УДК 615:519.076

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

Національний фармацевтичний університет

НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РОЛІ СТАНДАРТНИХ ОПЕРАЦІЙНИХ ПРОЦЕДУР У СИСТЕМІ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

У статті запропоновано розробити науково обґрунтовані підходи до створення системи СОП на МПД з метою систематизації регламентування документації та забезпечення ефективності її використання. Розроблено структурну схему СОП у КВ, визначено їх внутрішню взаємодію та місце у системі забезпечення якості КВ, а також запропоновано класифікаційно-функціональну структуризацію СОП на МПД та виділені основні групи процесів КВ.

Ключові слова: клінічне випробування, забезпечення якості, стандартні операційні процедури, регламентація процесів.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Невід'ємним та відповідальним етапом у життєвому циклі створення нового лікарського засобу є клінічні випробування (КВ). На основі інформації, яка отримується за результатами КВ, відповідними регуляторними органами приймається рішення про реєстрацію досліджуваного препарату та, відповідно, дозвіл його виведення на фармацевтичний ринок. Головною умовою забезпечення належного проведення клінічного випробування є відповідність вимогам Належної клінічної практики та протоколу дослідження, яке дозволяє отримати надійні та науково достовірні результати, а також гарантувати безпеку та благополуччя суб'єктів дослідження. Все більшої актуальності набувають питання належного планування, організації КВ та статистичного аналізу отриманих даних, які є основою концепції забезпечення якості у КВ.

На сьогоднішній день розроблено ряд нормативних документів, які містять вимоги стосовно етичних та наукових аспектів проведення якісного клінічного дослідження, планування і розробки моделей статистичного аналізу, та регламентують дії сторін, залучених до КВ [1, 2, 3, 6, 7]. Настанова з належної клінічної практики (GCP ICH) у 14 принципі встановлює необхідність застосування системи процедур, які мають забезпечувати якість КВ у всіх його аспектах. Система контролю та забезпечення якості прописується у стандартних операційних процедурах, впровадження яких має відбуватись на всіх етапах планування та проведення дослідження від початку розробки протоколу до здійснення статистичної обробки даних. Це свідчить про важливу роль та критичне значення СОП в системі забезпечення якості КВ, що робить актуальними питання їх розробки, успішного впровадження та включення до програми навчання персоналу.

На сьогоднішній день стандартні операційні процедури набули великого значення та стали невід'ємною частиною діяльності МПД. Організація КВ передбачає виконання великого об'єму робіт та ініціює здійснення значної кількості процесів, що потребує створення широкого переліку СОП. Відсутність систематичного підходу до розробки СОП на МПД може призвести до їх неузгодженості, суперечливості або повторюваності. Це спостерігається у випадках, коли частина процесу описується у декількох СОП, якими призначаються різні відповідальні за його здійснення, або ж навпаки, коли деякі процеси зовсім не регламентується в жодній СОП [5].

Несистематична регламентація процесів, яка відбувається під впливом нагальної потреби, безпідставно та без виваженого розуміння її призначення та необхідності створення, призводить до фрагментарного охоплення документованими процедурами операцій та робіт, які, як наслідок, не мають послідовного опису. Зрозуміло, що при

© В. Є. Доброва, К. О. Зупанець, К. Л. Ратушна, 2013

цьому використання СОП не може бути ефективним. Отже, нагальною стає проблема забезпечення створення узгодженої та несуперечливої системи регламентуючих документів, що потребує наукового обґрунтування регламентації процесів КВ та створення моделей їх системної розробки.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Аналіз існуючих публікацій, що стосуються використання СОП при проведення КВ, дозволив визначити актуальність питань створення та ефективного впровадження СОП на МПД [2]. У ряді джерел розглянуті проблеми належної розробки документованих процедур, питання важливості їх використання для забезпечення відповідності проведення КВ вимогам GCP та протоколу дослідження [4, 5]. Однак на теперішній час відсутнє теоретико-методологічне обґрунтування підходів до розробки СОП та створення єдиної внутрішньо узгодженої системи регламентуючої документації на МПД.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Не зважаючи на наявність публікацій, в яких розглядається важливість використання СОП на МПД, актуальним залишається питання наукового обґрунтування підходів до створення та запровадження ефективної системи регламентації процесів КВ, яка є частиною їх стандартизації та забезпечення якості.

ФОРМУВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

З метою систематизації регламентування документації на МПД КВ та забезпечення ефективності її використання під час проведення дослідження необхідно обґрунтувати підходи до створення системи СОП та визначити розподіл їх сфер застосування.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Стандартні операційні процедури є засобом, які дозволяють спонсору клінічного випробування забезпечити виконання умов GCP під час планування, проведення КВ та аналізу його результатів. Використання СОП створює єдині умови для виконання функцій, що забезпечує уніфікацію процесів та мінімізує ризики виникнення невідповідностей. Створення комплексу СОП потребує значних витрат часу та трудових ресурсів, але результатом цієї трудомісткої роботи є наявність чіткої та внутрішньо узгодженої системи документації, легкої у використанні, яка надає кожному працівнику деталізовану інформацію щодо того, яким чином він має реалізовувати свої функції. Проведений в процесі дослідження структурно-логічний аналіз дозволив визначити, що використання комплексу СОП для проведення КВ надає такі переваги:

- наявність задокументованих процедур КВ;
- скорочення витрат часу та коштів на контроль виконання функцій;
- максимально уніфіковане здійснення процедур;
- ефективне навчання персоналу;
- допомога у проведенні моніторингу та аудитів.

Регламентація процесів КВ повинна відбуватися за стандартом, який забезпечуватиме створення єдиної внутрішньо узгодженої системи регламентуючої документації на місці проведення дослідження. Одним із перших етапів розроб-

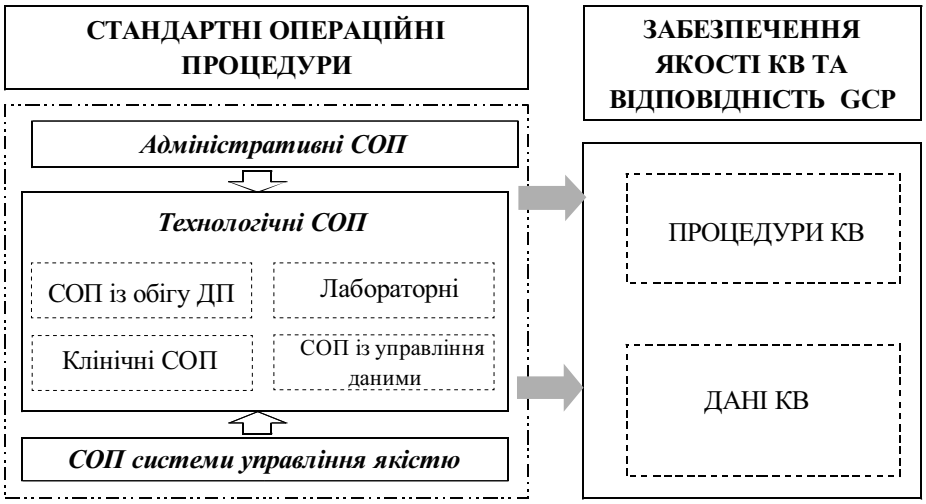

Рис. 1. *Структурна схема ролі СОП у системі забезпечення якості КВ*

ки цього стандарту є визначення процесів, які необхідно документувати та створення структури регламентуючої документації. Виділення процесів КВ потребує їх класифікації відповідно до функцій, що реалізуються при здійсненні процесу, або відповідно до основних логічних етапів організації клінічного випробування.

Для забезпечення створення єдиної системи СОП, пропонуємо структурну схему СОП у системі забезпечення якості КВ, яка визначає розподіл сфер застосування СОП на МПД, їх внутрішню взаємодію та місце у системі забезпечення якості (рис. 1). Відповідно до запропонованої моделі, було виділено три блоки СОП на МПД, які повинні мати чітко визначені сфери застосування. Адміністративні СОП мають описувати процеси планування, контролю, координування, організації, роботи із персоналом та інші процеси управління на МПД. Зважаючи на типи цих процесів, адміністративні СОП мають більш загальний характер та здебільшого описують головні принципи здійснення процесів.

На базі даної моделі та після аналізу переліку процесів, що мають місце при проведенні КВ за функціональним призначенням, була запропонована класифікаційно-функціональна структура СОП на МПД (рис. 2). В межах даної структури були виділені наступні групи процесів:

1. Адміністративні: розробка СОП, навчання персоналу, планування КВ, оцінка закладу щодо можливості проведення КВ, організація КВ та підготовка місця проведення дослідження, організація роботи групи дослідників, розробка протоколу, його та валідація, отримання інформованої згоди, управління комп'ютерною безпекою, завершення випробування та ін.

2. Клінічні: включення пацієнтів/добровольців до КВ, отримання інформованої згоди, заповнення ІРФ, поводження із біозразками та ін.

3. Лабораторні: Виконання клінічного аналізу крові, виконання біохімічного аналізу зразків, калібрування термометру та ін.

4. Процеси, що регламентують обіг досліджуваного препарату (ДП): маркування ДП, поводження із невикористаними зразками ДП, отримання та зберігання ДП, перевезення та розподіл ДП по місцям проведення дослідження, забезпечення суб'єктів КВ зразками ДП та ін.

5. Процеси управління даними (запис даних, введення даних до комп'ютеризованої бази, захист даних від несанкціонованого доступу, кодування, зберігання даних, розробка бази даних, верифікація даних, архівація та ін.) .

6. Процеси системи управління якістю (підготовка до моніторингів, підготовка до аудитів, здійснення процедур контролю якості тощо.).

7. Процеси статистичного аналізу (розробка плану статистичного аналізу, проміжний статистичний аналіз, аналіз даних, складання статистичного звіту та ін.).

Класифікацію СОП необхідно використовувати при їх кодуванні (присвоєнні шифру) з метою забезпечення швидкого та зручного управління регламентуючою документацією. Особливо доречним це стає при використання комп'ютерної бази СОП із сервісами пошуку, оновлення та управління існуючими версіями СОП. Використання запропонованої структури дозволить розмежувати сфери застосування СОП та швидко і ефективно управляти регламентуючою документацією.

Своєчасна та науково обґрунтована розробка СОП забезпечить належне виконання процедур КВ та отримання достовірних даних, що є принциповою основою забезпечення якості КВ та його відповідності вимогам GCP.

Введення моделі регламентації процесів КВ дозволяє обґрунтувати та систематизувати назви СОП, визначити їх місце у системі якості КВ. Крім цього, за допомогою цієї моделі можливо уникнути несистематичної регламентації процесів, яка призводить до створення безлічі бездіяльних формальних документів, що, навпаки, ускладнюють роботу персоналу. Використання науково обґрунтованої моделі регламентації КВ робить можливим ефективне управління СОП на МПД, та відповідно, підвищує рівень відповідності процесів МПД вимогам СОП.

Таким чином, актуальність питання належної регламентації процесів КВ говорить про необхідність створення належних методик їх розробки і впровадження у діяльність місць проведення дослідження.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. З метою систематизації регламентування документації та забезпечення ефективності її використання під час проведення дослідження була проаналізована і визначена потреба у розробці науково обґрунтованих підходів до створення системи СОП на МПД.

2. Для забезпечення належного наукового обґрунтування регламентації процесів розроблено структурну схему СОП у КВ, яка визначає розподіл сфер застосування СОП на МПД, їх внутрішню взаємодію та місце у системі забезпечення якості.

3. В процесі наукових досліджень запропоновано класифікаційно-функціональну структуризацію СОП на МПД, в межах якої були виділені основні групи процесів КВ.

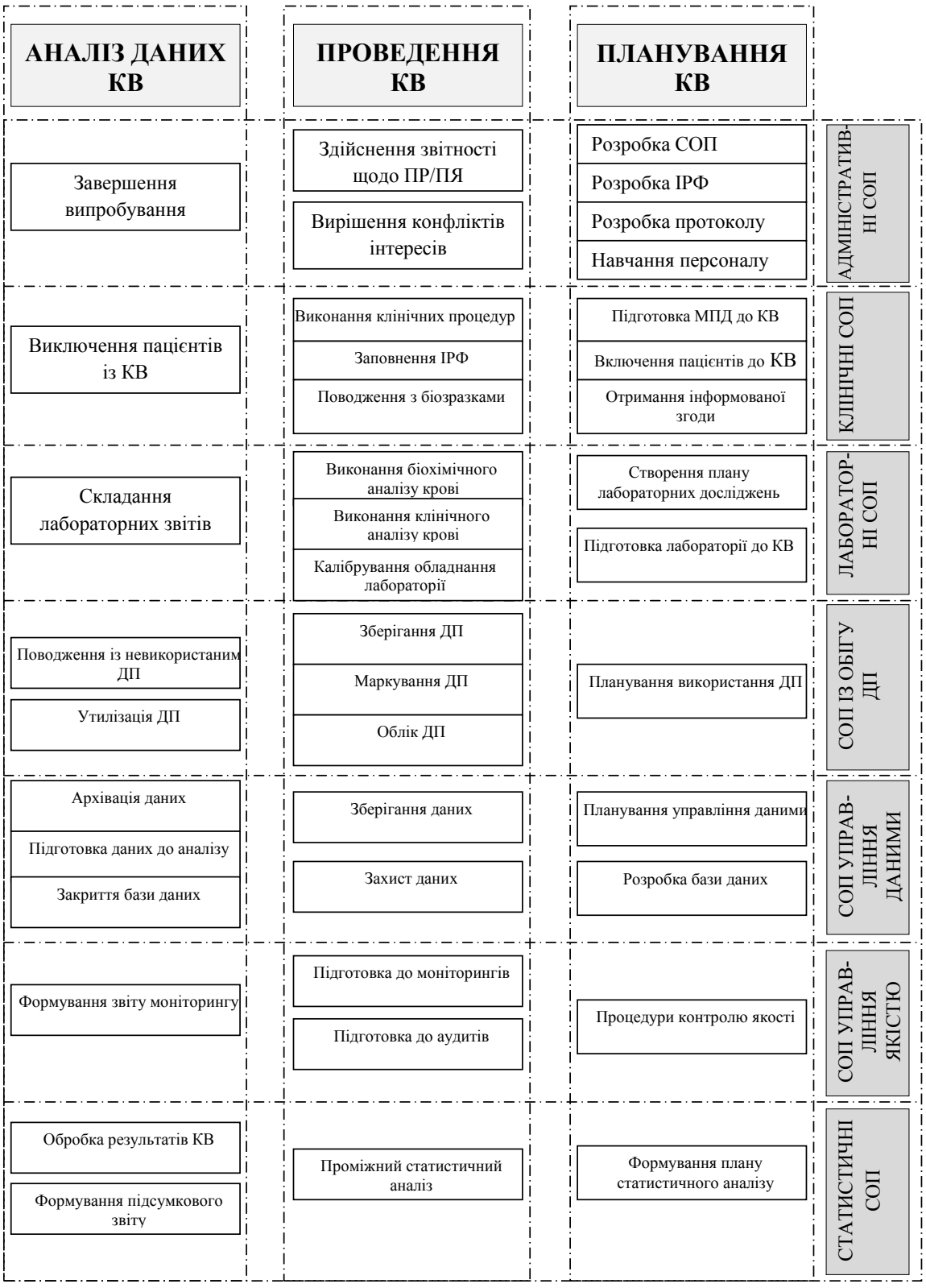

Рис. 2. *Класифікаційно-функціональна модель регламентації процесів КВ*

4. Наукові підходи до систематизації СОП на МПД, обґрунтування їх ролі у системі забезпечення якості КВ та класифікація їх структури є науково-теоретичною базою для проведення належної регламентації процесів КВ, аналізу існуючих та розробки нових СОП КВ, а також створення системи оцінки їх відповідності, що є предметом подальших досліджень у цьому напрямку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», 2008 р.

2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Лікарські засоби. Належна клінічна практика. – Київ, 2009. – 67 с.

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» [Електроний ресурс]. – Режим доступу до законодавчо-нормативного документу: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z1010-09.

4. Стандартные операционные процедуры в процессе обеспечения качества клинической базы/И. Зупанец, Н. Безуглая, Г. Маслий, Е. Гринцов// Вісник фармакології та фармації. – 2009. – № 4. – С. 33-35.

5. David C. Peterson Assuring the Effective Use of Standard Operating Procedures (SOPs) In Today's Workforce [Електроний ресурс]. – Режим доступу до статті: http://www.biopharminternational.com/biopharm/Article/Assuring-the-Effective-Use-of-Standard-Operating-P/ArticleStandard/Article/detail/371024

6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHP). Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. 2007. http://www.ema.europa.eu/docs.

7. Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP): Guidance for Implementation/ World Health Organization, 2005 — 125 p.

УДК 615:519.076

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

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ РОЛИ СТАНДАРТНЫХ ОПЕРАЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР В СИСТЕМЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

В статье предложено разработать научно обоснованные подходы к созданию системы стандартных операционных процедур (СОП) на месте проведения исследования (МПД) с целью систематизации регламентирования документации и обеспечения эффективности её использования. Разработана структурная схема СОП в клинических исследованиях (КИ), определено их внутреннее взаимодействие и место в системе обеспечения качества КИ, а также предложена классификационно-функциональная структуризация СОП на МПД и выделены основные группы процессов КИ.

Ключевые слова*:* клиническое исследование, обеспечение качества, стандартные операционные процедуры, регламентация процессов.

UDC 615:519.076

V. Ye. Dobrova, K. O. Zupanets, K. L. Patushna

SCIENTIFIC SUBSTANTIATION OF STANDARD OPERATIONAL PROCEDURES ROLE IN QUALITY ASSURANCE SYSTEM IN CLINICAL DRUG TRIALS

The article is invited to develop the scientifically grounded approaches to the generation of standard operational procedures (SOPs) system in clinical sites in order to systematize the processes regulation and assure the effective use of SOPs. Structural scheme of SOPs in clinical trial has been developed, its internal interaction and place in the quality assurance system in clinical trials has been determined, the classification-functional structuring of SOPs in clinical sites has been proposed and the basic groups of processes have been given.

Key words: clinical trial, quality assurance, standard operational procedures, process regulation.

Адреса для листування:
61002, м. Харьків, вул. Пушкінська, 53.
Науковий відділ НФаУ.
Тел. (057) 706-22-19.

Надійшла до редакції:
19.02.2013