každou štúdiou, vhodnejšie je urobiť takúto **analýzu ako samostatnú SLP štúdiu** a k jednotlivým štúdiám ju do zložky prikladať.

7. Characterizácia of „formulated test item“

Takýto postup možno aplikovať aj na testované látky, ktoré sú **dodané už v nosiči priamo výrobcom** (pre-formulated) predtým, ako ich pošle testovaciemu pracovníku.

Očakáva sa však, že **stanovenie ich charakteristík** - „formulation studies“ **bude vykonané v SLP testovacím pracovníku** a to bez ohľadu na to, či budú súčasťou „hlavnej“ štúdie alebo ako samostatná štúdia na charakterizáciu.

7. Characterizácia of „formulated test item“

Pre zdravotnícke pomôcky dávkovanou formuláciou testovanej látky môže byť

- **celá zdravotnícka pomôcka,**
- **alebo extrakt zo zdravotníckej pomôcky za použitia vhodného rozpúšťadla a podmienok,**
- **alebo zmes s nosičom.**

7. Characterizácia of „formulated test item“

Pre **extrakty zo zdravotníckych pomôcok** sa obvykle **nevyžaduje** stanovenie homogenity, koncentrácie ani stability, avšak požaduje sa, aby bol extrakt aplikovaný do testovacieho systému **do 24 hod. po extrakcii**, pokiaľ stabilita extraktu nie je známa.

7. Characterizácia of „formulated test item“

Pre **krátkodobé štúdie** nie je vždy praktické zakaždým zisťovať informácie o homogenite, koncentrácii a stabilite pre používané formulácie (zmesi testovanej látky s nosičom).

V takýchto prípadoch musí byť v záverečnej správe deklarovaný **spôsob, akým sa zaistilo, že daná formulácia vyhovovala účelu**, pre ktorý bola použitá.

Okrem toho vo **Vyhlásení vedúceho štúdie o súlade so zásadami SLP** musí byť **opísané**, prečo nie sú k dispozícii údaje o konkrétnej formulácii a **aký to malo vplyv na validitu štúdie**.

8. Archivácia a likvidácia

Zásady SLP OECD **vyžadujú**, aby bola z každej šarže testovanej látky **uchovaná vzorka na analytické účely** (s výnimkou testovaných látok použitých v krátkodobých štúdiách).

8. Archivácia a likvidácia

Testovaná látka musí byť uchovávaná dovtedy, pokiaľ jej kvalita ešte umožňuje jej hodnotenie.

8. Archivácia a likvidácia

Likvidácia testovanej látky

- musí byť dokumentovaná a vykonaná podľa stanovených postupov
- a musí byť v súlade s národnými požiadavkami na likvidáciu chemických a biologických látok.

Zákon o odpadoch č. 223/2001 Z.z. v aktuálnom znení

9. References

- Budú doplnené pri konečnej verzii

Ďakujem za pozornosť / otázky ?