

PRIMJENA 3R PRISTUPA

U RADU S LABORATORIJSKIM ŽIVOTINJAMA

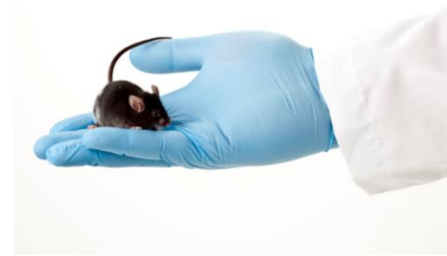
Zagreb, 22-23. listopada, 2015.

DOBRA LABORATORIJSKA PRAKSA – DLP (GLP)



mr.sc. Doroteja Kirhmajer-Vujčić, dipl.inž.kem.tehnol.

Što je DLP (GLP)?



U Principima OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) **DOBRA LABORATORIJSKA PRAKSA** se definira kao:

SISTEM KVALITETE KOJI SE BAVI ORGANIZACIJSKIM PROCESIMA I UVJETIMA POD KOJIMA SE NE-KLINIČKE STUDIJE NEŠKODLJIVOSTI MATERIJALA PO ZDRAVLJE I OKOLIŠ

- ✓ PLANIRAJU,
- ✓ PROVODE,
- ✓ NADZIRU,
- ✓ BILJEŽE,
- ✓ ARHIVIRAJU I
- ✓ O KOJIMA SE IZVJEŠTAVA.

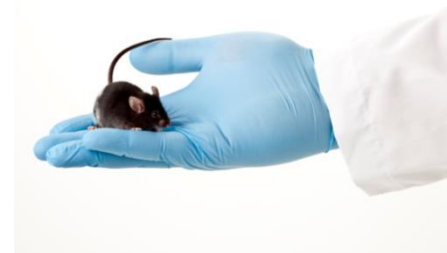
Područje primjene GLP



Ne-kliničke laboratorijske studije koje podupiru aplikaciju za istraživanje ili marketinšku dozvolu vrše se za slijedeće grupe proizvoda:

- ✓ hrana i aditivi boje
- ✓ lijekovi za humanu i životinjsku primjenu
- ✓ medicinska sredstva za humanu upotrebu
- ✓ biološki proizvodi
- ✓ elektronički proizvodi

Područje primjene GLP u Hrvatskoj



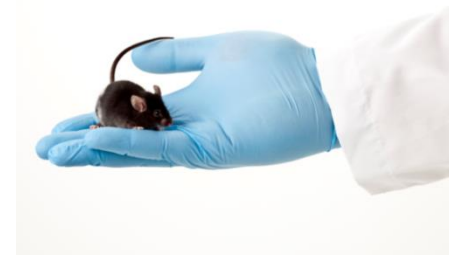
U Hrvatskoj je prihvaćen GLP standard, za ne-kliničke studije neškodljivosti za područje:

– **Ijekova za humanu i životinjsku primjenu**

(http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2012_07_73_1709.html)

Hrvatska NIJE članica OECD, pa ostala područja zasad nisu pokrivena.

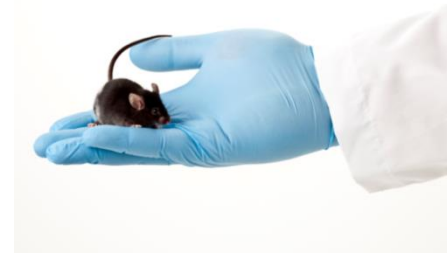
Područje primjene GLP



Grafički prikaz faza istraživanja nove molekule, koja ima namjeru postati lijek



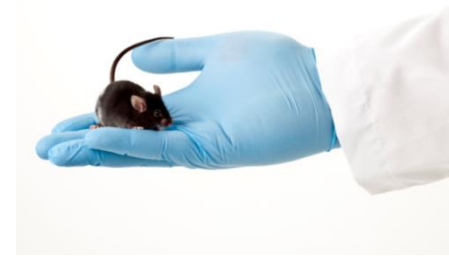
Zašto GLP ?



Formalni koncept prvo je postavljen 1970.g. u USA, zbog sumnje u validnost podataka iz pred-kliničke studije o neškodljivosti, koji su podneseni FDA u kontekstu prijave novog lijeka. Inspekcija studije u ispitnom postrojenju pokazala je da je studija neadekvatno planirana i nekompetentno obavljena, nije bila dovoljno dokumentirana sa metodama i analizama, čak je bilo prisutno i falsificiranje podataka:

- ✓ Životinje su se zamjenjivale jer nisu očekivano reagirale na spoj, bez da je dokumentirana ta činjenica ili
- ✓ Uzimanje hematoloških podataka o životinjama koje nisu bile vezane za studiju ili
- ✓ Odbacivanje opažanja nekropsije zbog bezveznog razloga itd. itd.

Zašto GLP ?

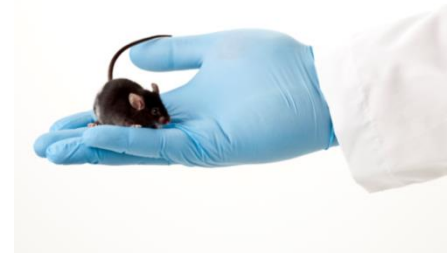


Na polju kemikalija i pesticida US Environmental Protection Agency (EPA) naišla je na slične probleme kvalitete studija i izradila vlastitu GLP regulativu 1979 i 1980 u dva dijela zakona, objavljenih 1983 kao

40 CFR 160 i 40 CFR 792

što odražava različitu zakonsku bazu propisa

Zašto GLP ?



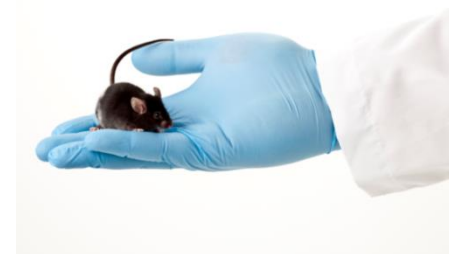
Na internacionalnoj razini, OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) zbog toga da se izbjegnu barijere u trgovini materijalima, da bi se promoviralo međusobno prihvaćanje podataka ispitivanja ne-kliničkih studija i da se izbjegne nepotrebno dupliciranje eksperimenata donosi

1981. “Odluka koja se tiče međusobnog prihvaćanja podataka u procjeni materijala” u kojoj su sadržani principi GLP

1997. Revizija dokumenta – prihvaćen aneks “Odluci” iz 1981. sa objašnjenjima i interpretacijom principa GLP

([http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=en))

Zašto GLP ?



Europa je OECD Principe “pretočila” u svoje dokumente.

U preambuli Direktive 87/18 EEC stoji da GLP kako ga definira OECD:

- * Ograničava **rasipanje** resursa
- * Osigurava rezultatima **visoku kvalitetu**
- * Osigurava **usporedivost** rezultata
- * Promovira **međusobno prepoznavanje** rezultata

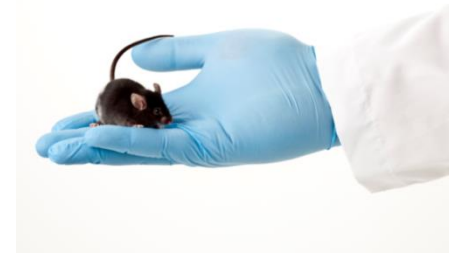
Zašto GLP ?



OECD GLP Principi

- * Prihvaćeni su od 30 najvećih industrijskih zemalja (sve zemlje Eu, USA i Japan) koje su članice OECD.
- * Sve države prihvaćaju validnost studija provedenih u skladu sa OECD GLP Principima
- * Taj sporazum je poznat kao MAD (= Mutual Acceptance of Data)

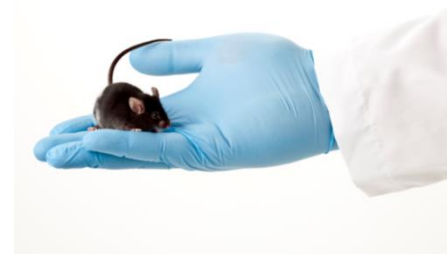
Zašto GLP ?



GLP principi

- Svrha nije da se procijeni stvarna znanstvena vrijednost studije
- GLP principi predstavljaju set organizacijskih zahtjeva, gdje se od znanstvenika traži da implementiraju jasnu organizacijsku strukturu tako da podaci iz studije budu pouzdaniji

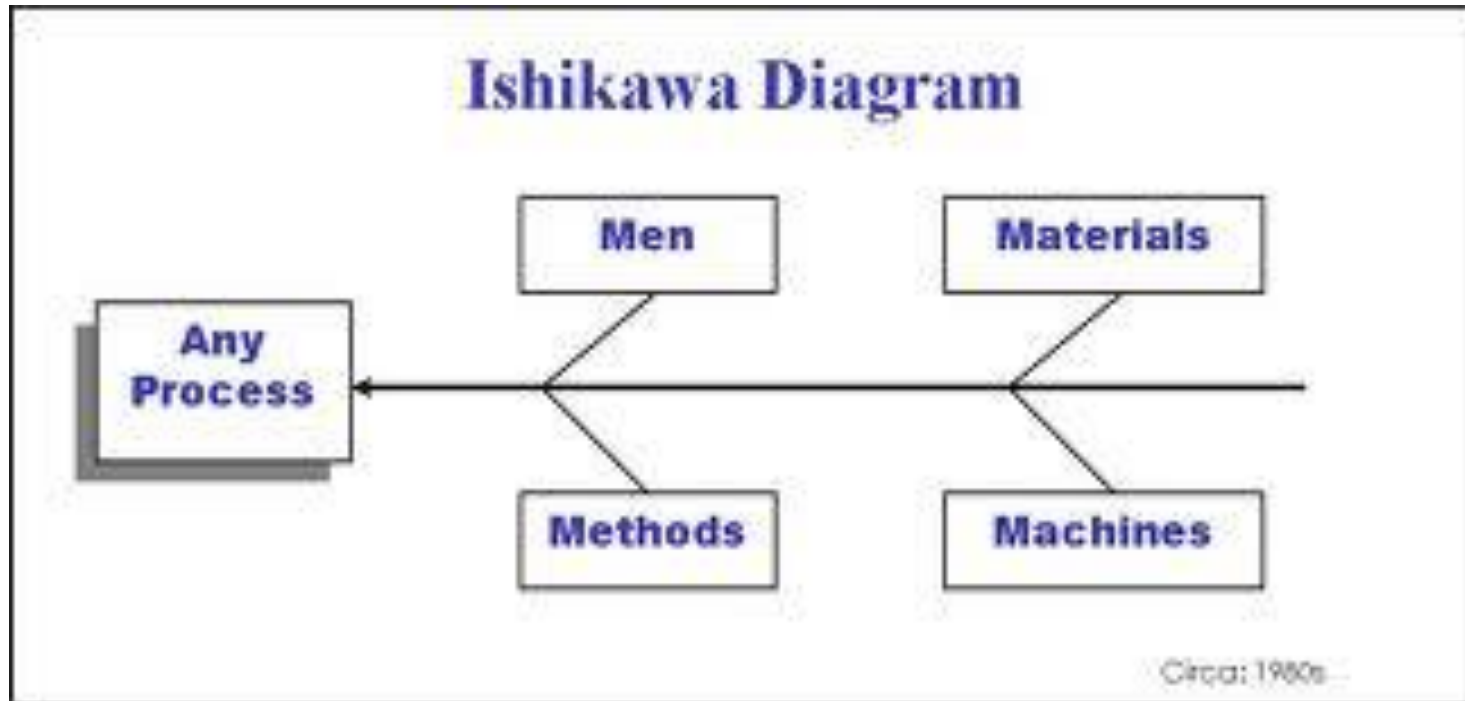
Zašto GLP ?



GLP = praksa da se osigura dobra STUDIJA

GMP= praksa da se osigura dobar PROIZVOD

Ishikawa diagram – 4 M prinsip



5 osnovnih elemenata u GLP standardu



1. RESURSI (organizacija i osoblje, postrojenje i oprema)
2. PRAVILA (Smjernice, Protokoli/ Planovi studije, Pisane standardne operative procedure)
3. KARAKTERIZACIJA (Ispitnih stavki, Identifikacija, Kvaliteta ispitnih sistema)
4. DOKUMENTACIJA (Sirovi podaci, Završni izvještaj, Arhiva)
5. OSIGURANJE KVALITETE (Auditi/ Inspekcije, Trening, Savjeti)

5 osnovnih elemenata u GLP standardu



1. RESURSI (organizacija i osoblje, postrojenje i oprema)

2. PRAVILA (Smjernice, Protokoli/ Planovi studije, Pisane standardne operativne procedure)

3. KARAKTERIZACIJA (Ispitnih stavki, Identifikacija, Kvaliteta ispitnih sistema)

4. DOKUMENTACIJA (Sirovi podaci, Završni izvještaj, Arhiva)

5. OSIGURANJE KVALITETE (Auditi/ Inspekcije, Trening, Savjeti)

Osnovni elementi GLP – RESURSI



ORGANIZACIJA I OSOBLJE

Sponzor – osoba koja inicira i podržava ne-kliničku studiju, osiguravajući financijske ili druge resurse

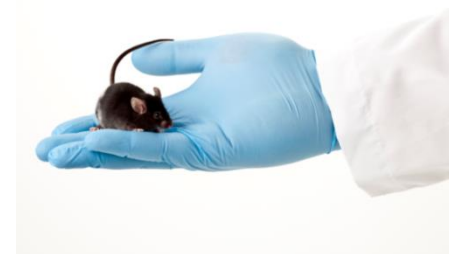
Menadžment – organizacijska shema, jasno određene odgovornosti

Direktor studije

Osiguranje kvalitete

Arhivar

Osnovni elementi GLP – RESURSI



POSTROJENJE I OPREMA

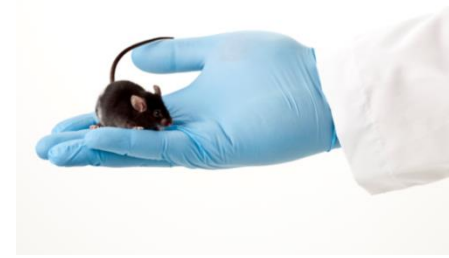
- Odvojene operacije po laboratorijima
- Briga o životinjama
- Odgovarajuća oprema za provođenje testova, dobro održavana i umjerena
- Reagensi
- Skladištenje

5 osnovnih elemenata u GLP standardu



1. RESURSI (organizacija i osoblje, postrojenje i oprema)
- 2. PRAVILA (Smjernice, Protokoli/ Planovi studije, Pisane standardne operative procedure)**
3. KARAKTERIZACIJA (Ispitnih stavki, Identifikacija, Kvaliteta ispitnih sistema)
4. DOKUMENTACIJA (Sirovi podaci, Završni izvještaj, Arhiva)
5. OSIGURANJE KVALITETE (Auditi/ Inspekcije, Trening, Savjeti)

Osnovni elementi GLP – PRAVILA



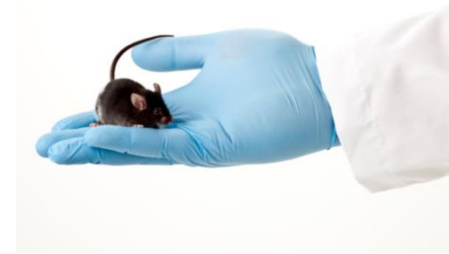
▶ SMJERNICE

- ustanovljene od strane svjetski poznatih znanstvenih eksperata
- definiraju ŠTO sve treba biti uključeno u studiju

OECD je objavio veliki broj smjernica za razne studije, od toksikoloških do fizikalno kemijskih analiza.

Studije se ne moraju voditi prema tim smjernicama, ali kad se vode, mora se u protokolu na njih referencirati.

Osnovni elementi GLP – PRAVILA



▶ PROTOKOLI/ PLANI STUDIJE

- sadrže opise svih glavnih aktivnosti u studiji
- jednoznačno identificirani svi elementi studije
- mogu slijediti smjernice ili vlastiti DOE
- datirani i odobreni su od strane direktora studije
- pružaju informaciju o ukupnom rasporedu aktivnosti
= MASTER PLAN

Osnovni elementi GLP – PRAVILA



- ▶ STANDARDNE OPERATIVNE PROCEDURE (SOP)
 - pisane detaljne instrukcije
 - pokrivaju sve laboratorijske aktivnosti
 - osiguravaju precizno opise TKO čini ŠTO, KADA, GDJE i KAKO

Osnovni elementi GLP – PRAVILA

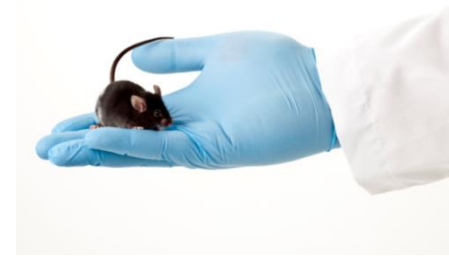


- ▶ STANDARDNE OPERATIVNE PROCEDURE (SOP)

Upotreba standarda (npr SOP) kao osloboditelja od problema koji su već riješeni delegirajući ih na područje rutine, da bi se oslobodila kreativna snaga za one probleme koji su ostali neriješeni.

W.E. Deming

Osnovni elementi GLP – PRAVILA



▶ STANDARDNE OPERATIVNE PROCEDURE

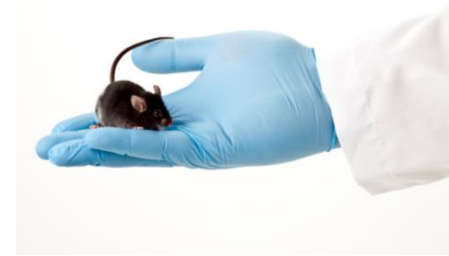
- pokrivaju sve aktivnosti i dostupne su svim uposlenima
- čitljive su, jasne, precizne i praktične
- odobrene od menadžmenta, pregledane od OK
- osigurava se trening svih uposlenih za rad prema SOP
- potpuno su razumljive i po njima se radi
- listu važećih procedura nadzire OK (starije verzije se arhiviraju)
- mijenjaju se prema formalnoj kontroli promjene

5 osnovnih elemenata u GLP standardu



1. RESURSI (organizacija i osoblje, postrojenje i oprema)
2. PRAVILA (Smjernice, Protokoli/ Planovi studije, Pisane standardne operativne procedure)
- 3. KARAKTERIZACIJA (Ispitnih stavki, Identifikacija, Kvaliteta ispitnih sistema)**
4. DOKUMENTACIJA (Sirovi podaci, Završni izvještaj, Arhiva)
5. OSIGURANJE KVALITETE (Auditi/ Inspekcije, Trening, Savjeti)

Osnovni elementi GLP – KARAKTERIZACIJA



▶ ISPITNA STAVKA

- aktivni sastojak (karakterizacija bitna da se osigura da neće biti problema s kvalitetom, promjene u proizvodnji mogu voditi do fizikalno– kemijskih varijacija, što pak može utjecati na bio–raspoloživost)
- priprava forme za doziranje
- kemijska analiza

Osnovni elementi GLP – KARAKTERIZACIJA



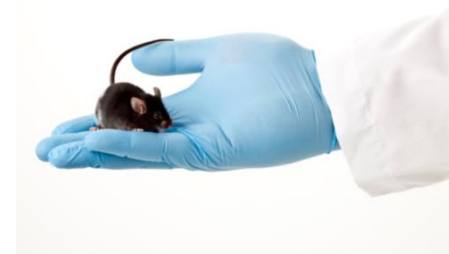
▶ ISPITNI SISTEMI

- životinje
- bakterije
- stanice
- organi
- biljke

ili također može biti

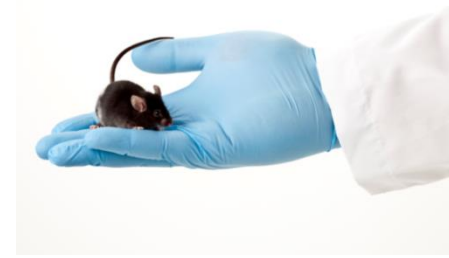
- analitička oprema

5 osnovnih elemenata u GLP standardu



1. **RESURSI** (organizacija i osoblje, postrojenje i oprema)
2. **PRAVILA** (Smjernice, Protokoli/ Planovi studije, Pisane standardne operativne procedure)
3. **KARAKTERIZACIJA** (Ispitnih stavki, Identifikacija, Kvaliteta ispitnih sistema)
4. **DOKUMENTACIJA** (Sirovi podaci, Završni izvještaj, Arhiva)
5. **OSIGURANJE KVALITETE** (Auditi/ Inspekcije, Trening, Savjeti)

Osnovni elementi GLP – DOKUMENTACIJA



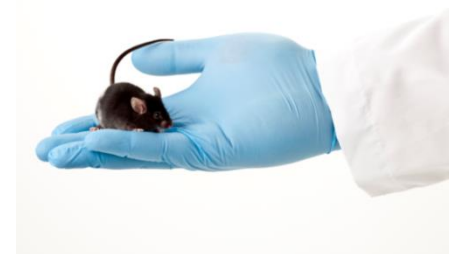
▶ SIROVI PODACI

– su originalni zapisi (prvi, nastali na mjestu izvođenja) i potrebni su za rekonstrukciju studije . Nepotpuni ili izgubljeni zapisi mogu dovesti do odbijanja vrijednosti studije od strane regulatornih tijela.

Potrebno je sakupljati podatke na pripremljenim formularima, koji indiciraju :

- ŠTO je napravljeno
- KAKO je to napravljeno
- KADA je to napravljeno i
- TKO je sakupio podatke

Osnovni elementi GLP – DOKUMENTACIJA



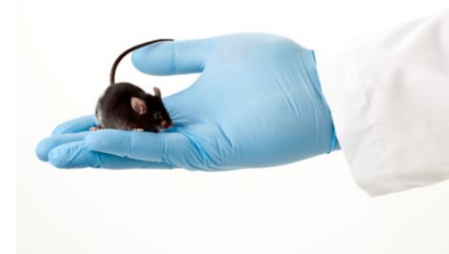
Podaci se trebaju zapisivati :

- direktno / nikako ne prepisivati sa nekih papirića ili tekice
- u momentu kada nastaju
- točno
- čitljivo

Onda ih treba

- potpisati i datirati
- korekcije raditi tako da se precrta originalni podatak, i uz njega navede novi podatak i objasni zašto je korekcija napravljena

Osnovni elementi GLP – DOKUMENTACIJA

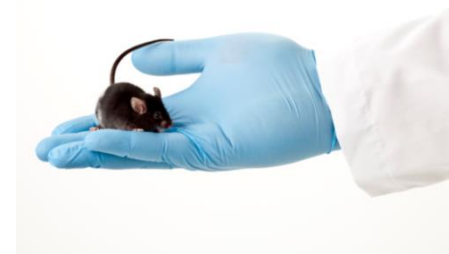


ZAVRŠNI IZVJEŠTAJ

Sadržaj

- Ime i adresa ispitnog postrojenja
- Datumi studije (početak i kraj)
- Ime direktora studije
- Ciljevi studije
- Detalji ispitnog stavka
- Detalji ispitnog sistema
- Detalji o dozama– načinu primjene, trajanju
- Rezultati/ statistika
- Diskusija
- Reference
- Izjava direktora studije o udovoljavanju GLP
- Datirani potpisi na izvještajima znanstvenika
- Izjava Osiguranja kvalitete

Osnovni elementi GLP – DOKUMENTACIJA



▶ ARHIVA

- dugoročno sigurno skladište, zaštićeno od vatre, poplave i vandalizma, podaci su brzo dostupni
- sadrži sve originalne stručne podatke, osnovne dokumente i izvještaje itd. Podaci se mogu pregledavati, fotokopirati na tom mjestu
- krajnja točka za regulirani posao

5 osnovnih elemenata u GLP standardu



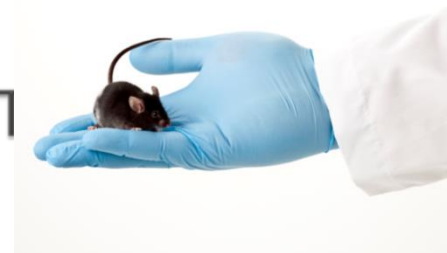
1. RESURSI (organizacija i osoblje, postrojenje i oprema)
2. PRAVILA (Smjernice, Protokoli/ Planovi studije, Pisane standardne operativne procedure)
3. KARAKTERIZACIJA (Ispitnih stavki, Identifikacija, Kvaliteta ispitnih sistema)
4. DOKUMENTACIJA (Sirovi podaci, Završni izvještaj, Arhiva)
- 5. OSIGURANJE KVALITETE (Auditi/ Inspekcije, Trening, Savjeti)**

Osnovni elementi GLP – OSIGURANJE KVALITET



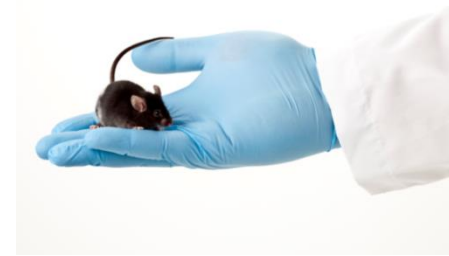
- ▶ Ispitno postrojenje mora imati **jedinicu Osiguranja kvalitete**, koja je **odgovorna za nadzor svake studije** da bi se osiguralo menadžmentu da je postrojenje, oprema, osoblje, metode, praksa, zapisi i kontrole u skladu sa regulativom, da su SOP u skladu sa GLP, da su radne procedure u skladu sa SOP, da su o svim devijacijama obaviješteni direktor studije i menadžment
- ▶ Za svaku studiju jedinica Osiguranja kvalitete mora biti **potpuno odvojena i neovisna** o osoblju uključenom u upravljanje i vođenje studije

Osnovni elementi GLP – OSIGURANJE KVALITETE



- ▶ Odgovornosti jedinice Osiguranja kvalitete
 - čuva kopije MASTER plana studije
 - čuva kopije svih protokola
 - provodi inspekcije svake studije u određenim intervalima
 - čuva potpisane zapise o svakoj inspekciji (datum inspekcije, studija koja je inspicirana, faza studije, osobu koja je provela inspekciju, nalaze, preporuke)

Osnovni elementi GLP – OSIGURANJE KVALITETE

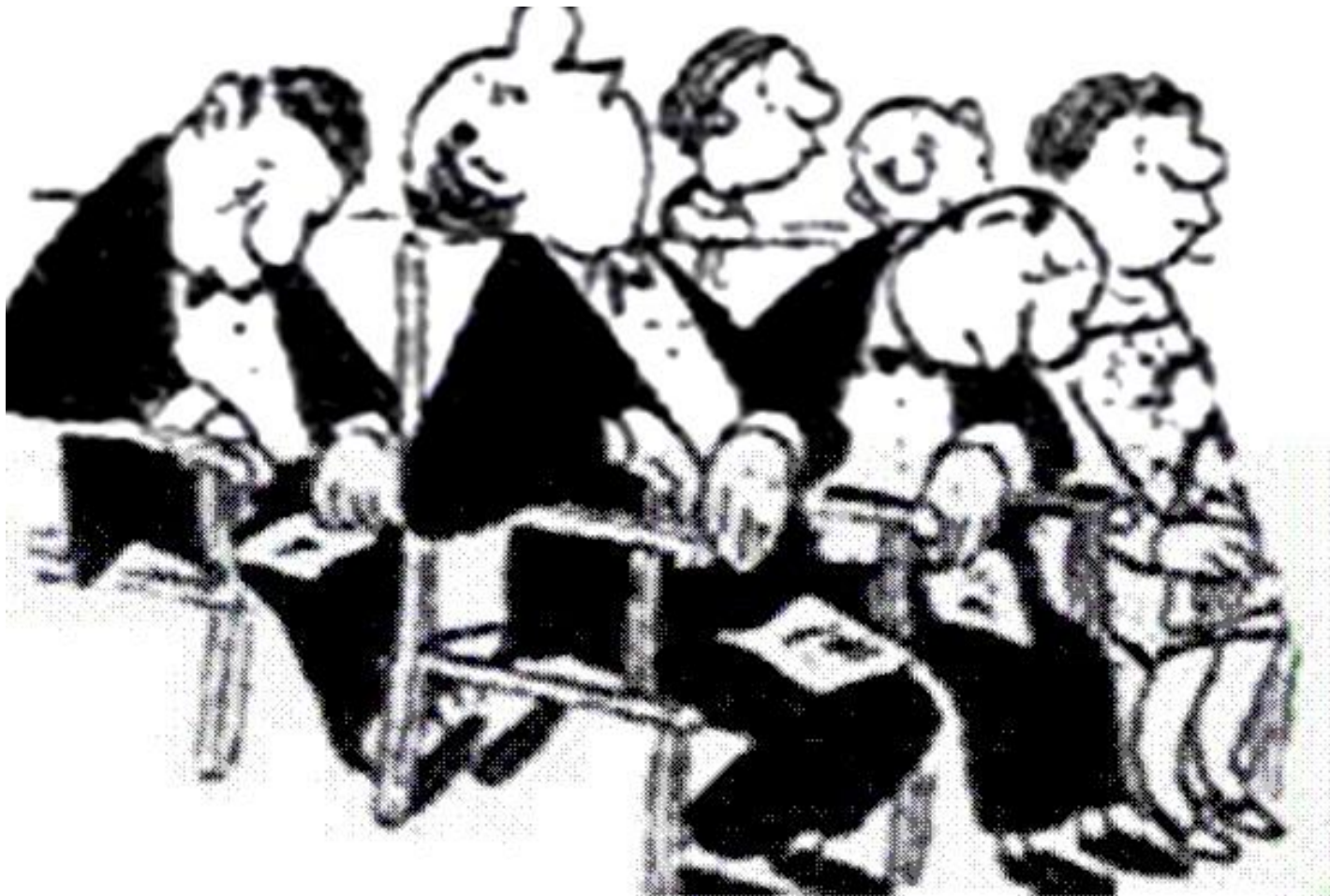


- ▶ Sveobuhvatna odgovornost jedinice za Osiguranje kvalitete

Za tri elementa je jedinica osiguranja kvalitete odgovorna za verificiranje:

- 1) da je studija vođena u skladu sa protokolom
- 2) da je studija vođena u skladu sa relevantnim SOPs
- 3) da je studija vođena u skladu sa Pravilima GLP

Hvala na pažnji!





PRISTUP ZNANSTVENIKA:

Ali, većina od ovoga nije primjenjljiva za nas, zar ne??

- „ Naš proizvod je različit....”
- „ Naš proizvod je previše kompleksan...”
- „ Mi već sve znamo o našem proizvodu.....”
- „ Mi već znamo da je naš proces pouzdan...”
- „ Uvjereni smo da će te metode funkcionirati....”
- „ To tehnički nije moguće.....”
- „ To će biti preteško...”
- „ Vjerujte nam, mi smo znanstvenici.....”
- „ Zašto treba auditirati podatke? Oni su objavljeni....”
- „ Vlasnik poduzeća/Uprava nam neće dopustiti....”