Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI LXXXVIII, knj. 25.

Rezaković, Džemal

1991

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/3bff7ae5-1a58-4336-9010-7be80dd2e58a

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI
BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXXXVIII

Odjeljenje medicinskih nauka
Knjiga 25

Redakcioni odbor
Jela Grujić-Vasić, Džemal Rezaković,
Dragomir Stanković

Urednik
Džemal Rezaković,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

UDC 615/.617:502(082) YU ISSN 0350-0071

SARAJEVO 1991

DOBRA LABORATORIJSKA PRAKSA KAO PROCES ZA OBEZBEĐENJE POUZDANIH PODATAKA KOD ISPITIVANJA HEMIKALIJA

MILAN ŠKRLJ

Savezni sekretarijat za rad, zdravstvo, boračka pitanja i socijalnu politiku, Beograd

UDC 615.01

Apstrakt. Dobra laboratorijska praksa je izraz potrebe ujedinjavanja kvaliteta rada u laboratorijskim službama radi obezbjeđenja kvaliteta proizvoda. Sistem laboratorijskog rada mora neizostavno da bude praćen i odgovarajućim inspekcijskim nadzorom i nadzorom nad stručnim radom. Principi dobre laboratorijske prakse kod ispitivanja hemikalija, usvojeni od Saveta OECD-a 1981. godine, predstavljaju osnov međunarodnog sistema za razmenu informacija o toksikološkim i drugim podacima. Principima su definisani odgovornost rukovodstva, način obezbeđenja kvaliteta rada, prostorije, čuvanje i vođenje dokumentacije, plan ispitivanja, ciljevi, rokovi, oprema, kadar itd. Nadzor nad sprovođenjem Principa dobre laboratorijske prakse treba da sprovodi nadležni organ uprave (vlada).

Ključne riječi: laboratorijska praksa obezbeđuje poduhvate i ispitivanje hemikalija.

Pitanje ujednačenosti kod ispitivanja farmaceutskih preparata u međunarodnim okvirima pokrenula je još 1966. godine EFTA (Evropska organizacija za slobodnu trgovinu). Savet te organizacije je 1970. godine usvojio međunarodnu konvenciju o osnovnim principima politike u oblasti proizvodnje i kontrole lekova. Tu konvenciju je potpisalo do sada 13 zemalja Zapada i dve zemlje Istočnog bloka (Mađarska i Rumunija).

Konvencijom je predviđeno da zemlje potpisnice razmenjuju, na bazi izvršene inspekcije, sve informacije koje su potrebne organima zdravstva radi uveravanja da su uvezeni farmaceutski preparati proizvedeni u skladu sa standardima i propisima primenjivanih u zemlji.

Države uključene u NATO pakt su 1977. godine postigle sporazum o uzajamnom prihvatanju garancije kvaliteta, koju izdaju vlade zemalja potpisnica. Primena tog sporazuma traži i uspostavljanje organizovanog postupka, odgovornosti i metoda za kontrolu nivoa kvaliteta.

1969. godine je Komitet eksperata Svetske zdravstvene organizacije u vezi sa specifikacijom farmaceutskih preparata utvrdio *Dobru praksu u proizvodnji i kontroli lekova*, što se obično zove *Dobra proizvodna praksa*. Taj dokumenat je usvojen od Generalne skupštine Svetske organizacije.

Ove aktivnosti imale su za cilj da obezbede pouzdanost kvaliteta farmaceutskih proizvoda u međunarodnom prometu. Pravila ponašanja u proizvodnji i kontroli lekova se sada sa uspehom primenjuje u gotovo celom svetu u većem ili manjem obimu.

Tokom sedamdesetih došlo je do značajnih promena u politici regulisanja prometa hemijskih supstanci, a najznačajnije je što se uvidela potreba ujednačavanja zakonske regulative, obezbeđivanja pouzdanosti ispitivanja hemijskih supstanci, bilo laboratorijskih, terenskih ili kliničkih, omogućavanje razmene informacija i podataka, omogućavanje procjenjivanja rezultata ispitivanja radi obezbeđivanja mera zaštite za zdravlje ljudi i za očuvanje čovekove okoline, s jedne strane, a sa druge strane, omogućavanje međunarodnog prometa kroz otklanjanje tzv. netarifnih barijera u međunarodnoj trgovini.

Tim pristupom želelo se realizovati tri osnovna principa:

1. smanjenje ekonomskih i trgovinskih prepreka proizašlih iz regulative;

2. unapređenje efikasnijeg korišćenja naučnih i administrativnih resursa;

3. poboljšanje zaštite čoveka i okoline uz istovremeno omogućavanje normalnog rada industrije.

Takvim koncipiranjem novih zakonskih propisa proizašlo je nekoliko oblasti koje je trebalo definisati i urediti da bi zakon mogao da valjano funkcioniše. Te oblasti su sledeće:

1. ispitivanje hemikalija: utvrđivanje najpogodnijih postupaka (metoda) za ispitivanje radi procenjivanja potenecijalnih opasnosti koju pojedina hemikalija predstavlja;

2. dobra laboratorijska praksa: razvijanje međunarodnih smernica radi obezbeđivanja visoko kvalitetnih laboratorijskih postupaka za ispitivanje i obezbeđivanje da se pojedine laboratorije pridržavaju tih postupaka;

3. razmena informacija: obezbeđivanje potrebnih informacija o administrativnim merama između pojedinih zemalja i utvrđivanje obima informacija koje su potrebne zemljama u koje se hemikalije uvoze;

4. rečnik ključnih izraza: usklađivanje pojmova za pojedine izraze koji se koriste u oblasti prometa hemikalija radi izbegavanja nesporazuma u prometu i trgovini;

5. poverljivost podataka: odrediti koje informacije se mogu smatrati otvorenim radi donošenja mera zaštite, kao i da se utvrdi način za zaštitu poverljivih informacija, odn. tzv. industrijske svojine;

6. ekonomski i trgovinski efekti: utvrđivanje metodologije za određivanje efekata na ekonomiju i trgovinu pni donošenju zakonskih i sličnih propisa i odluka.

Kako sve te promene utiču na obim i dužinu laboratorijskih ispitivanja, vidi se po tome što je od 60-ih godina naovamo prosečno vreme od sinteze do komercijalizacije nekog hemijskog proizvoda poraslo sa 2,5 na 7,5 godina.

Taj proces svakako prati i smanjenje broja inovacija, uz istovremeno poboljšanje kvaliteta proizvoda, a menja se i društveni i zakonski odnos prema hemiji i hemijskoj sintezi uopšte, a pogotovo prema lekovima, sredstvima za zaštitu bilja, pesticidima i aditivima za životne namirnice.

Hemijska sinteza igra vodeću ulogu u našem svakodnevnom životu jer daje veliki broj proizvoda bez kojih bi opstanak čovječanstva bio nezamisliv.

Prema nekim podacima, do sada je sintetizovano ili izolovano iz prirodnog materijala preko 5 miliona hemijskih jedinjenja. Od toga je preko 40.000 njih na tržištu. Za većinu njih se jako malo zna, naročito o njihovim potencijalno dugotrajnim efektima. Pored toga, svake godine stavi se na tržište između 200 i 1.000 novih jedinjenja, u količini većoj od 1 tone.

Do kraja 60-ih godina je među nekoliko hiljada supstanci briga za zaštitu čovekove okoline bila usmerena samo na nekoliko njih. Uvidelo se, međutim, da nije dovoljno voditi računa samo u direktnoj otrovnosti hemijskih supstanci, tzv. LD-50. Daleko značajniju pažnju je neophodno posvetiti efektima koji su posledica nagomilavanja u organizmu, efektima koji dovode do štetnih pojava na sledećim generacijama, odnosno kada lečenje posledica ne dolazi u obzir, a pogotovu nemaju smisla materijalna obeštećenja.

Veoma brzo je uočeno da ovi proizvodi, i pored očigledne koristi, mogu dovesti u opasnost zdravlje čoveka i štetno delovati na čovekovu okolinu. To je primoralo neke zemlje, a posebno one koje su najveći proizvođači hemijskih proizvoda da zakonskim putem regulišu ispitivanje hemikalija pre nego što se donese odluka o njihovom stavljanju u promet za bilo koje svrhe.

Tragedije koje su se desile usled nedovoljno ili nepotpuno ispitanih raznih sintetskih proizvoda su posebno uticale na to da vlade pojedinih zemalja preduzmu odlučne mere radi sprečavanja nepovoljnih posledica primene proizvoda kao što su farmaceutski preparati, pesticidi, sredstva za primenu u javnoj higijeni itd. Posebno su na to uticali poznati slučajevi kao što su talidomidska tragedija, oštećenja sluha usled nekontrolisane primene streptomicina, sulfonamidi i bubrežna oboljenja, učestale pojave kanceroznih oboljenja kod radnika koji rade u industriji gume, plastike ili radnika koji rade sa nekim vrsatma herbicida bez dovoljne zaštite itd.

Na toj osnovi koncipirani zakoni su doneti najpre u Švajcarskoj 1969. godine, u Japanu 1974. godine, u SAD 1976. godine, a u okviru EEZ je 1979. godine doneta tzv. direktiva br. 6, koju su članice te zajednice morale da uvedu u svoje zakone. Jugoslavija je donela savremeni zakon o otrovima 1977. godine.

Osnovne karakteristike tih zakona su sledeće:

1. nove hemijske supstancije moraju pre stavljanja u promet da se eksperimentalno ispitaju na moguće štetne efekte;

2. ovlašćuje se vlada da od industrije zatraži potrebne informacije na osnovu kojih će se izvršiti procena opasnosti, odnosno potvrditi da su izvršena sva potrebna ispitivanja;

3. vlada ima zakonsko pravo da preduzme potrebne korake za preduzimanje mera za bilo koju hemijsku supstancu, radi zaštite zdravlja ljudi i zaštite čovekove okoline od potencijalnih štetnih dejstava;

4. uveravanja da su pri procenjivanju uzeti u obzir efekti na čoveka i efekti na čovekovu okoolinu.

Pri donošenju i primeni zakona iz te oblasti, otvorena su još i neka druga pitanja:

— ispitivanje: koje osobine za svaku hemijsku supstancu treba utvrditi, kojim metodama, kada i zašto;

— izloženost: da li je moguće utvrditi i stepen i intenzitet efekta, koje biološke mehanizme primeniti kod tog utvrđivanja, koji su rezultati dugotrajnog delovanja pri raznoraznim preturbacijama u prirodi, da li je moguće istražiti funkcionalnu međuzavisnost dejstava;

— cena: kakva je cena ili korist za društvo stavljanja u promet neke hemijske supstance, odnosno strogog regulisanja njenog prometa i kako to može da se utvrdi.

Ako se poznaje stanje i troškovi inovacija, uočljivo je da se za investicije u oblasti hemijske sinteze i ispitivanja radi njihovog plasmana na tržište izdvajaju ogromna sredstva.

U proteklih 30 godina je stavljen na tržište ogroman broj novih, visoko aktivnih hemijskih supstanci, pre svega u oblasti farmaceutike, u vidu aditiva za životne namirnice, pesticida i za razne druge industrijske namene, kao na primer, premazna sredstva, maziva, goriva itd.

U tom periodu je sazrelo shvatanje da pouzdanost ili verodostojnost podataka dobijenih pri ispitivanju treba da bude preduslov za donošenje odluka nadležnih vlasti (o prometu, o merama zaštite...).

Američka agencija za hranu i lekove je svojevremeno utvrdila da izvestan broj toksikoloških dokumentacija pripremljenih radi daljeg kliničkog ispitivanja ne zadovoljavaju uslove koji bi garantovali bezbednu kliničku fazu ispitivanja.

Bez obzira na to što većina laboratorija savesno obavlja svoje zadatke, utvrđeno je da su neki eksperimenti loše smišljeni i loše izvedeni, da stručni personal ne poklanja dovoljno pažnje urednom vođenju evidencije u toku ispitivanja, da postupak rada često onemogućuje kritički uvid u dobijene podatke, a nije moguć ni pogodan nadzor nad radom stručnjaka, da se ispitivanja ne vrše striktno prema opisu postupka, što onemogućuje evaluaciju dobijenih rezultata, da često ne mogu da se procene stručne i naučne kvalifikacije, a ni obučenost stručnog kadra uključenog u ispitivanje, da naručioci ispitivanja

nisu u mogućnosti da prate na pogodan način, u celini ili u pojedinim delovima, ispitivanja koja su ugovorili i da ne postoji prava verifikacija tačnosti i kompletnosti naučnih podataka u konačnom izveštaju.

Vlade pojedinih zemalja i neke međunarodne organizacije su zbog toga počele da razvijaju strategiju za stvaranje neophodnog administrativnog okvira putem kojeg bi se mogli obezbediti pouzdani podaci za procenu podobnosti i primenjivosti novih hemikalija.

Jedna od osnovnih normi za obezbeđivanje pouzdanosti podataka su svakako laboratorijski uslovi u kojima se ta ispitivanja obavljaju. Ti uslovi su realizovani kroz projekat o dobroj laboratorijskoj praksi.

Prvi propis formulisan u tom smislu donela je vlada Novog Zelanda 1972. godine. Nakon toga je sličan propis donela Danska, pa USA 1976. godine. Zemlje OECD-a su donele zajednički dokument pod nazivom *Principi dobre laboratorijske prakse* 1981. godine i istovremeno je odlučeno da se međusobno razmenjuju podaci o hemikalijama ako su ispunjeni sledeći uslovi:

— da su pri ispitivanju poštovani principi dobre laboratorijske prakse;

— da je sprovedena inspekcija i stručni nadzor nad laboratorijama;

— da je izdat certifikat nadležnih vlasti da su pri ispitivanju sprovedeni principi dobre laboratorijske prakse;

— da pri vladi postoji organ koji prati primenu i funkcionisanje dobre laboratorijske prakse.

Principi dobre laboratorijske prakse ili, kako se kod nas zovu, *Kodeks dobre laboratorijske prakse*, doneti su da se omogući uporedivost pojedinih studija i programa u ispitivanju hemikalija i da se na taj način ojača, odnosno obezbedi uzajamno prihvatanje rezultata ispitivanja.

Dobra laboratorijska praksa je tako postala baza za obezbeđenje kvaliteta podataka dobijenih radi procene uticaja hemikalija na ljudsko zdravlje i na čovekovu okolinu čiji je osnovni cilj:

— zajednička akcija zaštite čoveka i njegove okoline;

— smanjenje troškova kod ispitivanja;

— unapređenje opšteg nivoa kvaliteta ispitivanja i na osnovu toga omogućavanje donošenja odgovarajućih mera za zaštitu zdravlja ljudi i čovekove okoline;

— obezbeđenje opšte prihvatljiviosti rezultata ispitivanja u okviru pojedinih zemalja i u međunarodnom opsegu, radi olakšanja prometa hemijskih proizvoda na međunarodnom tržištu;

— laboratorije koje se u svom radu pridržavaju tih principa stiču ugled zbog svog stručnog i naučnog rada.

Principi su tako formulisani da se mogu primeniti pri svim nekliničkim ispitivanjima hemijskih supstanci za dobijanje podataka koji se traže zakonskim propisima radi stavljanja na tržište ili radi daljeg kliničkog ili biološkog ispitivanja, i to u laboratorijskim uslovima ili na terenu.

Na taj način je učinjen značajan korak u rešavanju pitanja verodostojnosti podataka, naročito u međunarodnim razmerama. Podaci dobijeni u jednoj zemlji mogu se preuzeti u drugoj da bi se zadovoljili zahtevi utvrđeni zakonom tih zemalja.Izbegnuta je potreba ponovnog ispitivanja ili proveravanja, što ima za posledicu uštedu u ceni, vremenu, broju laboratorijskih životinja. Sa trgovinske tačke gledišta to je i doprinos uklanjanju tzv. netarifnih prepreka u međunarodnoj trgovini.

Naša zemlja, koja u organizaciji OECD-a ima posmatrački status, usvojila je te principe ubrzo nakon usvajanja od strane Saveta OECD-a, 1983. godine. Nazvani su *Kodeksom dobre laboratorijske prakse.*

Dokument je podeljen u dva osnovna dela:

— Principi, tj. osnovne norme koje treba da se poštuju u toku ispitivanja;

— Uputstvo za vršenje inspekcije i nadzora nad stručnim radom.

U prvom delu je definisana odgovornost rukovodstva, funkcija obezbeđivanja kvaliteta rada, adekvatnost prostorija i vođenje dokumentacije.

Pošto je svrha tih principa u suštini zadovoljenje zahteva zakona, oni se ne odnose na čisto naučno-istraživačka ispitivanja, ali se preporučuje da se i ta vrsta ispitivanja vrši na način blizak tim principima.

Centralno pitanje na koje se odnose principi jeste plan ispitivanja, kojim treba da budu utvrđeni ciljevi, sredstva, oprema, angažovanost stručnog kadra, prostorije, vreme pojedinih operacija, a svakako i vreme početka i završetka pojedinih faza i čitave studije.

Pitanje prostorija ili mesta gde će se vršiti ispitivanje treba rešiti tako da jedna vrsta ispitivanja ne utiče na drugu ukoliko se više programa izvodi istovremeno.

Plan ispitivanja treba da pripremi rukovodilac projekta u konsultaciji sa nosiocem ili mentorom, a i sa nadležnim organima. Rukovodilac projekta je i odgovoran za redovno izvođenje ispitivanja u rokovima predviđenim planom.

U nekim slučajevima nije moguće unapred utvrditi definitivan plan ispitivanja. U takvim slučajevima treba da se sva odstupanja i modifikacije tretiraju sa istom pažnjom kao osnovni dokument. Te promene i neslaganja treba navesti u dokumentaciji.

Programi za obezbeđivanje kvaliteta treba da se sprovode pod neposrednim rukovodstvom ustanove. Stručnjaci koji su uključeni u obezbeđenje kvaliteta ne mogu istovremeno da budu angažovani na pojedinim fazama ispitivanja. Taj program treba da obezbedi potpunu autentičnost i pouzdanost dobijenih rezultata.

Jedan od najvažnijih elemenata u okviru tih principa jeste dokumentacija koja mora biti tako priređena da odslikava način organizacije i sistem laboratorijskog rada, funkciju čitave laboratorije i pojedina ispitivanja. Pored dokumentacije o radu, traži se i dokumentacija o stručnom kadru, o njihovim kvalifikacijama, usavršavanjima, iskustvima sa opisom dosadašnjeg rada, i to za svakog stručnjaka posebno.

Razumljivo je da su personalni podaci poverljive prirode i da o njima treba da vodi računa personalna služba ustanove. U toku ispitivanja treba da se beleže svi rezultati, jer su oni za konačni izveštaj od najvećeg značaja.

Konačni izveštaj o izvršenim ispitivanjima treba da bude logično sastavljen, potpun i sažet i treba da da odgovor na postavljeni cilj studije.

Po redosledu na kraju jeste arhiviranje svega što je vezano za studiju. O arhiviranom materijalu treba da se vodi evidencija kao i svega što ulazi i izlazi iz arhive. Plan ispitivanja, konačni izveštaj i sav materijal koji se odnosi na ispitivanje treba da se nakon završenog ispitivanja prenese u arhivu.

Do sada je malo istraživačkih laboratorija imalo uređene arhive gde se čuvaju zapisnici, izveštaji, uzorci ili primerci. Primenom ovih novina u organizovanom ispitivanju, a pogotovu usled međunarodnog priznavanja rezultata ispitivanja, arhive će morati da postoje u okviru laboratorija ili kod naručioca ispitivanja kao posebne jedinice.

Praćenje i nadziranje primene dobre laboratorijske prakse treba da se sprovodi po određenom mehanizmu u određenim vremenskim razmacima, što treba da bude integralni deo ovog programa. Zato se, uz ovaj osnovni dokumenat, pripremaju i smernice za inspekciju i stručni nadzor, koji treba da sprovode nadležni organi uprave u skladu sa zakonskim ovlašćenjima za vršenje ove delatnosti.

GOOD LABORATORY PRACTICE A PROCESS TO ASSURE RELIABLE DATA IN THE TESTING OF CHEMICALS

Summary

Good laboratory practice is an expression of a need for harmonization of the work in laboratory services to ensure adequate product quality. The system of laboratory work should be ascompanied by an inspection and study audit. The document *Principles of Good Laboratory Practice* in chemicals investigation, adopted by the OECD Council in 1981, represents a basis for international exchange of information of toxicological and other data. The GLP includes responsibilities in management, quality of work, facilities, documentation, study plan, objectives of the study, equipment, personnel etc. The inspection and study audit on GLP performance should be realized through relevant authority (government).

LITERATURA

(1) *Good Laboratory Practice in the Testing of Chemicals*, OECD, Paris, 1982.

(2) *Application of GMP Rules in the Control Laboratory*, Zbornik radova izloženih na Seminaru u Budimpešti od 10—12. juna 1981. godine.

(3) *Good Laboratory Practice — a Process to Assure the Quality of Test Data in the Testing of Chemicals*, ENV/CHEM/MC/82.5, OECD, Pariz, 1982.

(4) *Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce*, PHARM/82.4, WHO, Ženeva.