

Fyzikální obraz světa aneb Redukcionismus jako metoda

JIRÍ LANGER

Ústav teoretické fyziky, MFF UK, V Holešovičkách 2, 180 00 Praha 8,
tel.: 212 92 502, email: langer@mbox.troja.mff.cuni.cz

Kvantová fyzika dovede velmi dobře vysvětlit chemické vlastnosti látek a hranice mezi fyzikou a chemií má tak spíše charakter praktický než principiální. Molekulární biologie rozmazala hranici mezi vědami o životě a chemií a tím potažmo i fyzikou.

“Redukcionistická” představa, že zákony složitých struktur mohou být v principu hierarchicky vybudovány z několika jednoduchých základních zákonů má své nadšené stoupence i odpůrce.

Nechceme zde rozebírat filosofické aspekty problému, jen naznačíme, jakých úspěchů dosáhla redukcionistická metoda při budování současného fyzikálního obrazu světa a poukázat na omezení praktické realizace redukcionistického programu v jeho celé šíři.

Snahou fyziky od jejího zrodu je budovat teorie, které vysvětlí co největší množství empirických dat z co nejmenšího počtu základních předpokladů. Klasickým příkladem takové unifikační snahy je vývoj elektromagnetismu. Elektrické a magnetické jevy byly známy od pradávna, není však mezi nimi patrná souvislost. Teprve na počátku minulého století se ukázalo, že pohybující se elektrické náboje vytvářejí magnetické pole a o něco později se objevilo, že proměnné magnetické pole budí pole elektrické. J.C. Maxwell vytvořil sjednocenou teorii elektrických jevů, která navíc vedla k předpovědi elektromagnetických vln.

Na konci tisíciletí se podařilo vytvořit víceméně konsistentní fyzikální obraz světa, v jehož základě stojí standardní model elementárních částic, ze kterých jsou hierarchickým způsobem budovány složitější struktury. Fyzika umí dát ucelený vývojový obraz vesmíru jako celku, ve kterém jsou vlastnosti vesmíru na největších měřítcích podivuhodným způsobem propojeny s fyzikou elementárních částic. Mnoho fyziků je optimistických, co se týče brzkého nalezení „finální“ teorie.

Druhou stránkou věci ovšem je, že praktické budování teorie složitých struktur ze základních zákonů naráží na obrovské technické potíže, tak velké, že i řada fyziků použije pro tato omezení označení „principiální“.

Inspekce správné laboratorní praxe

JIRÍ LIŠKA

CEPHA s.r.o., Komenského 19, 317 06 Plzeň

Pravomoci a povinnosti Státního ústavu pro kontrolu léčiv vyplývající z právních předpisů

Úloha Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen SÚKL) vyplývá ze dvou základních myšlenek:

- 1) SÚKL je oprávněn vydávat certifikáty provozovatelům provádějícím laboratorní zkoušky v rámci předklinického hodnocení humánních léčiv, kterými osvědčuje splnění podmínek správné laboratorní praxe^{1,2}.

- 4) Pokud provozovatelé při provádění laboratorních zkoušek v rámci předklinického hodnocení postupují podle „Zásad správné laboratorní praxe“ platných pro země OECD³, pak se má za to, že postupují v souladu se zajišťováním správné laboratorní praxe (dále jen SLP)

Úkoly a cíle kontrolní činnosti

Hlavním principem legislativy členských zemí OECD je, aby hodnocení chemických látek (včetně léčiv) bylo založeno na údajích zkoušek o dostatečné kvalitě, správnosti a reprodukovatelnosti. Základním dokumentem podle kterého se řídí SLP v České republice jsou „Zásady správné laboratorní praxe“ platné pro země OECD³. Úkolem inspektorů je prověřovat soulad činnosti testovacího zařízení s výše uvedenými legislativními předpisy a zabránit tvorbě dat o nedostatečné kvalitě a jejich šíření nebo využívání. Klíčovým úkolem je udržovat standardní přístup k jednotlivým testovacím zařízením.

Jednotlivé druhy kontrol

- 1) Kontrola testovacího zařízení se provádí vždy v souvislosti s žádostí o vydání certifikátu SLP, případně na základě podnětu. Jedná se o komplexní prověrku pracovníků, prostor, přístrojů, materiálů, dokumentace a její součástí je provedení auditu vybraného projektu.
- 3) Následná kontrola slouží pro zjištění odstranění nedostatků nalezených při předchozí kontrole.
- 4) Audit konkrétního projektu je buď součástí kontroly (viz bod 1) nebo může být proveden samostatně

Příprava kontroly

Před „Kontrolou testovacího zařízení“ (viz výše) se zpracovává podrobný dotazník, který vyplňuje každý žadatel o certifikát SLP, a který se aktualizuje při závažných změnách v testovacím zařízení. Při dalších inspekcích se tento dotazník nevyplňuje, avšak inspektor musí mít předem vypracován plán inspekce, s kterým seznámí vedení testovacího zařízení (viz dále).

Oznamování kontrol

Inspektoři provádějí inspekce kdykoli v pracovní době a tyto kontroly nemusí být předem ohlášeny. Pokud je kontrola předem ohlášena, je vedoucí testovacího zařízení povinen zajistit přítomnost příslušných odpovědných pracovníků podle plánovaného programu kontroly.

Průběh kontroly

Kontrola je zahájena úvodní schůzkou s vedením testovacího zařízení. Její součástí je:

- 1) Představení inspektorů a předložení jejich pověření
- 2) Informace o účelu a rozsahu kontroly
- 4) Seznámení se s organizační strukturou testovacího zařízení

- 5) Určení prostor, ve kterých se bude kontrola provádět
- 6) Informace o pracovních a prostorách, kde probíhají činnosti mimo systém SLP
- 7) Možná interference studií SLP s ostatními činnostmi
- 8) Požadavky na dokumentaci, která bude předmětem kontroly
- 9) Informace o studiích probíhajících v průběhu kontroly
- 10) Odsouhlasení programu kontroly
- 11) Předpokládaný čas projednání poznatků z kontroly
- 12) Určení pracovníka, který bude inspektory doprovázet během kontroly

Program vlastní kontroly záleží na tom, o jaký typ kontroly se jedná. V případě úvodní kontroly se inspektoři zabývají následujícími body:

- 1) Organizace a pracovníci testovacího zařízení
- 2) Program zabezpečování jakosti
- 3) Prostory
- 4) Přístroje, materiály a činidla
- 5) Testovací systémy
- 6) Zkoušené a referenční materiály
- 7) Standardní operační postupy (dále jen SOP)
- 8) Provedení studie
- 9) Referování o výsledcích studie
- 10) Ukládání a uchovávání záznamů a materiálů

Při zjištění nedostatků je zjišťována jejich závažnost a příčiny. V případě zjištění závažných nedostatků je možné i změnit program kontroly.

Závěrečné projednání poznatků z kontroly

Inspektoři připraví na místě shrnutí nálezů, projednají je s vedoucím testovacího zařízení a dalšími odpovědnými pracovníky, kteří je odsouhlasí.

Protokol o kontrole

Inspektoři vypracují do 14 dnů od kontroly protokol, který obsahuje:

- 1) Důvod (typ) kontroly
- 2) Rozsah činnosti testovacího zařízení
- 3) Zákonné normy, na základě kterých byla kontrola provedena
- 4) Souhrn kontroly
- 5) Termíny odstranění nedostatků
- 6) Konstatování inspektorů o splnění podmínek SLP

Splňuje žádné nebo drobné závady

Nerohodnuto vážné závady, které však neovlivňují věrohodnost získaných údajů

Nesplňuje vážné závady, nelze zaručit věrohodnost získaných údajů

Nelze zjistit pokud se při úvodní kontrole jeví činnost zařízení natolik málo intenzivní, že není možné učinit žádný závěr.

- 7) Nálezy inspektorů podle provedené kontroly
- 8) Poučení o možnosti podat námitky proti protokolu

Certifikát SLP

Certifikát stvrzuje, že testovací zařízení v době kontroly splňovalo požadavky SLP. Je vyhotoven v českém a anglickém jazyce a obsahuje rozsah činnosti testovacího zařízení, datum vydání, pořadové číslo a podpisy oprávněných pracovníků.

Sdělení o nedodržení zásad SLP

Pokud inspektoři zjistí, že testovací zařízení, kterému byl v minulosti vydán certifikát SLP již nesplňuje podmínky SLP, je vedoucímu testovacího zařízení doručeno „Sdělení o nedodržení zásad SLP“, které obsahuje upozornění, že vydávání certifikátu za nadále platný může být považováno za klamání třetích osob se všemi důsledky z toho vyplývajícími.

Četnost kontrol

Následné kontroly testovacích zařízení se závěrem předchozí kontroly „splňuje“ se provádějí v intervalech **nejdéle 2 roky**. Následné kontroly testovacích zařízení se závěrem předchozí kontroly „nerozhodnuto“ se provádějí v intervalech **nejdéle 6 měsíců**.

Opravné prostředky

Možnost podat námitky vůči protokolu o kontrole upravuje příslušný zákon⁴.

Způsoby informace

Informace o všech testovacích zařízeních, u kterých byla provedena kontrola SLP, jsou publikovány jednou ročně ve Věstníku SÚKL. Informace o testovacích zařízeních nově zařazených do systému kontroly SLP je publikována do dvou měsíců od vydání certifikátu. Informace o testovacích zařízeních, které nedodržely zásady SLP, je publikována do dvou měsíců od zjištění nesouladu. V souvislosti se členstvím České republiky v OECD SÚKL jednou ročně informuje inspektoráty ostatních zemí o výše uvedených výsledcích.

Vyřazení z národního programu SLP v oblasti léčiv

Pokud testovací zařízení nechce být nadále součástí národního programu SLP, pak písemně požádá SÚKL o vyřazení z tohoto programu. Po vyřazení se na testovací zařízení pohlíží jako na subjekt, který nesplňuje podmínky SLP.

Literatura

1. Zákon č. 79/1997 Sb., o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů.
2. Vyhláška Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 74/1998 Sb.
3. OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997), OECD Environmental Health and Safety Publications, Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, No. 1, ENV/MC/CHEM(98)17, Environment Directorate, Paris 1998 (český překlad ve Věstníku SÚKL, číslo 7, 1998).
4. Zákon č. 552/1991 Sb., o státní kontrole, ve znění zákona č. 166/1993 Sb.

Správná laboratorní praxe

BOHDAN NĚMEC

CEPHA s.r.o., Komenského 19, 317 06 Plzeň

Úvod

Organizace pro ekonomickou spolupráci a rozvoj (OECD) je mezivládní organizace sdružující průmyslové země, které spolupracují na harmonizaci postupů a řešení témat společného zájmu. Dále uvedené „Zásady správné laboratorní praxe“¹ vznikly v rámci „Programu správné péče o chemické látky“ v roce 1995 a byly revidovány v roce 1997.

Základní myšlenkou je požadavek, aby hodnocení chemických látek bylo založeno na údajích zkoušek o dostatečné kvalitě, správnosti a reprodukovatelnosti. Proto byly vytvořeny „Zásady správné laboratorní praxe“ (dále SLP), které je nutné dodržovat v testovacích zařízeních, které provádějí studie, jež jsou předkládány národním úřadům za účelem posuzování chemických látek a jiných činností týkajících se člověka a životního prostředí. Platí, že pokud není stanoveno národní legislativou jinak, zmíněné zásady SLP platí pro veškeré neklinické zdravotní a environmentální studie bezpečnosti vyžadované za účelem registrace nebo povolení výroby léčiv, pesticidů, potravin a aditiv ke krmivům, kosmetických výrobků, veterinárních léčiv a podobných látek.

Definice základních pojmů

Správná laboratorní praxe - systém jakosti týkající se organizačního procesu a podmínek, za kterých se neklinické zdravotní a environmentální studie bezpečnosti plánují, provádějí, kontrolují, zaznamenávají, archivují a předkládají.

Testovací zařízení - osoby, prostory a vybavení, které jsou nezbytné k provádění neklinických studií bezpečnosti.

Standardní operační postupy (dále SOP) - písemné návody popisující, jak provádět zkoušky nebo činnosti uvedené v plánu studie.

Primární údaje - veškerá dokumentace a původní záznamy získané v testovacím zařízení jako výsledek pozorování a činností během studie.

Zásady správné laboratorní praxe OECD

Dále jsou popsány základní myšlenky a body systému SLP tak, jak jsou popsány v materiálu „Zásady správné laboratorní praxe OECD“¹

Organisace a pracovníci testovacího zařízení

Tato kapitola obsahuje přesné vymezení povinností jednotlivých osob v systému SLP, které slouží pro definování pravomocí a povinností. Vzhledem k tomu, že těmito pravidly se řídí všechny země OECD, je toto vymezení velice důležité a je možné se na něj odvolávat v případě sporů a problémů.

Program zabezpečování jakosti

Každé testovací zařízení pracující v systému SLP musí mít zpracovaný program zabezpečování jakosti. Základním požadavkem je, aby pracovník/ci pracující v tomto programu měli dostatečné zkušenosti s užívanými zkušebními metodami a byli pří-

mo podřízení vedoucímu testovacího zařízení. To umožňuje, aby nebyli zapojeni přímo do jednotlivých projektů, a tím ani do finančních a rozhodovacích mechanismů, které s nimi souvisejí.

V zásadách jsou dále stanoveny povinnosti pracovníků zabezpečování jakosti. Obecnou povinností je sledovat a dokumentovat, zda studie probíhá v souladu se „Zásadami SLP“ a dávat o tom zprávu vedoucímu testovacího zařízení. Za tímto účelem jsou pracovníci zabezpečování jakosti oprávněni provádět kontroly ve všech složkách firmy, které se podílejí na řešení konkrétního projektu. Rovněž veškeré písemné výstupy ze studií musí být kontrolovány a podepsány pracovníkem zabezpečování jakosti, který stvrzuje, že „metody, postupy a pozorování jsou popsány věrně a přesně, a že zaznamenané výsledky přesně a úplně odrážejí primární údaje“.

Prostory

Úvod

Testovací zařízení musí mít takové prostory, které jsou po všech stránkách vyhovující.

Prostory pro testovací systémy

V případě hodnocení léčiv se jedná o klinickou jednotku, která musí splňovat obecné předpisy na lůžkové zařízení nemocničního typu.

Prostory pro zacházení se zkoušenými a referenčními materiály

Prostory musí být takové, aby se zabránilo kontaminaci nebo změnám identity či množství těchto materiálů.

Prostory pro archiv

Archiv musí splňovat požadavky na bezpečnost, musí mít dostatečné rozměry a být uspořádán tak, aby veškerá data a dokumenty ze studií byly snadno dohledatelné.

Odstraňování odpadů

Součástí zásad SLP jsou rovněž pravidla pro manipulaci s odpady včetně jejich řádné likvidace.

Přístroje, materiály a činidla

Všechny přístroje včetně počítačů mají mít vhodnou konstrukci, přiměřenou kapacitu a mají být pravidelně kontrolovány a kalibrovány podle příslušných SOP. O kontrolách a kalibracích musí být učiněn záznam, který je uložen na pracovišti. Chemikálie, činidla a roztoky musí být náležitě označeny včetně údajů o době použitelnosti.

Testovací systémy

V případě hodnocení humánních léčiv se jedná o soubor zdravých dobrovolníků, kteří splňují podmínky uvedené v plánu studie. Vzhledem k tomu, že se jedná o osoby, řídí se způsob zacházení s nimi jinými pravidly, než jsou stanoveny v „Zásadách SLP“.

Zkoušené a referenční materiály

Příjem, manipulace, vzorkování, uskladnění

U zkoušených a referenčních materiálů je třeba zaznamenávat všechny důležité úda-

je, skladovat je za předepsaných podmínek a vést detailní dokumentaci s ohledem na vyloučení možnosti jejich poškození, znehodnocení nebo ztráty.

Charakterizace

Zkoušené a referenční materiály musí být řádně identifikovány a charakterizovány. Základní údaje jsou číslo šarže, totožnost, čistota, zdroj, stabilita a skladovací podmínky.

Standardní operační postupy (SOP)

Z definice (viz Základní pojmy) vyplývá, že se jedná o závažný dokument, pro který platí pravidla tzv. „řízené dokumentace“, a který jsou povinni dodržovat všichni pracovníci testovacího zařízení, kterých se týká. Popisuje takový postup práce, který umožňuje dle mínění vedení testovacího zařízení získávání kvalitních a úplných dat. SOP jsou v pravidelných intervalech revidovány, aby dokázaly reagovat na nejnovější poznatky v instrumentaci a na změny v mezinárodních normách.

Standardní operační postupy musí být k dispozici zejména pro tyto činnosti:

Zkoušené a referenční materiály

Příjem, manipulace, uskladnění, dokumentace

Přístroje, materiály a činidla

- a) přístroje
- b) počítačové systémy
- e) materiály, činidla a roztoky

Vedení záznamů, zapisování, uchovávání a vyhledávání

Kódování studií, příprava zpráv, manipulace s daty včetně používání počítačových systémů

Testovací systémy

Při testování léčiv se jedná o popis standardních organizačních a vyšetřovacích úkonů používaných na klinické jednotce, kde jsou ubytovány testované osoby

Postup zabezpečování jakosti

Oddělení zabezpečování jakosti má svá SOP, která obsahují program zabezpečování jakosti testovacího zařízení včetně způsobu jeho plánování, provádění a dokumentování

Provedení studie

Plán studie

Pro každou studii musí být předem vypracován a odsouhlasen plán studie, který musí reflektovat „Zásady SLP“. Pokud dojde k nějakým odchylkám, musí být zdůvodněny a předem schváleny.

Obsah plánu studie

Plán studie musí obsahovat alespoň tyto základní údaje:

- a) Identifikace studie, zkoušeného a referenčního materiálu
- b) Informace o zadavateli a testovacím zařízení
- c) Data schválení a předpokládaného zahájení a ukončení studie

- d) Zkušební metody
- e) Výchozí údaje (zdůvodnění provádění studie)
- f) Záznamy (seznam dokumentace, kterou je třeba uchovávat)

Provedení studie

Při provedení studie je nutno se držet plánu studie, všechna data zaznamenávat neprodleně, přesně a čitelně, přičemž musí být vždy identifikována osoba, která záznam provedla. Pokud se provádí změna primárního údaje, vždy se musí provést tak, aby byl čitelný i původní údaj a byl znám důvod jejího provedení.

Referování o výsledcích studie

Pro každou studii (i nedokončenou) musí být vypracována závěrečná zpráva podepsaná odpovědnou osobou, která se kromě jiného vyjadřuje ke shodě se „Zásadami SLP“. Zpráva musí obsahovat alespoň tyto údaje:

- Identifikace studie, zkoušeného a referenčního materiálu
- Informace o zadavateli a testovacím zařízení
- Data experimentálního zahájení a ukončení studie
- Prohlášení osoby odpovědné za zabezpečování jakosti v testovacím zařízení včetně dat provedených inspekcí
- Popis materiálů a zkušebních metod
- Výsledky včetně jejich vyhodnocení a diskusi
- Uchování dat ze studie

Ukládání a uchování záznamů a materiálů

Záznamy a materiály se uchovávají zásadně v archivu testovacího zařízení po dobu stanovenou v plánu studie. Mezi uchovávané materiály patří zejména:

- plán studie a závěrečná zpráva
- záznamy inspekcí provedených v rámci programu zabezpečování jakosti
- záznamy o pracovnících účastnících se provedení studie
- záznamy o údržbě a kalibraci přístrojů
- validační dokumentace pro počítačové systémy
- všechny verze SOP včetně již neplatných

V případě, že dojde k zániku testovacího zařízení a není žádný právní nástupce, archiv má být přemístěn do archivů zadavatelů studií.

Literatura

1. OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997), OECD Environmental Health and Safety Publications, Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, No. 1, ENV/MC/CHEM(98)17, Environment Directorate, Paris 1998 (český překlad ve Věstníku SÚKL, číslo 7, 1998).