

REGULATORNI ZAHTJEVI I PRIMJENA 3R PRINCIPA U PROVJERI KAKVOĆE LIJEKA

REGULATORY REQUIREMENTS AND APPLICATION OF 3R PRINCIPLES IN MEDICINES QUALITY CONTROL

Mikulčić Danijela

Agency for medicinal products and medical devices, Ksaverska cesta 4

Sažetak

U svrhu zaštite javnog zdravlja lijekovi moraju zadovoljiti regulatorne zahtjeve čime se osigurava zadovoljavajuća kakvoća, sigurnost i djelotvornost lijeka. Postavljeni zahtjevi uključuju i zahtjeve kakvoće i analitičke postupke koje mora zadovoljiti gotovi lijek kod puštanja u promet. U svrhu simulacije stvarnih uvjeta djelovanja lijeka, mnoga ispitivanja kakvoće provode se *in vivo* na testnim modelima životinja.

S obzirom na to da se ispitivanja na životinjama provode tijekom cijelog „životnog vijeka“ imunološkog lijeka, koji uključuje istraživanje i razvoj, pretkliničke i kliničke studije te puštanje gotovog lijeka u promet, broj životinja korištenih za ispitivanja znatno se povećavao tijekom godina.

Validiran i reproducibilan proizvodni postupak važan je u smanjenju broja korištenih životinja prilikom puštanja lijeka u promet. Cilj je prateći dobru proizvođačku praksu (GMP) postići postojanost proizvodnje koja osigurava usporedivost proizvodnih serija.

Tijekom zadnjeg desetljeća došlo je do znatnih izmjena u regulatornim zahtjevima u svrhu zamjene i smanjenja broja životinja koje se koriste u razvoju i kontroli imunoloških lijekova. Iako je danas još uvijek vrlo teško predvidjeti učinak imunološkog lijeka u ljudi bez prethodne provjere na animalnim modelima, potraga za alternativom je i dalje vrlo aktivna.

Ključne riječi: imunološki lijek, kontrola kakvoće, animalni modeli

Abstract

In order to protect public health, medicines have to comply with regulatory requirements to ensure acceptable quality, safety and efficacy of medicine. During the batch release of finished product, approved validated analytical procedures have to be used and specifications have to be met.

Many quality control tests are performed *in vivo* on animal test models in order to simulate real conditions of medicine activity.

During the years, the number of used animals is considerably increased, considering that tests on animals are performed through whole lifecycle of immunological medicines, during research and development, preclinical and clinical studies and batch release.

Validated and reproducible manufacturing process is very important in decrease of used animals during batch release. The aim is to achieve manufacturing stability through good manufacturing practice (GMP) that ensures comparability of produced batches.

During the last decade the regulatory requirements were altered in order to replace or reduce a number of animals used in development and quality control of immunologicals. Although is still hard to

predict the effect of immunological medicines in humans without prior *in vivo* control, the search for the alternative methods is still very active.

Keywords: imunological medicine, quality control, animal models

Uvod

U posljednje vrijeme razvio se pristup praćenja proizvoda tijekom cijelog postupka proizvodnje, otkrivanja kritičnih točaka proizvodnje koje utječu na neškodljivost i efikasnost te njihovo praćenje pomoću fizikalno-kemijskih i imunokemijskih metoda, a sve u svrhu zamjene dugotrajnih testiranja tijekom puštanja lijeka u promet te posljedično smanjenja broja životinja.

Tekst rada

Uspjeh 3R koncepta očituje se u prihvaćanju alternativne metode od strane regulatornih tijela. Najveća prepreka prilikom razvitka alternativne metode je postupak validacije metode. Naime, prije njenog prihvaćanja potrebno je pokazati značajnost i pouzdanost alternativne metode međulaboratorijskom studijom, što je vrlo složen i dugotrajan proces. Međutim, samo prihvaćanje alternativne metode od strane regulatornih tijela ne znači nužno da se metoda rutinski koristi /primjenjuje u svakom laboratoriju. Iz različitih razloga laboratoriji ne slijede regulatorne zahtjeve. Neki od razloga su manjak harmonizacije, ekonomski razlozi, manjak poticaja ili praktični razlozi. Stoga je cilj da se u budućnosti više pozornosti posveti načinu na koji će se laboratorijima olakšati i pomoći da što uspješnije implementiraju alternativne metode.

Zaključci

Iako zakonske regulative dopuštaju upotrebu alternativnih metoda za ispitivanje kakvoće imunoloških lijekova, danas se još uvijek one uvelike temelje na ispitivanjima *in vivo*. Među proizvođačima se danas sve više razvija pristup puštanja gotovog lijeka u promet temeljen na postojanom proizvodnom procesu koji osigurava identična svojstva proizvodnih serija. Stoga se, slijedeći 3R koncept, provjera kakvoće lijeka danas u sve većoj mjeri okreće procesnom praćenju da bi se osigurala usporedivost serija te njihova zadovoljavajuća kakvoća, sigurnost i djelotvornost.

Literatura

1. Directive 2010/63/EU of the European parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.
2. Hendriksen C. (2007) Proc. 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, August 21-25, Tokyo, Japan. AATEX. 14, 575-579.