

УДК 615:519.076

К. О. ЗУПАНЕЦЬ, В. Є. ДОБРОВА, О. М. ПРОСКУРНЯ

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ІНТЕГРОВАНОЇ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ КЛІНІЧНИМ ВИПРОБУВАННЯМ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА МІСЦІ ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

*У статті проведено аналіз сучасних базових настанов щодо фармацевтичної розробки ЛЗ ICH Q8, ICH Q9 і ICH Q10, вивчено можливість впровадження методології «Якість шляхом розробки» у клінічне дослідження лікарського засобу. Запропоновано модель системи управління якістю клінічного випробування на місці проведення досліджень шляхом інтеграції стандарту ISO 9001:2009 у загальну нормативну структуру, що забезпечує належне виконання дослідження.*

**Ключові слова:** клінічне випробування, система управління, лікарський засіб, місце проведення дослідження, фармацевтична система якості.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Головною характеристикою якості лікарського засобу (ЛЗ) як продукту, що призначається для фармакотерапії певних захворювань та потреб пацієнта, є можливість ефективно та безпечно впливати на перебіг цього захворювання (лікувати, стабілізувати стан пацієнта, попереджувати розвиток ускладнень та ін. або профілактично запобігати його появі). Перша оцінка цих показників для людини відбувається на стадії проведення клінічних випробувань лікарського засобу (КВ ЛЗ). При цьому показники безпеки та ефективності ЛЗ, який розробляється, мають бути забезпечені вимогами до специфікації, якістю відповідних технологічних процесів виробництва, а також організацію проведення ретельного аналітичного контролю у ЛЗ кількісного складу активної діючої речовини, допоміжних речовин, домішок та ін. [9, 15].

Відповідно до сучасних світових науково-практичних тенденцій щодо впровадження методології «Якість шляхом розробки» (quality by design – QbD) створення та розробка нового фармацевтичного продукту мають виконуватися у відповідності до настанов ICH Q8 «Фармацевтична розробка», ICH Q9 «Управління ризиками» та ICH Q10 «Фармацевтична система якості» [6-8]. Ці настанови стосуються безпосередньо процесів виробництва, обумовлюють аспекти забезпечен-

ня якості розробки та впровадження виробничих технологій і формально не регулюють КВ ЛЗ. Так, сфера застосування настанови ICH Q8 характеризується як «...надати вказівки щодо вмісту п. 3.2.P.2 («Фармацевтична розробка») для лікарських препаратів в модулі 3 реєстраційного досяє в форматі загального технічного документа (CTD)...», але далі зазначено, що «ця настанова не розповсюджується на вміст заявок на лікарські препарати, що знаходяться на стадіях клінічних досліджень в ході розробки ліків. Проте принципи цієї настанови також важливо враховувати на цих стадіях» [7].

Одним з ключових показників згідно методології QbD є цільовий профіль якості препарату (quality target product profile – QTPP), який у настанові ICH Q8 визначається як «очікуваний набір показників якості лікарського препарату, який в ідеалі буде досягнутий для забезпечення необхідної якості лікарського препарату з урахуванням його безпеки та ефективності» [6, 15]. Таким чином показники ефективності та безпеки ЛЗ, які визначаються в ході КВ, мають бути забезпечені складовими показниками цільового профілю якості препарату, а також достовірно оцінені при проведенні клінічного дослідження. Зважаючи на це, КВ має бути включено безпосередньо до системи фармацевтичної розробки ЛЗ і у фармацевтичну систему якості, а до управління КВ ЛЗ мають бути адаптовані підходи та методи, запропоновані у настановах ICH Q8 «Фар-

© Колектив авторів, 2015

мацевтична розробка», ICH Q9 «Управління ризиками» та ICH Q10 «Фармацевтична система якості» [6-8, 11, 16, 17].

З іншого боку управління клінічним дослідженням ЛЗ має проводитися у відповідності до принципів настанови Належної клінічної практики (Good Clinical Practice – GCP), яка є «міжнародним етичним та науковим стандартом якості планування та проведення клінічних випробувань лікарських засобів для застосування у людини, а також документального оформлення і наведення їх результатів» [5]. Згідно з цим нормативним документом відбувається регламентація усіх процесів КВ ЛЗ, регулюється відповідальність та обов'язки залучених у дослідження сторін (спонсора, дослідника, контрактно-дослідницької організації, етичного комітету та ін.), а також формуються вимоги до якості проведення дослідження. Враховуючи те, що фармацевтична система якості на базі настанови ICH Q10 є фактичною інтерпретацією стандарту ISO 9001:2009 для фармацевтичної галузі [1, 13], впровадження саме цього стандарту у систему управління КВ ЛЗ може сприяти вирішенню проблеми інтеграції вимог ICH GCP та ICH Q8, Q9, Q10 у єдину систему та підвищити впевненість у достовірності та науковій цінності результатів дослідження щодо показників ефективності та переносимості/ безпеки ЛЗ як цільових характеристик якості цього продукту.

#### **АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ**

Дослідження щодо впровадження у фармацевтичну промисловість та у сферу фармацевтичної розробки інтегрованої системи якості на базі стандартів серії ISO 9000 та настанов ICH GMP, Q8, Q9, Q10 проводилися у наукових працях Посилкіної О. В., Костюка В. Г., Деренської Я.М. [4, 12].

Аспекти впровадження стандартів серії ISO 9000 у сферу КВ ЛЗ запропоновані у роботах Посилкіної О.В., Сидоренко М.І. Зокрема авторами було детально розглянуто особливості включення у систему фармацевтичної розробки процесу КВ ЛЗ як складової загальної системи створення та розробки нового препарату [13]. Крім того було запропоновано процесну модель КВ I фази, суб'єктом у якій виступає фармацевтична компанія-спонсор клінічних випробувань, а також саме з позиції компанії-спонсора розглянуто декомпозицію процесу управління КВ ЛЗ I фази, де враховані усіх необхідні для спонсора підпроцеси [11].

В попередніх дослідженнях авторів була показана важливість системного вивчення і об-

ґрунтування питань наскрізного забезпечення якості розробки і дослідження ЛЗ на всіх етапах цього процесу, у тому числі при проведенні доклінічних досліджень і при управлінні КВ ЛЗ [2, 3, 10]. Крім того було імplementовано вимоги настанов ICH Q9 і Q10 та стандарту ISO 9001:2009 у процес управління даними в ході реалізації КВ ЛЗ на місці проведення досліджень (МПД), для чого було здійснено ряд методологічних розробок, апробованих у Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету [14].

#### **ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ**

На відміну від розробки технологічних процесів при створенні нового ЛЗ чи удосконаленні існуючого, яка виконується лише з урахуванням конкретних особливостей підприємства-виробника і в якій зазвичай приймають участь фахівці підприємства, КВ ЛЗ виконується за межами підприємства – на МПД. Саме на МПД отримуються науково-доведені дані щодо впливу досліджуваного ЛЗ на організм людини. Таким чином, МПД є важливою складовою процесу управління КВ ЛЗ, яка до сьогодні не була досліджена щодо можливості запровадження загальних підходів щодо управління якістю, впроваджених у інших ключових складових фармацевтичної розробки ЛЗ. Все вищезазначене створило передумови для необхідності розробки науково обґрунтованої системи управління КВ ЛЗ на МПД на базі реалізації вимог стандарту ISO 9001:2009 та з урахуванням настанов GCP, ICH Q8, ICH Q9 і ICH Q10.

#### **ФОРМУВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ**

Метою даної роботи є обґрунтування моделі управління КВ ЛЗ на МПД шляхом інтеграції принципів системи стандартів ISO 9000 та вимог настанов ICH Q8, ICH Q9 і ICH Q10 у традиційні процедури управління клінічними дослідженнями на базі засад Належної клінічної практики.

#### **ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Сучасні фармацевтичні виробники формують власні системи якості як правило на базі стандарту ISO 9001:2009, враховуючи галузеві настанови GCP, ICH Q8, ICH Q9 і ICH Q10 (рис.1). Для виробника ЛЗ, який виступає спонсором проведення КВ, МПД є аутсорсинговою структурою, взаємодія з якою може здійснюватися безпосередньо фахівцями одного з підрозділів підприємства або через залучення посередника – контрактної дослідницької організації (КДО).

Для забезпечення якості своєї роботи, а як результат якості проведення КВ ЛЗ, і задля підвищення своєї конкурентоспроможності на ринку послуг з організації КВ, КДО так само можуть впроваджувати у свою роботу принципи стандарту ISO 9001:2009.

Таким чином, можна запропонувати загальну модель управління якістю КВ ЛЗ, ключовими структурами у якій є виробник (спонсор КВ ЛЗ), МПД та КДО, а концептуальною основою, яка

пов'язує їх в одне ціле, може виступати стандарт ISO 9001:2009 (рис. 1).

Згідно до положень стандарту ISO 9001:2009 створення системи управління якістю не можливе без чіткого визначення процесів, об'єктів, що знаходяться на їх вході та виході, а також ресурсів та нормативних документів, які забезпечують виконання цього процесу. Враховуючи це, пропонуємо загальну процесну модель управління КВ ЛЗ на МПД, надану на рис. 2.

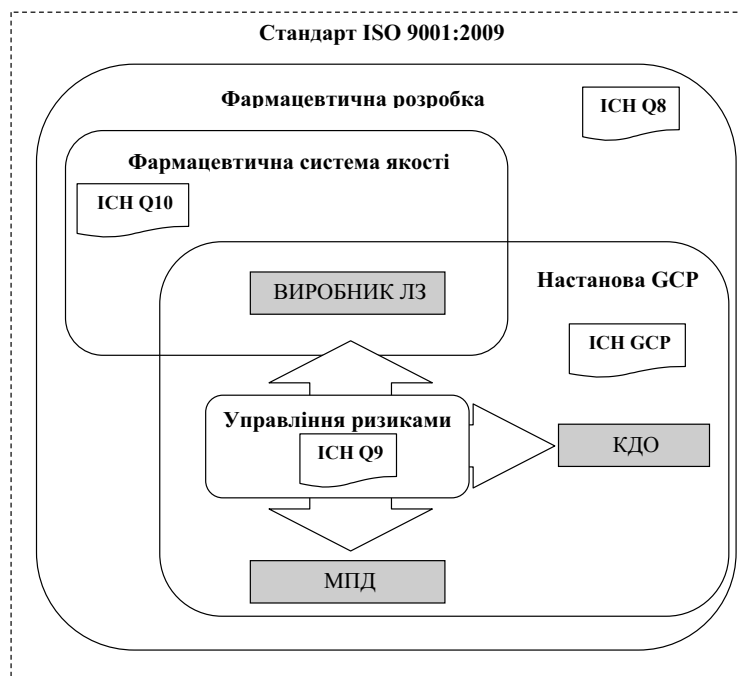


Рис.1. Модель системи управління якістю клінічного випробування ЛЗ

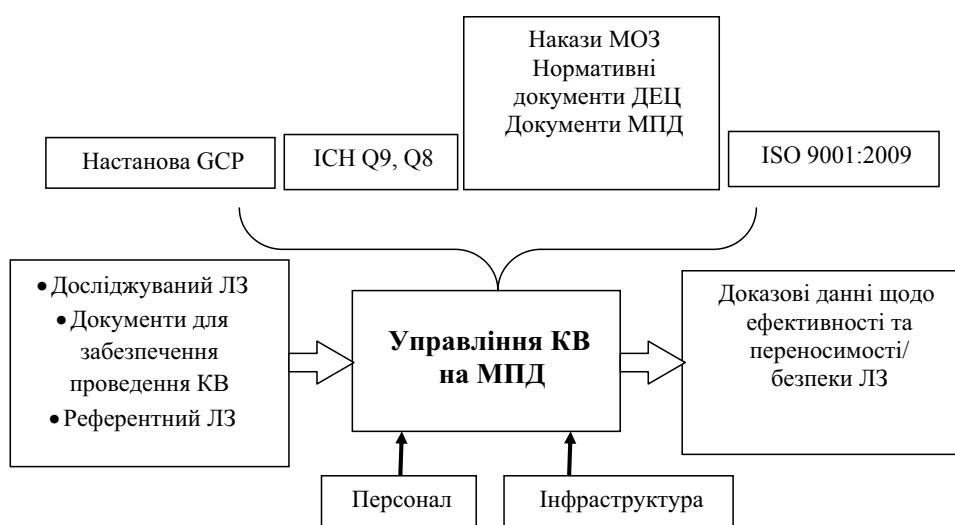


Рис. 2. Загальна схема процесу управління місцем проведення дослідження при клінічному випробуванні лікарського засобу

Система управління КВ ЛЗ на МПД має включати такі процеси: реалізація відповідальності вищого керівництва щодо якості, управління ресурсами, управління процесами життєвого циклу продукту, управління документацією, а також вимірювання, аналіз та поліпшення системи управління якістю. При цьому процес управління життєвим циклом продукту є головним, усі інші допоміжними, тому подальша наша увага була приділена саме йому (рис. 3).

Процеси життєвого циклу продукту включають в себе такі процеси: аналіз дослідником заявки, запропонованої замовником (спонсором або КДО); аналіз договору на проведення КВ ЛЗ; закупівлю витратних матеріалів та обладнання, необхідного для забезпечення проведення КВ ЛЗ; організацію та проведення вхідного контролю ЛЗ, які постачаються замовником; зберігання ЛЗ на МПД.

До процесів управління життєвого циклу безпосередньо відноситься процес управління клінічним дослідженням на МПД, для алгоритмізації якого нами була розроблена структурна схема (рис.4). Вихідні результати виконання процесу управління КВ ЛЗ є вхідним продуктом для процесу управління даними на МПД.

Проведення наших подальших досліджень буде направлено до побудови розгалуженої про-

цесної моделі системи управління КВ ЛЗ на МПД за допомогою методології функціонального моделювання IDEF0 та впровадження підходів ризик орієнтованого менеджменту для ключових процесів випробування.

### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Проведено аналіз базових настанов щодо фармацевтичної розробки ЛЗ таких як ICH Q8, ICH Q9 і ICH Q10, вивчено можливість впровадження методології «Якість шляхом розробки» у клінічне дослідження ЛЗ та визначені підходи до її реалізації у цей процес.

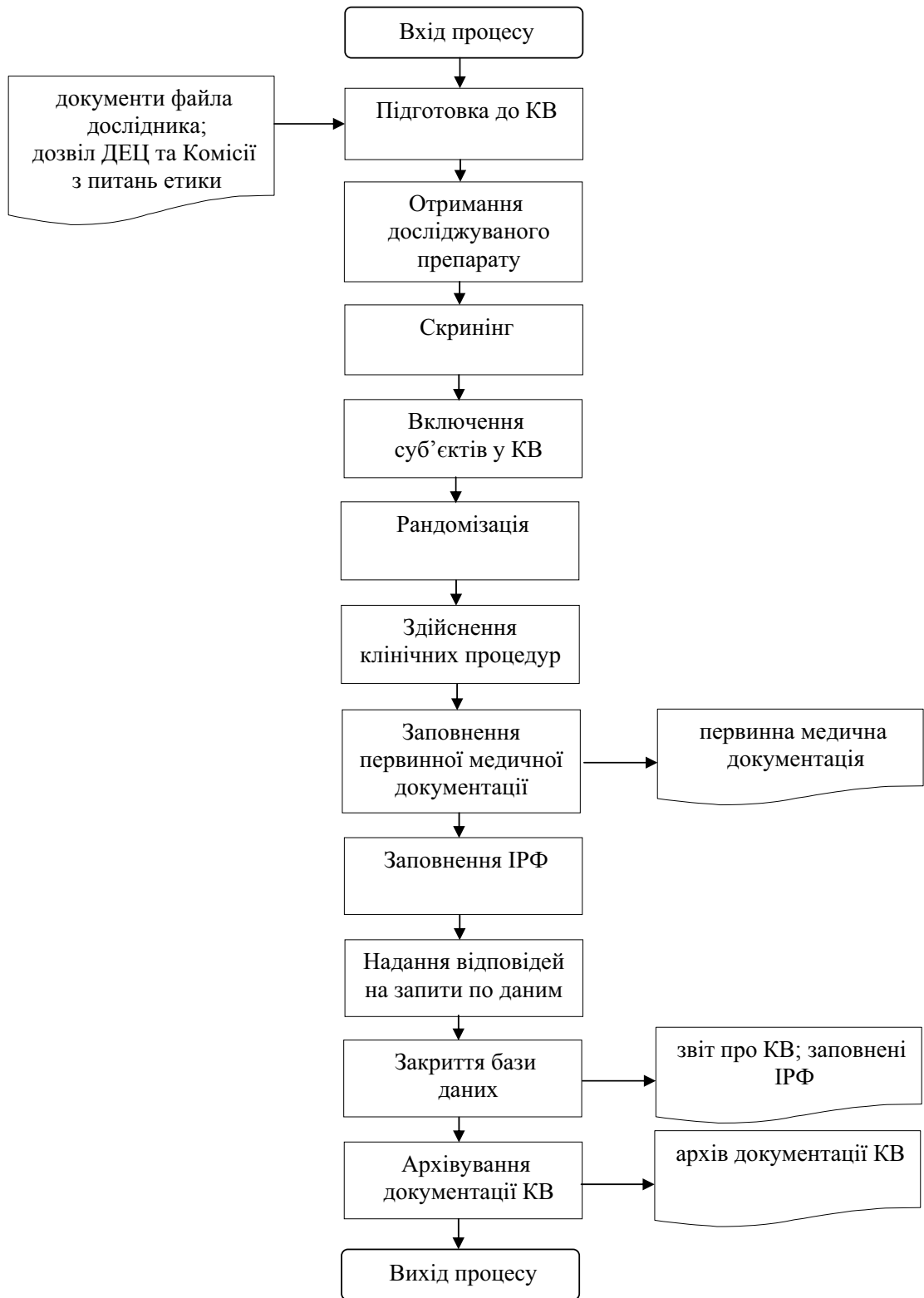
2. Показана важливість запровадження на МПД загальних підходів щодо управління якістю, впроваджених у інших складових процесах фармацевтичної розробки ЛЗ.

3. Розроблено загальну модель управління КВ ЛЗ, в якій визначено ключові структури – це виробник-спонсор, МПД та КДО, а також показано напрямки можливої взаємодії настанов GCP, ICH Q8, ICH Q9 і ICH Q10 та стандарту ISO 9001:2009 задля забезпечення достовірності результатів досліджень на всіх етапах фармацевтичної розробки ЛЗ і підвищення якості.

4. Запропоновано процесну модель управління КВ ЛЗ на МПД у відповідності до вимог стандарту ISO 9001:2009 та розроблено алгоритм ви-



Рис. 3. Схема процесів системи управління клінічним випробуванням на місці проведення дослідження



**Рис.4.** *Схема процесу управління клінічним випробуванням лікарських засобів на місці проведення досліджень*

конання процесу управління КВ ЛЗ як базового у системі забезпечення якості досліджень.

5. У подальшому заплановано провести деконпозицію складових системи управління КВ ЛЗ на МПД та створити її розгалужену процесної моделі за допомогою методології функціонального моделювання IDEF0. Крім того важливим аспектом наших подальших досліджень буде впровадження підходів ризик орієнтованого менеджменту для ключових процесів КВ ЛЗ.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Александров А.В. Вызовы и возможности документа ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» / А.В. Александров // Промышленное обозрение. – 2008. – 4(9). – С. 19–21.
2. Доброва В. Є. Методичні засади управління даними та обробки результатів клінічних випробувань у відповідності з сучасними вимогами / В. Є. Доброва, І. А. Зупанець // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2011. – Вип. 3 (17). – С. 17–22.
3. Зупанець К. О. Аналіз проблем забезпечення належної роботи з даними, які отримані при проведенні клінічного дослідження / К. О. Зупанець // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2014. – № 6 (38). – С. 60–66.
4. Костюк Г.В. Актуальні проблеми організації системи управління проектами на фармацевтичних підприємствах / Г.В. Костюк, Я.М. Деренська, О.В. Посилкіна // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2008. – № 1 (2). – С. 43–48.
5. Лікарські засоби. Належна клінічна практика : настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – К. : «Моріон», 2009. – 68 с.
6. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9): настанова СТ-Н МОЗУ 42-2.0:2011. – К. : «Моріон», 2011. – 36 с.
7. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8): настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – К. : «Моріон», 2011. – 44 с.
8. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10): настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. – К. : «Моріон», 2011. – 32 с.
9. Моллах Х.А. Управление рисками в фармацевтическом производстве, 1-е изд.: Пер. с англ./ Х.А. Моллах, М. Лонг, Г.С. Бейсмен – М.: Группа компаний ВИАЛЕК, 2014 – 472 с.
10. Наукове обґрунтування моделі організації та проведення клінічних випробувань за участі здорових добровольців : метод. рек. / І. А. Зупанець, В. Є. Доброва, М. Г. Старченко та ін. – К. : ДП «Державний експертний центр України», 2011. – 32 с.
11. Посилкіна О. В. Імплементация процесного підходу як фактор підвищення ефективності управління клінічними випробуваннями нових лікарських засобів / О.В. Посилкіна, М. І. Сидоренко // Клінічна фармацевція. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 21–29.
12. Посилкіна О.В. Методичні засади оцінки ефективності діяльності і конкурентоспроможності контрактно-дослідних організацій з надання логістичних послуг у сфері клінічних досліджень / О.В. Посилкіна, І.А. Зупанець, А.Г. Хромих, В.В. Николаева // Клінічна фармацевція. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 17–24.
13. Посилкіна О.В. Наукові підходи до управління якістю досліджень і розробок у фармацевтичній галузі / О. В. Посилкіна, М. І. Сидоренко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2011. – Вип. 4 (18). – С. 16–23.
14. Ратушна К.Л. Обґрунтування тарозробка процесної моделі системи управління клінічними даними на місці проведення дослідження / К. Л. Ратушна, К. О. Зупанець, В. Є. Доброва // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2013. – №4 (30). – С. 32-37.
15. Botet J. Good practices in pharmaceutical premises and equipment/ J. Botet – Sao Paulo: RCN Editora, 2008 – 458 p.
16. How a data-driven quality management system can manage compliance risk in clinical trials / S. Djali, S. Janssens, S. Van Yper, J. Van Pariis // Drug Information Journal. – 2010. – Vol. 44. – P. 359–373.
17. Kleppinger C. F. Building quality in clinical trial with the use of a quality system / C. F. Kleppinger, L. K. Ball // Clinical Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 51 (S1). – P.111–116.

**УДК 615:519.076**

**Е. А. Зупанец, В. Е. Доброва, Е. М. Проскурня**

**НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИНТЕГРИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА МЕСТЕ ЕГО ПРОВЕДЕНИЯ**

В статье проанализированы современные базовые руководства по фармацевтической разработке лекарственных средств ICH Q8, ICH Q9 и ICH Q10, а также изучена возможность внедрения методологии «Программируемое качество» в клиническое исследование лекарственного средства. Предложена модель системы управления качеством клинического исследования на месте проведения исследования с помощью интеграции стандарта ISO 9001:2009 в общую нормативную структуру, с целью обеспечения надлежащего проведения исследования.

**Ключевые слова:** клиническое исследование, система управления, лекарственное средство, место проведения исследования, фармацевтическая система качества

**UDK 615:519.076**

**K. O. Zupanets, V. E. Dobrova, E. M. Proskurnya**

**SCIENCE JUSTIFICATION OF COMBINED MANAGEMENT SYSTEM OF CLINICAL TRIAL ON CLINICAL SITE**

In this paper modern base guidelines of pharmaceutical development of medicines as ICH Q8, ICH Q9 and ICH Q10 have been analyzed. The opportunity of implementation “Quality by design” methodology in clinical trial management also have been studied. The model of quality management system on clinical site have been suggested which is integrate ISO 9001:2009 approaches into common normative structure for assurance of good conducting of clinical trial.

**Key words:** clinical trial, management system, medicine, clinical site, pharmaceutical quality system.

*Адреса для листування:*

61057 м. Харків, ул. Пушкінська, 27  
Кафедра клінічної фармакології  
та клінічної фармації НФаУ  
E-mail: katyaz@list.ru  
Тел. (057) 706-30-72

Надійшла до редакції:

16.06.2015 р.