

УДК 661.12:658.562:615.07

## РОЗРОБКА МЕТОДИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО СТВОРЕННЯ СТАНДАРТНИХ ОПЕРАЦІЙНИХ ПРОЦЕДУР НА МІСЦІ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ

*В.Є.Доброва, К.О.Зупанець, К.Л.Ратушна*

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: клінічне випробування; стандартні операційні процедури; забезпечення якості; регламентація процесів*

### DEVELOPMENT OF METHODOLOGICAL APPROACHES TO STANDARD OPERATIONAL PROCEDURES DESIGN IN CLINICAL SITES

*V.Ye.Dobrova, K.O.Zupanets, K.L.Ratushna*

*National University of Pharmacy*

*Key words: clinical trials; standard operational procedures; quality providing; regulation of processes*

*The need for scientific grounding of approaches to the development of SOPs and methodological principles of creating the system of regulatory documentation in clinical sites has been determined. The general model for development of SOPs, which allows unifying and improving the process of its creation, has been proposed. The model includes nine basic steps: discussion and defining performers, creating a working version, reviewing, correction, approval, evaluation of the quality; staff training; implementation and introduction to the SOPs base, periodic review and updating. The article provides guidelines for implementation of each stage of the model, and identifies the actions and responsibilities of the personnel involved in development of SOPs. A detailed analysis of the choice of the SOP writing style depending on its functionality has been performed and the key elements of the SOP structure have been identified. These methodological approaches presented in the article are the theoretical basis for creation of a regulatory documentation system in clinical sites and its effective management.*

Клінічні випробування (КВ) – це невід’ємний етап життєвого циклу лікарського засобу (ЛЗ), метою якого є отримання доказів щодо ефективності та переносимості нового ЛЗ. Отримані під час КВ експериментальні дані представляють собою доказову базу, на якій ґрунтується рішення про державну реєстрацію нового ЛЗ та дозвіл його виходу на фармацевтичний ринок [3, 4]. Саме тому велика увага приділяється аспектам забезпечення якості КВ, використання яких дозволяє гарантувати отримання достовірних та науково обґрунтованих даних щодо впливу ЛЗ.

Сучасний етап розвитку КВ в Україні тісно пов’язаний із процесом гармонізації вітчизняної нормативно-регуляторної бази у сфері клінічної розробки ЛЗ з низкою міжнародних вимог, до яких входять настанови з належної лабораторної (GLP), клінічної (GCP) та ви-

робничої практик (GMP). Так, у відповідності до вимог GCP важливим інструментом системи забезпечення якості планування, організації, проведення та аналізу КВ ЛЗ є стандартні операційні процедури (СОП), які являють собою задокументований порядок здійснення усіх процесів дослідження, що чітко визначає обов’язки та відповідальність персоналу, залученого до них, та надає можливість проведення системного наскрізного контролю їх якості та перегляду з метою поліпшення [2, 5, 7, 8]. Все це обумовлює актуальність розробки методичних засад із побудови системи регламентуючої документації на місці проведення дослідження (МПД) та потребує наукового обґрунтування підходів до створення СОП.

У попередніх дослідженнях нами була запропонована структурна схема, у якій виділено три основних блоки СОП та визна-

чена їх взаємодія [1]. Така класифікація СОП дозволяє розмежувати їх сфери застосування та підвищує швидкість та ефективність управління регламентуючою документацією. Документовані процедури трьох основних блоків описують принципово різні процеси, то ж вимагають специфічних підходів при їх написанні. Це може бути втілено при обранні відповідного стилю та формату для викладення матеріалу, застосуванні графічних засобів (блок-схем, рисунків тощо). Разом з тим для створення чіткої структури операційних процедур клінічного випробування та уніфікації процесу написання СОП необхідним є використання загальної методики, що надасть можливість створювати уніфіковані, чіткі, зручні для використання СОП, які підвищують ефективність роботи та забезпечують якість здійснення процесів. Тому метою роботи стало наукове обґрунтування методичних підходів до розробки СОП на МПД, використання яких забезпечить

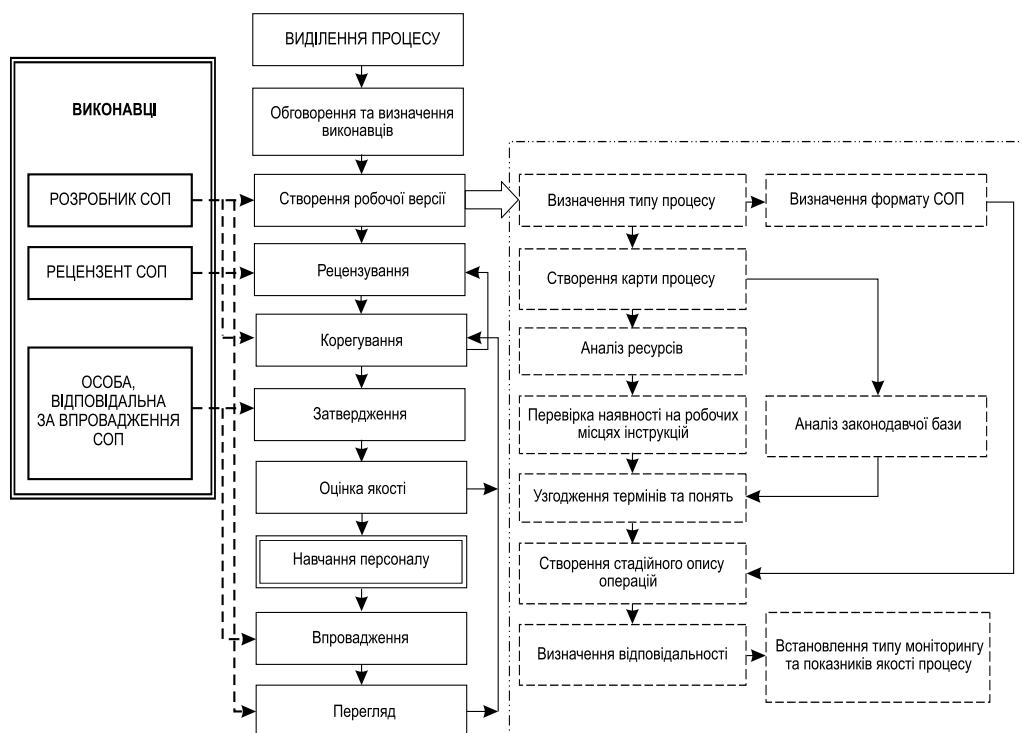


Рис. 1. Загальна модель розробки СОП на МПД

створення чіткої та ефективної системи регламентуючої документації на МПД, що є невід'ємною частиною забезпечення якості КВ.

### Матеріали та методи

Під час проведення дослідження авторами використовувались наукові методи логічного та системно-структурного аналізу, абстракції та дескриптивної формалізації задач, а також моделювання процесів.

### Результати та їх обговорення

З метою стандартизації документування процесів КВ пропонуємо загальну модель розробки СОП, наведену на рис. 1, яка включає 9 основних етапів: колективне обговорення та визначення виконавців; створення робочої версії; рецензування; корегування; затвердження; оцінка якості; навчання персоналу; впровадження та внесення до бази СОП; періодичний перегляд та оновлення.

Розглянемо більш детально вищезазначені складові процесу розробки СОП. Після визначення процесу, що потребує ре-

гламентації, починається перший етап розробки СОП – колективне обговорення. Воно повинно відбуватися на зборах спеціальної створеної комісії, яка має складатися з осіб, які найкраще знаються на особливостях перебігу процесу та безпосередньо залучені до його виконання. На цих зборах узагальнюється досвід учасників щодо здійснення процесу, аналізується наявна методична література, обговорюються аспекти, що мають бути відображені у СОП, визначаються елементи процесу, які потребують особливого акцентування. Крім того, ключовим результатом колективного обговорення є призначення особи, уповноваженої на розробку СОП, далі «розробника СОП», який має представити у подальшому її робочу версію, а також рецензента та особи, відповідальної за впровадження СОП, яка має затвердити її остаточну версію.

На етапі створення робочої версії СОП рекомендуємо спочатку визначити тип процесу, що регламентується, та, відповідно до цього, функціональний тип СОП. Стиль та формат ви-

кладення СОП має бути обраний у залежності від її функціонального типу (рис. 2). Далі проведемо більш детальний аналіз щодо вибору стилю викладення СОП у залежності від її функціонального призначення. Для написання технологічних СОП зручним є використання блок-схем із покроковим описанням операцій, алгоритмів із точками прийняття рішень, графічних зображень (рисунок, що демонструють візуальні результати лабораторних тестів, схематична інструкція використання обладнання, анотовані рисунки тощо). Для адміністративних СОП більш доречним буде текстовий стиль із детальним описанням операцій (рис. 2). Результатом раціонально обраного формату СОП є максимально чітке, упорядковане та зручне для користування представлення інформації у необхідному об'ємі, що є необхідною умовою її ефективного впровадження. Тому доцільність формату СОП є першою точкою подальшої оцінки її ефективності.

Наступним підпроцесом, необхідним для представлення в чіткому вигляді СОП, є створен-

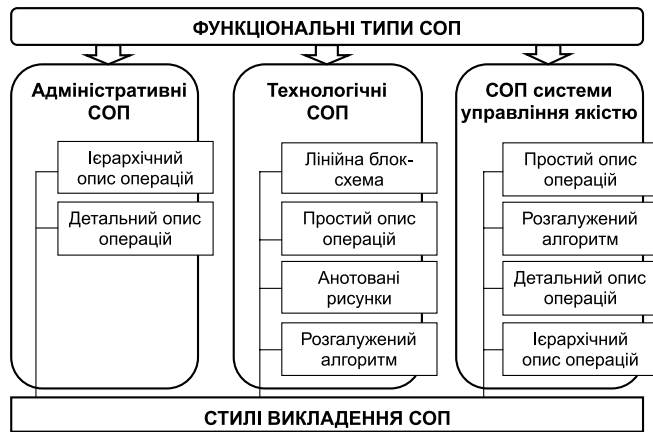


Рис. 2. Взаємозв'язок стилю викладення СОП та її функціонального типу

ня карти процесу КВ шляхом його аналізу та декомпозиції на складові операції, які представляють собою візуалізацію технології його виконання із наведенням потоків робіт та інформації.

Побудова карти процесу допомагає розробнику СОП визначити послідовність викладення операцій у цій процедурі, а також виділити ключові елементи, які потребують особливої уваги та більш детального описання. Наступним кроком у відповідності до створеної карти процесу розробником СОП має бути проведений логічний аналіз усієї наявної інформації про його функціонування, а саме: необхідних ресурсів, включаючи інфраструктуру, обладнання та персонал, законодавчої бази та додаткової методичної літератури. Аналіз законодавчої бази, додаткових методичних вказівок та інструкцій, що стосуються виконання процесу, використання обладнання та елементів інфраструктури, має особливе значення. Він допомагає узгодити поняття та терміни, які використовуються в СОП, з правовими дефініціями та термінами і поняттями наукової літератури, яка служить методичною базою при проведенні КВ, та на які наводяться посилання у СОП. Така послідовність дій дозволяє чітко окреслити сфери відповідальності за здійснення процесу та визначити обов'язки прямих виконавців.

На етапі стадійного описання операцій розробник СОП має представити необхідну інформацію згідно з обраним форматом та структурою, встановленою для СОП даного клінічного випробування. Рекомендуємо включати у СОП МПД наступні елементи:

- титул (назва установи – місця проведення дослідження, назва СОП, класифікаційний код, дата створення першої версії, дата перегляду, підписи відповідальної особи);
- призначення або мета;
- відповідальність;
- опис процедури;
- особливі умови її здійснення (якщо існують);
- необхідна компетенція персоналу;
- порядок дій внаслідок невиконання СОП з будь-яких причин;
- порядок моніторингу виконання СОП (чек-лист);
- посилання на інші документи, тематичну літературу, регуляторні та нормативні положення, настанови; порядок перегляду та внесення змін до СОП; визначення термінів;
- додатки (форми супровідних документів, чек-листів, рисунки, діаграми, таблиці тощо).

Описання процедури має бути послідовним, чітким та зрозумілим, включати вимоги щодо часу виконання операції, по-

ложення безпеки та посилання на інші СОП. Також необхідно брати до уваги те, що процедури, які містять більш ніж 10-12 складових операцій, є важкими для запам'ятовування, тому використання великих за об'ємом СОП є ускладненим та невиправданим. У зв'язку з цим рекомендуємо розділити такі СОП на декілька взаємопов'язаних.

Відповідно до стадійного описання операцій розробник СОП має визначити чітку відповідальність за їх виконання. При цьому слід звертати увагу на узгодження відповідальності особи з її функціональними уповноваженнями та фактично існуючими можливостями контролювати здійснення операції.

Дуже важливим елементом СОП є засоби моніторингу та методи перевірки і контролю якості процесу. Ключове значення при цьому має повне охоплення моніторингом усіх описаних у СОП операцій, що є запорукою його системності. Особливо доречним є створення чек-листів, до яких рекомендується включати основні показники результативності та ефективності процесу. Такі чек-листи є дуже зручними для використання при здійсненні контролю якості процесу та під час проведення аудитів. Крім того, вони дають чітку інформацію виконавцям процесу щодо необхідних вимог до якості процесу та його контрольованих параметрів.

Наступним етапом розробки СОП є рецензування, на якому її робоча версія підлягає розгляду рецензентом, до обов'язків якого належить логічний аналіз цієї робочої версії. Дуже доречним при цьому є використання чек-листа, створеного на зборах спеціальної комісії, який містить вимоги до змісту, формату, структури та стилю створеної СОП. Рецензована СОП із правками та зауваженнями повинна бути скорегована розробником та, якщо потрібно, пройти процедуру рецензування

один чи декілька разів, після чого затверджується уповноваженою особою та підписується керівником місця проведення дослідження.

Невід'ємним етапом розробки СОПів, який забезпечує їх результативне впровадження у роботу МПД, є оцінка якості СОП. Цей етап дозволяє викрити можливі недоліки, неточності або невідповідності, виявлення яких є можливим лише при практичній реалізації виконавцями процедури. Оцінка якості СОП передбачає їх тестове використання виконавцем процесу та подальше заповнення ним чек-листа, який дозволяє оцінити основні показники розробленої належним чином СОП. Відповідно до основних складових процесу розробки СОП та вимог щодо її змісту рекомендуємо включити до чек-листа оцінки якості СОП наступні показники: зрозумілість, повнота змісту, правильна послідовність операцій, узгодженість та зрозумілість термінів, доцільність обраного формату та стилю, відповідність та узгодження з існуючими регуляторними актами та додатковою методичною літературою, наявність орфографічних чи стилістичних помилок. Оцінена таким чином СОП може бути додатково скорегована відповідно до потреб та зауважень персоналу, після чого затверджується остаточна версія та вноситься до бази СОП, де зберігаються чинні версії, ті, що втратили чинність та були змінені, робочі та чорнові версії СОП.

Наступний етап – навчання персоналу є інтегрованим підпроцесом, оскільки при цьому відбувається поєднання процесу загального навчання та підвищення кваліфікації персоналу із процесом розробки СОП (рис. 1). Крім того, що СОП на-

дають деталізовані інструкції, щоб забезпечити належне виконання будь якої операції КВ, вони виконують важливу функцію навчання персоналу на початку випробування, при залученні до КВ нових працівників та при поточному навчанні. СОП доцільно використовувати при проведенні семінарів і тренінгів, тестування при перевірці кваліфікації персоналу тощо. Навчання персоналу виступає як один із завершальних етапів розробки СОП, який передує її впровадженню.

Впровадження є найвідповідальнішим етапом розробки СОП, після якого усі операції процесу мають виконуватись тільки згідно із затвердженою СОП. Для успішного впровадження відповідальна особа має забезпечити наявність достатньої кількості екземплярів СОП на робочих місцях, особливо у осіб, які є відповідальними за здійснення операцій. Також важливим є своєчасне видалення та переміщення в архів попередніх версій СОП, тому рекомендуємо використовувати для контролю обігу СОП комп'ютеризовану базу, яка дозволить ефективно управляти системою регламентних документів.

Після впровадження СОП розробник має здійснювати її систематичний перегляд шляхом оцінки придатності, ефективності, зручності та актуальності. Особливо важливим це стає при внесенні змін до процесу, які мають бути негайно відображені в оновленій версії СОП із подальшим проходженням нею скороченої процедури розробки (корегування, рецензування, оцінка якості, навчання персоналу, впровадження).

На основі вищезапропонованих підходів нами була розроблена СОП А – 1.01 «Розробка стан-

дартної операційної процедури» для Клініко-діагностичного центру НФаУ, яка має бути стандартом для створення усіх СОП на МПД, та відображає загальну методику розробки СОП.

Розроблена модель дозволяє визначити дії персоналу, залученого до процесу розробки СОП, та удосконалити процес створення документованих процедур. Використання запропонованої моделі має підвищити ефективність усіх процесів КВ на МПД та зменшити вірогідність виникнення ризиків, що є важливим аспектом забезпечення якості даних КВ.

#### ВИСНОВКИ

1. В результаті проведеного аналізу останніх досліджень та нормативної бази, що регулює проведення клінічних досліджень в Україні, визначена потреба у створенні науково обґрунтованих підходів до створення системи СОП на МПД.

2. З метою стандартизації процесів КВ та забезпечення ефективності впровадження документованих процедур запропоновано модель розробки СОП на МПД, яка включає 8 основних етапів.

3. Наведені рекомендації щодо реалізації запропонованих етапів та визначені функції і відповідальність персоналу, залученого до процесу розробки СОП.

4. Відповідно до запропонованих підходів розроблено СОП А – 1.01 «Розробка стандартної операційної процедури», яка містить загальну методику розробки СОП.

5. Запропоновані підходи є теоретичною базою для створення узгодженої та реально функціонуючої системи СОП на МПД, яка є одним із найважливіших інструментів забезпечення якості КВ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Ратушна К.Л. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* – 2013. – Вип. 27. – С. 15-16.

2. Зупанец І.А., Безуглая Н.П., Маслий Г.В., Гринцов Е.Ф. // Вісник фармакол. та фармації. – 2009. – №4. – С. 33-35.
3. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б., Коваленко В.Н. и др. Клинические испытания лекарственных / Под ред. В.И.Мальцева. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Лікарські засоби. Належна клінічна практика. – К., 2009. – 67 с.
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №690 від 23.09.2009 р. «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» [Електронний ресурс]. – Режим доступу до законодавчо-нормативного документа: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z1010-09>.
6. David C. Peterson Assuring the Effective Use of Standard Operating Procedures (SOPs) In Today's Workforce [Електронний ресурс]. – Режим доступу до статті: <http://www.biopharminternational.com/biopharm/Article/Assuring-the-Effective-Use-of-Standard-Operating-P/ArticleStandard/Article/detail/371024>
7. Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP): Guidance for Implementation / World Health Organization, 2005. – 125 p.
8. Kolman J., Meng P., Scott G. Good clinical practice: standard operating procedures for clinical investigators. – New Jersey: Johns Wiley & Sons, 1998. – 174 p.

#### **РОЗРОБКА МЕТОДИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО СТВОРЕННЯ СТАНДАРТНИХ ОПЕРАЦІЙНИХ ПРОЦЕДУР НА МІСЦІ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ**

**В.Е.Доброва, К.О.Зупанець, К.Л.Ратушна**

**Національний фармацевтичний університет**

*Ключові слова:* клінічне випробування; стандартні операційні процедури; забезпечення якості; регламентація процесів

Встановлена необхідність наукового обґрунтування підходів до створення СОП та розробки методичних засад із побудови системи регламентуючої документації на місці проведення дослідження (МПД). З метою стандартизації документування процесів КВ запропоновано загальну модель розробки СОП, яка дозволяє уніфікувати та удосконалити процес її створення і складається з 9 основних етапів: колективне обговорення та визначення виконавців; створення робочої версії; рецензування; корегування; затвердження; оцінка якості; навчання персоналу; впровадження та внесення до бази СОП; періодичний перегляд та оновлення. Наведені рекомендації щодо реалізації кожного складового етапу моделі, а також визначені дії та відповідальність персоналу, залученого до процесу розробки СОП. Проведено детальний аналіз щодо вибору стилю викладення СОП у залежності від її функціонального призначення та визначені ключові елементи структури СОП. Запропоновані методичні підходи є теоретичною базою для створення системи регламентуючої документації на МПД та ефективного управління нею.

#### **РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К СОЗДАНИЮ СТАНДАРТНЫХ ОПЕРАЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР НА МЕСТЕ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ**

**В.Е.Доброва, Е.А.Зупанец, К.Л.Ратушная**

**Национальный фармацевтический университет**

*Ключевые слова:* клиническое испытание; стандартные операционные процедуры; обеспечение качества; регламентация процессов

Установлена необходимость научного обоснования подходов к созданию СОП и разработки методических принципов построения системы регламентирующей документации на месте проведения клинического испытания. Предложена общая модель разработки СОП, которая позволяет унифицировать и усовершенствовать процесс её создания, состоящую из 9 этапов: коллективное обсуждение и определение исполнителей; создание рабочей версии; рецензирование; корректировка; утверждение; оценка качества; обучение персонала; внедрение и внесение в базу СОП; периодический пересмотр и обновление. Даны рекомендации по реализации каждого этапа модели, а также определены действия и ответственность персонала, участвующего в процессе разработки СОП. Проведен детальный анализ выбора стиля изложения СОП в зависимости от её функционального назначения и определены ключевые элементы структуры СОП. Приведенные в статье методические подходы являются теоретической базой для создания системы регламентирующей документации на месте проведения клинического испытания и эффективного управления ею.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 53. Тел. (57) 706-30-71.  
E-mail: dobrova\_vika@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 26.10.2012 р.