

УДК 615.1:658.562.4:657.1

В. О. Лебединець, Я. І. Лопушанська*, В. В. Бачинський**

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків***Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів в Закарпатській області****Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів в Запорізькій області*

РЕГЛАМЕНТАЦІЯ ОБІГУ СТАНДАРТНИХ ОПЕРАЦІЙНИХ ПРОЦЕДУР У ЛАБОРАТОРІЯХ З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

У статті проаналізовано ситуацію з упровадження систем забезпечення якості на базі офіційних лабораторій з контролю якості лікарських засобів. Зроблено огляд нормативної бази, що регламентує діяльність випробувальних лабораторій фармацевтичного профілю. Показано важливість належного функціонування системи документообігу в лабораторіях. Обґрунтовано актуальність застосування ефективних засобів контролю обігу стандартних операційних процедур як документів, що регламентують виконання всіх ключових операцій у рамках системи забезпечення якості лабораторії. Запропоновано підходи до класифікації, ідентифікації, оцінки якості та постійного удосконалення стандартних операційних процедур.

Ключові слова: система забезпечення якості, лабораторія з контролю якості, лікарський засіб, міжнародний стандарт ISO 17025, належна практика для фармацевтичних лабораторій з контролю якості (GPCL), стандартна операційна процедура (СОП).

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Гармонізація вимог щодо функціонування контрольних-аналітичних лабораторій фармацевтичного профілю до європейських почалась наприкінці 90-х років ХХ ст., коли загальнонаціональна система забезпечення якості ліків зазнавала значних змін. У практику організацій, підприємств та установ фармацевтичної галузі почали входити поняття належних практик (good practice) стосовно фармацевтичної розробки, лабораторних і клінічних досліджень, виробництва, транспортування, дистрибуції, зберігання, реалізації, контролю якості тощо. Уперше перед українськими організаціями фармацевтичного профілю, у тому числі випробувальних лабораторій, постала необхідність упровадження системи забезпечення якості (СЗЯ) з виконанням вимог щодо нових видів документів (настанова з якості, стандартні операційні процедури (СОП)) [8].

Поступове збільшення обсягів реалізації лікарських засобів (ЛЗ) на території України і значне розширення асортименту імпортованих

і вітчизняних ліків визначили необхідність гармонізувати засади діяльності національних фармацевтичних лабораторій до європейської і світової нормативної бази [1, 8].

Для уніфікації і стандартизації вимог до діяльності національних лабораторій з контролю якості ліків на міжнародному рівні Всесвітньою організацією з охорони здоров'я (ВООЗ) протягом останніх кількох десятиліть розробляються настанови з так званої належної практики для фармацевтичних лабораторій з контролю якості. Так, Комітет експертів ВООЗ зі специфікацій для фармацевтичних препаратів (WHO Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations) видав уже низку публікацій з «Належної практики для фармацевтичних лабораторій з контролю якості» — WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories (GPCL). Такі документи публікуються як додатки до Серії технічних доповідей ВООЗ (WHO Technical Report Series) [2, 3].

Рекомендації ВООЗ щодо GPCL на сьогодні є основою для національних вимог до функціонування лабораторій з контролю якості ЛЗ у багатьох країнах світу, у тому числі — в Україні. Такі рекомендації гармонізовані із міжнародним стандартом ISO/IEC 17025:2005 [5] і орієнтовані

© В. О. Лебединець, Я. І. Лопушанська,
В. В. Бачинський, 2009

на застосування будь-якою фармацевтичною лабораторією з контролю якості, у тому числі національною, виробничою, комерційною тощо [3].

Вимоги до СЗЯ державних фармацевтичних лабораторій, а також інші критерії атестації таких лабораторій містить чинний Наказ МОЗ від 14.01.2004 № 10 «Про затвердження Порядку проведення атестації та акредитації лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів». Саме за цим наказом проводиться акредитація всіх державних лабораторій з контролю якості ЛЗ в Україні. Однак, відстежуючи зміни в міжнародній нормативній базі, Держлікінспекцією МОЗ України з метою стандартизації вимог до галузевих лабораторій у рамках національної системи забезпечення якості ЛЗ та подальшої інтеграції лабораторій у міжнародну лабораторну систему Наказом Голови Держлікінспекції Г.В. Падалко № 641 від 21.12.2009 були затверджені Методичні рекомендації «Вимоги та рекомендації з належної практики для лабораторій з контролю якості ЛЗ» (далі — Методичні рекомендації з GPCL), які було доручено впровадити в діяльність усіх підпорядкованих Держлікінспекції лабораторій. Цей документ містить сучасні вимоги до фармацевтичних лабораторій і передбачає виконання прогресивних положень міжнародних нормативів [4, 6].

Одним з найважливіших аспектів роботи будь-якої випробувальної лабораторії є система обігу документації. Методичні рекомендації з GPCL містять вимоги щодо контролю документації лабораторії. Так, зазначається, що документація є основною частиною СЗЯ і тому лабораторія повинна встановити та виконувати процедури з контролю та перегляду всіх документів (внутрішнього та зовнішнього походження), які складають частину документації з якості. Повинен бути запроваджений перелік із зазначенням статусу поточної версії та розповсюдження документів, який має бути легкодоступним.

Найбільш відповідальними регламентуючими документами СЗЯ лабораторії є Стандартні операційні процедури (СОП, Standard operating procedure, SOP) [3, 7, 8]. Ці документи — найчисленніші документи в межах СЗЯ — є затвердженими документованими процедурами, що містять вказівки щодо здійснення тих чи інших дій як загального, так і специфічного характеру. Фактично, СОП регламентують усі відповідальні операції в межах лабораторії і застосовуються як для «рутинної» роботи, так і для навчання персоналу.

Згідно з вимогами GPCL всі документовані процедури лабораторії повинні гарантувати, що:

- кожний технічний документ, або документ з якості, має однозначну ідентифікацію (унікальний код);

- відповідні затверджені СОП наявні у відповідних місцях, наприклад, поруч з приладами;

- документи переглядаються та, в разі необхідності, до них вносяться зміни; документи підлягають оновленню через регулярні інтервали часу (як мінімум — через кожні 5 років);

- недіючі документи вилучаються та негайно замінюються актуальними затвердженими версіями;

- переглянуті документи повинні містити посилання на попередні редакції документів;

- застарілі, недіючі СОП зберігаються в архіві для забезпечення простежуваності та вдосконалення документованих процедур.

Для інформування штату лабораторії про нові та переглянуті документи лабораторії має бути впроваджена система контролю змін [3]. Така система повинна гарантувати, що:

- документи, що потребують перегляду, своєчасно вилучаються, перевіряються, оновлюються та затверджуються керівником лабораторії, і тільки після цього вводяться в дію уповноваженою особою з якості;

- штат лабораторії ознайомлюється з оновленими документами під контролем уповноваженої особи з якості, після чого кожен співробітник засвідчує підписом, що ознайомлений з переглянутим документом, усвідомлює всі внесені зміни та зобов'язується виконувати актуалізовані функції, якщо це передбачено змінами.

За вимогами Методичних рекомендацій з GPCL, лабораторіям необхідно розробити й застосовувати затверджені письмові СОП, включаючи (але не обмежуючись тільки ними) документи, що регламентують адміністративні та технічні операції, такі як:

- придбання та отримання замовленого обладнання;

- придбання, одержання й контроль стандартних речовин та референтних матеріалів;

- дії з маркування (наприклад, за допомогою етикеток), розміщення зразків на карантин та зберігання матеріалів;

- встановлення і налагодження устаткування та обладнання;

- відбір зразків (за необхідності) та перевірка;

- тестування зразків з описом застосованих методів та обладнання;

- кваліфікація обладнання;

- калібрування обладнання;

- утримання, очищення та санітарна обробка аналітичних інструментів та приладів;

- очищення лабораторних приміщень, включаючи робочі поверхні столів, обладнання, робочих місць, чистих кімнат (асептичні приміщення),

скляного посуду тощо, включаючи валідацію очищення;

- утилізація зразків, реактивів, розчинників та інших матеріалів;
- моніторинг навколишнього середовища;
- заходи безпеки;
- дії щодо персоналу, включаючи підвищення кваліфікації, навчання, одяг та гігієну.

У той же час докладних настанов щодо оформлення СОП, їх структури, ступеня докладності викладу вимог, класифікації тощо. Методичні рекомендації з GPCSL не містять. Це викликає певні проблеми, адже кожна лабораторія фактично самостійно повинна розробляти правила обігу цих документів, алгоритми виконання дій на всіх етапах життєвого циклу СОП, методи оцінки їх придатності та забезпечення актуальності. При цьому досить часто допускаються суттєві помилки, які ведуть до невідповідностей у роботі, а отже — можуть негативно вплинути на результати аналізів.

Зважаючи на це, розробка та наукове обґрунтування раціональних підходів до управління обігом СОП у межах СЗЯ фармацевтичних лабораторій є актуальним напрямком прикладних досліджень.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

У вітчизняній профільній літературі публікацій, що висвітлюють методологію впровадження на базі фармацевтичних лабораторій систем якості взагалі та управління документацією зокрема, практично немає. Частково це пояснюється постійними змінами нормативної бази, а частково — відсутністю серйозних наукових досліджень у цьому напрямку. Фактично, більшість публікацій у фахових виданнях носить характер роз'яснення того чи іншого положення нормативних документів і повною мірою науковими дослідженнями їх назвати не можна [4, 8]. Прикладними ж аспектами впровадження систем забезпечення якості на вітчизняних фармацевтичних підприємствах, а також на базі лабораторій з контролю якості ЛЗ, займалися такі фахівці, як проф. С. В. Сур, проф. Ю. В. Підпружников, доц. В. Г. Нікітюк, доц. Т. В. Шакіна, доц. Т. В. Герасимчук та ін.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Зважаючи на відсутність усталених загальноприйнятих підходів до управління документацією в межах СЗЯ вітчизняних фармацевтичних лабораторій, питання розробки методології управління обігом документів (а особливо обігом

СОП як найпоширенішого сегменту лабораторної документації) відповідно до сучасних вимог міжнародних стандартів у національних лабораторіях з контролю якості ліків залишається відкритим і потребує досліджень. Головні напрямки цих досліджень — визначення оптимальних підходів до класифікації документації СЗЯ лабораторії, розробка засобів ідентифікації документів та стандартизація дій з управління документами на всіх етапах їхнього життєвого циклу.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою нашої роботи стало дослідження підходів до регламентації процесу управління документацією в лабораторіях фармацевтичного профілю та розробка пропозицій щодо стандартизації документообігу в системах забезпечення якості державних лабораторій з контролю якості лікарських засобів.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Здійснюючи аналіз ситуації щодо управління документообігом у межах СЗЯ лабораторій фармацевтичного профілю, ми дійшли висновку, що невідповідності, пов'язані з документацією, умовно можна поділити на два види:

- 1-й вид: невиконання вимог, придатних для застосування процедур (документи розроблено та оформлено адекватно й правильно, але їхні положення не виконуються персоналом);
- 2-й вид: застосування непридатних процедур (у роботі використовуються документи, розроблені з різного роду помилками — від порушення правил розробки (правильність алгоритму виконання процедури, чіткість, ясність і однозначність вимог, адресність, повнота тощо) до невиконання вимог щодо верифікації, узгодження, затвердження чи актуалізації. Тобто в обіг вводяться документи, за положеннями яких виконувати роботи некоректно чи недопустимо.

Для усунення невідповідностей 1-го виду необхідно систематично проводити навчання, а також проводити інструктаж і мотивувати персонал, адже причини цих невідповідностей спричинені або незнанням процедур, або небажанням персоналу їх правильно виконувати. Ми ж у своїй роботі досліджували невідповідності 2-го виду, для усунення яких необхідно сформулювати й чітко виконувати правила щодо дій із документами на всіх етапах їхнього життєвого циклу.

Отже, для результативного управління всю документацію СЗЯ лабораторії ми вважаємо за доцільне класифікувати її. Класифікація документів може бути заснована на різних принципах, однак, на наш погляд, перш за все



Рис. 1. Ієрархія документів системи забезпечення якості випробувальної лабораторії

документацію слід поділити на зовнішню і внутрішню:

▪ зовнішня документація — це документи, що надходять до лабораторії ззовні (приписи, розпорядження, накази, нормативні та законодавчі акти та ін.);

▪ внутрішня документація — це документи, розроблені безпосередньо в самій лабораторії (внутрішні правила і вимоги у вигляді процедур, інструкцій, посадових обов'язків, функцій, методик тощо).

Правила обігу документів зовнішнього походження зазвичай розроблені у кожній лабораторії, а персонал обучений роботі з ними, тому невідповідностей у використанні таких документів практично не зустрічається. У той же час поводження з внутрішніми документами (до яких відносяться і СОП), часто регламентоване досить формально, персонал не ставиться до виконання встановлених вимог із належною відповідальністю через значну кількість документів і їх іноді неадекватно великий обсяг, і саме тому у сфері обігу внутрішніх документів невідповідності трапляються найчастіше. Цими фактами пояснюється актуальність питання оптимізації підходів до управління обігом внутрішніх документів СЗЯ лабораторій.

Ми вважаємо, що для зручності регламентації функцій управління всю внутрішню документацію СЗЯ лабораторії слід розподілити за групами, залежно від значимості і сфери розповсюдження:

- настанова з якості (1-й рівень);
- стандартні операційні процедури (2-й рівень);
- інструкції різних рівнів і видів (3-й рівень);
- форми протоколів (4-й рівень).

Виходячи з такого розподілу, для системи забезпечення якості лабораторії нами пропонується ієрархія документації, яка буде мати вигляд піраміди (рис. 1). Така система класифікації внутрішньої документації СЗЯ є логічною та зручною з точки зору встановлення правил обігу для кожного виду документів.

Після встановлення класифікації дуже важливо розробити раціональну систему ідентифікації всієї документації СЗЯ — це дасть можливість структурувати і систематизувати документи, а також забезпечить можливість управління ними. Унікальний код повинен присвоюватися кожному документу в рамках СЗЯ лабораторії, адже це є необхідною умовою їх ідентифікації та контролю.

Для великих лабораторій можна використовувати складну систему кодування документів, наприклад:

П-Х-У-ЗЗЗ-000:20NN,

де П — назва підрозділу Лабораторії (відділ, група, сектор);

Х — тип документа (внутрішній, зовнішній);

У — рівень в ієрархії документації (2, 3 або 4; перший рівень документації СЗЯ — це Настанова з якості, яка може маркуватися окремо);

ЗЗЗ — умовне скорочення (вид) документа (скорочення може складатися з однієї, двох чи

трьох букв, наприклад, СОП, I, Ф, де СОП — стандартна операційна процедура, I — інструкція, Ф — форма протоколу;

000 — порядковий номер документа (у межах своєї групи);

20NN — рік введення документа в обіг.

Для лабораторій з невеликим штатом доцільно використовувати просту систему кодування документів. За незначної кількості регламентуючих документів (СОП, інструкцій, положень) кожен з них може мати простий, легко зчитуваний код. Наприклад:

Н — Х. УУУ,

де Н — найменування виду документа (СОП, інструкція, положення);

Х — сфера застосування (категорія) документа;

У — порядковий номер документа в межах відповідної категорії.

Ми пропонуємо ввести такі категорії СОП СЗЯ лабораторії:

- «Управління системою забезпечення якості лабораторії»
- «Планування й здійснення самоінспекцій (внутрішніх аудитів)»
- «Забезпечення людськими ресурсами»
- «Забезпечення інфраструктури»
- «Забезпечення виробничого середовища»
- «Управління документами й записами»
- «Метрологічне забезпечення аналітичних робіт»
- «Забезпечення реактивами, матеріалами, інструментами і стандартними зразками»
- «Реалізація заходів щодо забезпечення безпеки персоналу»
- «Забезпечення зв'язку із зацікавленими сторонами»
- «Управління циклом аналітичних робіт»
- «Дії у випадку отримання атипових (незвичайних, несподіваних) результатів або результатів, що виходять за межі специфікацій (out of specification, OOS)»
- «Облік і зберігання арбітражних зразків»

Перелічені вище категорії СОП практично повністю охоплюють сферу поширення системи забезпечення якості лабораторії, і тому така класифікація може вважатися вичерпною.

Для уможливлення ефективного керування документацією СЗЯ важливо регламентувати всі етапи життєвого циклу документів кожного виду, наприклад, за допомогою відповідної СОП (так звана «СОП на СОП»). Регламентації мають підлягати щонайменш такі етапи:

- планування (ініціація) розробки документа;
- розробка проекту документа;
- узгодження;
- затвердження;

▪ передача виконавцям (користувачам), навчання та інструктаж;

▪ актуалізація та внесення змін;

▪ вилучення та/або заміна;

▪ архівування та зберігання;

▪ утилізація.

При цьому слід брати до уваги, що правила для всіх етапів життєвого циклу документів слід складати, враховуючи компетентність персоналу і критичність відповідної процедури з точки зору рівня ризиків для достовірності й точності результатів аналізу. Для цього власне документуванню процедури має передувати її аналіз та оцінювання притаманних їй ризиків.

Для поліпшення якості документообігу і зменшення рівня невідповідностей при роботі з документами, нами рекомендується розробити єдині правила оформлення документів, що поділяються на 2 види:

▪ технічні правила оформлення (параметри сторінок, вимоги до шрифту, відступів, інтервалів, структури документа, порядок нумерації розділів, рисунків, таблиць тощо);

▪ якість тексту з точки зору користувача (ясність, однозначність і зрозумілість вимог, логічність викладення, доречність графічних вставок та ін.).

Після розробки основної маси документації СЗЯ лабораторії мають продовжуватися постійні роботи щодо її поліпшення й оптимізації. Наприклад, при чергових чи позачергових переглядах деякі документи доцільно об'єднати, а деякі навпаки — розділити, якщо це спростить роботу з ними. У зв'язку із швидкою зміною нормативної бази слід постійно актуалізувати інформацію, що міститься в документах. Тексти документів необхідно зробити лаконічнішими й більш ясними для розуміння співробітниками. До розробки документів (особливо СОП) обов'язково необхідно залучати безпосередніх виконавців документованих процедур.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Ми вважаємо, що документація СЗЯ лабораторії — це один із найважливіших факторів, що впливають на якість результатів аналітичних робіт, адже документація визначає якість навчання і підготовки персоналу, «якісні» документовані процедури — необхідна умова належного рівня здійснюваної діяльності. Від ступеня досконалості процесу документообігу на пряму залежить «керованість» організації (чіткість розподілу відповідальності й повноважень, правильність розуміння завдань, дотримання умов виконання лабораторних процедур і операцій тощо).

Можна стверджувати, що побудова ефективної системи документообігу в лабораторіях з контролю якості ЛЗ буде сприяти підвищенню обізнаності персоналу, зменшенню кількості й значущості невідповідностей і помилок, збільшенню вірогідності достовірних і точних результатів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2, Second updated edition. Good manufacturing practices and inspection.— Geneva: World Health Organization, 2007. — 46 p.
2. Working document QAS/09.296 WHO Good practices for pharmaceutical quality control laboratories.— Geneva: World Health Organization, 2009. — 34 p.
3. World Health Organization Technical Report Series, № 902, 2002. Annex 3: Good practices for national pharmaceutical control laboratories.— Geneva: World Health Organization, 2002. — 41 p.
4. Гризодуб А. И. Проблемы качества и фальсификации лекарственных средств/А. И. Гризодуб, С. В. Сур // Аптека. — 2007. — № 20. — С. 21–29.
5. Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій: ДСТУ ISO/IEC 17025:2006 — [Чинний з 2007–07–01]. — К.: Держспоживстандарт України, 2007. — 26 с. — (Національний стандарт України).
6. Системи управління якістю. Вимоги: ДСТУ ISO 9001:2009 — [Чинний з 2009–09–01]. — К.: Держспоживстандарт України, 2009. — 28 с. — (Національний стандарт України).
7. Системи управління якістю. Основні положення та словник термінів: ДСТУ ISO 9000:2007 — [Чинний з 2008–01–01]. — К.: Держспоживстандарт України, 2008. — 29 с. — (Національний стандарт України).
8. Сучасні вимоги до організації роботи лабораторій з аналізу якості лікарських засобів / В. Г. Варченко, С. В. Сур, В. П. Черних, С. М. Коваленко, Т. В. Герасимчук, Св. М. Коваленко, В. О. Лебединець. — Х.: Вид-во НФАУ, 2002. — 202 с.

УДК 615.1:658.562.4:657.1**В. А. Лебединец, Я. И. Лопушанская, В. В. Бачинский****РЕГЛАМЕНТАЦИЯ ОБРАЩЕНИЯ СТАНДАРТНЫХ ОПЕРАЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР
В ЛАБОРАТОРИЯХ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

В статье проанализирована ситуация с внедрением систем обеспечения качества на базе официальных лабораторий по контролю качества лекарственных средств. Сделан обзор нормативной базы, регламентирующей деятельность испытательных лабораторий фармацевтического профиля. Показана важность надлежащего функционирования системы документооборота в лабораториях. Обоснована актуальность применения эффективных средств контроля оборота стандартных операционных процедур как документов, регламентирующих выполнение всех ключевых операций в рамках системы обеспечения качества лаборатории. Предложены подходы к классификации, идентификации, оценке качества и постоянному усовершенствованию стандартных операционных процедур.

Ключевые слова: система обеспечения качества, лаборатория по контролю качества, лекарственное средство, международный стандарт ISO 17025, надлежащая практика для фармацевтических лабораторий по контролю качества (GPCL), стандартная операционная процедура (СОП).

UDC 615.1:658.562.4:657.1**V. O. Lebedynets, Ya. I. Lopushans'ka, V. V. Bachinsky****FORMATION OF QUALITY MANAGEMENT SYSTEMS
IN STATE LABORATORIES FOR THE CONTROL OF MEDICINES**

In article the situation with introduction of quality assurance systems on the official pharmaceutical laboratories of quality control is analyzed. The review of the standard base regulating activity of test pharmaceutical profile laboratories is made. Importance of appropriate functioning of document circulation system in laboratories is shown. The urgency of application of effective remedies of the control of a turn of standard operational procedures as the documents regulating performance of all key operations within the limits of laboratory quality assurance system is proved. Approaches for classification, identification, an estimation of quality and constant improvement of standard operational procedures are offered.

Keywords: quality assurance systems, laboratory of quality control, medical product, the international standard ISO 17025, Good practices for pharmaceutical quality control laboratories (GPCL), standard operational procedure (SOP).

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
каф. управління якістю
тел. 755-70-82.

Надійшла до редакції:
22.11.2009 р.