

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

УДК 614.35:614.27:658.8:346.5

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.21>

Р. О. Гуржій, Н. В. Литвиненко

ТОВ «Укрмедсерт», Україна

Деякі питання впровадження вимог належних практик (GxP). Належна практика дистрибуції (GDP)

Мета дослідження. Проведення детального дослідження матеріалів належної практики дистрибуції.

Матеріали та методи. Проведено аналіз сучасних керівних документів з належних практик (GxP), зокрема Настанови 42-5.0:2014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції». Запропоновано інтерпретації до впровадження вимог належної дистрибуторської практики на підставі досвіду проведення аудитів компаній-дистриб'юторів на відповідність вимогам GDP.

Результати та їх обговорення. Визначено, що Good Distribution Practice являє собою належну практику, яка регламентує вимоги до суб'єктів фармацевтичного ринку України, що проводять діяльність, пов'язану зі зберіганням і розповсюдженням лікарських засобів – оптових дистриб'юторів (у деяких випадках – імпортерів). Досліджені історичні аспекти впровадження належної дистрибуторської практики. Наведено проблематику інтерпретації вимог керівних документів України з належних практик та часові періоди удосконалення її версій в ЄС та Україні. Детально проаналізовані принципи та вимоги Настанови 42-5.0:2014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції» та наведено напрямки їх реалізації, переваги та ризики, пов'язані з кожним досліджуваним пунктом Настанов.

Висновки. Запропонований детальний аналіз дозволить мінімізувати ризики та помилки, які можуть призвести до негативного впливу на якість лікарських засобів. Впровадження в компанії фармацевтичної системи якості згідно з вимогами належної дистрибуторської практики також дозволить запобігти потраплянню фальсифікованих ЛЗ в легальний ланцюг постачання.

Ключові слова: *належна практика дистрибуції; лікарські засоби; фармацевтичний ринок; фармацевтична система якості*

R. O. Gurzhiy, N. V. Lytvynenko
Ukrmedsert LLC, Ukraine

Some issues for implementing the requirements for good practices (GxP). Good distribution practice (GDP)

Aim. To conduct a detailed study of the materials of good distribution practice.

Materials and methods. The analysis of current guidance documents of good practices (GxP), namely Guideline 42-5.0:2014 "Medicines. Good Distribution Practice" has been performed. Interpretations for the implementation of good distribution practice requirements based on the experience of conducting audits of distribution companies for GDP compliance have been proposed.

Results and discussion. It has been determined that Good Distribution Practice is a good practice that regulates the requirements for the subjects of the pharmaceutical market of Ukraine, who are engaged in the storage and distribution of medicinal products – wholesale distributors (in some cases, importers). Historical aspects of implementation of proper distribution practice have been studied. The problems of interpretation of the requirements of the guiding documents of Ukraine on good practices and time periods of improvement of its versions in the EU and Ukraine are presented. The principles and requirements of Guideline 42-5.0:2014 "Medicines. Good Distribution Practices" have been analyzed in detail, and directions for their implementation, benefits and risks associated with each item under research in the Guide are presented.

Conclusions. The detailed analysis proposed allow minimizing the risks and errors that may have a negative impact on the quality of drugs. The introduction of the pharmaceutical quality system in the company in accordance with the requirements of good distribution practice will also prevent counterfeit medicines from entering the legal supply chain.

Key words: *good distribution practices; medicines; pharmaceutical market; pharmaceutical quality system*

Р. А. Гуржий, Н. В. Литвиненко
ООО «Укрмедсерт», Украина

Некоторые вопросы внедрения требований надлежащей практики (GxP). Надлежащая практика дистрибуции (GDP)

Цель исследования. Проведение детального исследования материалов надлежащей практики дистрибуции.

Материалы и методы. Проведен анализ современных нормативных документов надлежащих практик (GxP), а именно Руководства 42-5.0:2014 «Лекарственные средства. Надлежащая практика дистрибуции». Предложены интерпретации к внедрению требований надлежащей дистрибьюторской практики на основе опыта проведения аудитов компаний-дистрибьюторов на соответствие требованиям GDP.

Результаты и их обсуждение. Определено, что Good Distribution Practice представляет собой надлежащую практику, регламентирующую требования к субъектам фармацевтического рынка Украины, которые осуществляют деятельность, связанную с хранением и распространением лекарственных средств – оптовых дистрибьюторов (в некоторых случаях – импортеров). Исследованы исторические аспекты внедрения надлежащей дистрибьюторской практики. Приведены проблематика интерпретации требований руководящих документов Украины к надлежащим практикам и часовые периоды совершенствования их версий в ЕС и Украине. Подробно проанализированы принципы и требования Руководства 42-5.0:2014 «Лекарственные средства. Надлежащая практика дистрибуции» и обозначены направления их реализации, преимущества и риски, связанные с каждым исследуемым пунктом Руководства.

Выводы. Предложенный детальный анализ позволит минимизировать риски и ошибки, которые могут привести к негативному влиянию на качество лекарственных средств. Внедрение в компании фармацевтической системы качества в соответствии с требованиями надлежащей дистрибьюторской практики также позволит предотвратить попадание фальсифицированных ЛС в легальную цепь поставок.

Ключевые слова: *надлежащая практика дистрибуции; лекарственные средства; фармацевтический рынок; фармацевтическая система качества*

Вступ. Впродовж життєвого циклу кожного лікарського засобу (ЛЗ) від фармацевтичної розробки до моменту, коли він потрапляє до пацієнта, діє певний набір правил, який регламентує вимоги до кожної окремої стадії цього життєвого циклу. У цивілізованому світі серед країн з жорсткою регуляторною політикою щодо обігу ЛЗ такі правила прийнято називати належною практикою (Good Practice). Слід зазначити, що жорстка регуляторна політика щодо обігу ЛЗ є запорукою турботи держави про найвищу цінність для будь-якої держави – життя і здоров'я її людей.

Наприклад, для проведення клінічних випробувань ЛЗ застосовується Good Clinical Practice (GCP) – належна практика клінічних випробувань, а для їх виробництва – Good Manufacturing Practice (GMP), для процесу дистрибуції – Good Distribution Practice (GDP) тощо.

Для зручності, якщо мова йде загалом про належні практики без прив'язки до конкретної стадії життєвого циклу ЛЗ, такі практики в експертному середовищі прийнято називати GxP, позначаючи таким чином, що мова може йти про будь-яку належну практику.

Мета. Проведення детального дослідження матеріалів належної практики дистрибуції.

Матеріали та методи. Проведено аналіз сучасних керівних документів з належних практик (GxP), зокрема Настанови 42-5.0:2014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції». Запропоновані інтерпретації до впровадження вимог належної дистрибуторської практики на підставі досвіду проведення аудитів компаній-дистриб'юторів на відповідність вимогам GDP.

Результати та їх обговорення. GDP – Good Distribution Practice – належна практика, яка регламентує вимоги до суб'єктів фармацевтичного ринку України, що проводять діяльність, пов'язану зі зберіганням і розповсюдженням ЛЗ – оптових дистриб'юторів (у деяких випадках – імпортерів).

Проблематика інтерпретації вимог керівних документів з належних практик (GxP) існує з моменту, коли ці документи було впроваджено як Національні Настанови в період становлення фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на шляху до високих стандартів якості фармацевтичної розробки, клінічних досліджень, виробництва, дистрибуції ЛЗ тощо. Питання почали виникати з перших кроків становлення і шляху фармацевтичного сектора України до загальноприйнятих у цивілізованому світі нормативів щодо обігу лікарських засобів впродовж життєвого циклу. Після відміни у фармацевтичній галузі радянських стандартів (ГОСТ, ОСТ, ТУ тощо), що були обов'язковими до виконання і містили чіткі стандартизовані вимоги щодо будь-якої діяльності та переходу до європейських стандартів якості (більшою частиною рекомендованих до виконання і, в основному, без зазначення конкретних вимог) і представники регуляторних органів, і суб'єкти ринкової діяльності опинилися в ситуації, коли потрібно було «вчитися з нуля». Вчитися читати нормативний документ, вчитися правильно його розуміти і правильно вибудовувати свою діяльність: регуляторному органу – з оцінки дотримання вимог, суб'єкту ринку – з організації інфраструктури, розробки документації (на суб'єктивний погляд автора статті співвідношення дотримання вимог у належних практиках у від-

сотковому відношенні виглядає як 70 % (належним чином розроблена документація) та до 30 % (належно організована матеріально-технічна база)).

У своєму розвитку фармацевтичного сектора Україна орієнтована перш за все на європейські вимоги, а отже, як керівництво до впровадження належних практик були адаптовані саме європейські стандарти якості.

У 1994 році Європейська Комісія опублікувала Настанову ЄС з належної практики дистрибуції (GDP) [1]. Передумовою та обґрунтуванням для розробки і впровадження цього документа є стаття 84 та стаття 85(b)(3) Директиви 2001/83/ЄС [2].

У березні 2013 року Настанову було знову переглянуто та опубліковано задля врахування останніх досягнень, розробок і досвіду в практиці належного зберігання та дистрибуції ЛЗ в Європейському Союзі, а також нових вимог, що були введені Директивою 2011/62/ЄС [3, 4].

На теперішній час останньою версією сучасних правил GDP у ЄС є документ Європейської Комісії «Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01)» («Настанова від 5 листопада 2013 року з належної практики дистрибуції лікарських засобів для застосування людиною (Текст має відношення до ЕЕА) (2013/C 343/01)») [5].

Вимоги до належної дистрибуторської практики (GDP) в Україні проходили такий же тривалий шлях у вигляді Національних нормативних документів – Настанов СТ-Н МОЗУ, що були відповідним чином модифіковані з європейських документів: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції», прийнята наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16.02.2009 р. № 95; Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2014 р. «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції», прийнята наказом Міністерства охорони здоров'я України від 05.02.2014 р. № 100 і нарешті, Настанова СТ-Н МОЗУ 4-5.0:2014 р. «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції» [6]. Останній нормативний документ і є найновішою версією правил GDP для українських оптових компаній-дистриб'юторів для організації своєї оперативної діяльності.

Оптова дистрибуція ЛЗ є важливою діяльністю в життєвому циклі будь-якого препарату, який потрапляє в керований ланцюг постачань. Сучасна мережа дистрибуції ЛЗ постійно ускладнюється, удосконалюється, до неї залучається все більше учасників. У компаній-дистриб'юторів у рамках GDP є два основних завдання: не погіршити якість ЛЗ, отриманого від виробника, та запобігти потраплянню фальсифікованих ліків до легального ланцюга постачань.

Експертне середовище і регуляторні органи вважають, що дотримання положень Настанови GDP гарантуватиме контроль ланцюга дистрибуції і, таким чином, збереження якості та цілісності ЛЗ. Але зазначені гарантії працюють, якщо і регуляторний орган, і суб'єкт ринку однаковим чином інтерпретують вимоги нормативного документа.

Автори статті, використовуючи власний досвід, набутий під час міжнародних навчальних заходів за участі високоодосвідчених фахівців ЄС (Велика Британія, Швейцарія, Данія), а також на підставі досвіду проведення аудитів компаній-дистриб'юторів на предмет відповідності вимогам GDP спробують донести своє бачення інтерпретацій до впровадження вимог належної дистрибуторської практики.

Отже, розглянемо Настанову 42-5.0:2014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції» і трактування цих вимог з точки зору експертів – що необхідно впровадити дистриб'ютору, щоб мати змогу довести представникам регуляторного органу відповідність вимогам.

Вимога:

1.1. Принцип. *Підприємства оптової торгівлі мають підтримувати систему якості зі встановленням обов'язків, процесів та принципів управління ризиками відповідно до видів їх діяльності. Усю діяльність із дистрибуції слід чітко визначати та систематично переглядати. Всі критичні етапи процесу дистрибуції та суттєві зміни слід обґрунтовувати та у певних випадках піддавати валідації. За системі якості несе відповідальність керівництво організації, яке має виконувати функції управління та брати активну участь у діяльності за підтримки всього персоналу.*

Що мають на увазі в цих вимогах? У фармацевтичній системі якості (ФСЯ) мають бути визначені всі процеси компанії з акцентом на задоволення потреб і очікувань своїх клієнтів. Метою Настанови є забезпечення того, щоб фармацевтичні дистриб'ютори правильно зрозуміли, сформулювали, документально оформили і ввели в дію принципи управління якістю. Документація ФСЯ, яка деталізує діяльність усіх процесів, пов'язаних зі зберіганням та дистрибуцією ЛЗ, у затверджених процедурах, визначає обов'язки персоналу та керівництва і забезпечує своєчасне отримання безпечних та ефективних ЛЗ.

Реалізація:

- визначити та задокументувати в письмових процедурах усі процеси компанії, пов'язані з процесами отримання, зберігання та дистрибуції ЛЗ;
- впровадити систему контролю змін у критичних процесах;
- впровадити систему валідаційних випробувань;
- описати в письмових процедурах відповідальність вищого керівництва компанії за ФСЯ.

Переваги та ризики, пов'язані з цим пунктом Настанови. Структурований підхід до управління якістю через ФСЯ передбачає визначення критичних процесів та критичних аспектів цих процесів. Знання процесів дозволяє керівництву визначити відповідальність і призначити адекватні ресурси для кожної діяльності. ФСЯ – це інструмент управління, який при правильному використанні підвищує ефективність компанії і заощаджує витрати завдяки зменшенню кількості невідповідностей та пов'язаних з цим витрат. Це також гарантуватиме безпечну дистрибуцію ЛЗ,

забезпечуючи те, що тільки легальні (відповідні) ліки будуть знаходитись у ланцюгу постачання і, відповідно, будуть доставлені кінцевому споживачеві.

Вимога:

1.2. Система якості. Система управління якістю має поширюватись на організаційну структуру, процедури, процеси та ресурси, а також усі види діяльності, необхідні для гарантування того, що будуть збережені якість та цілісність поставленої продукції та що вона залишиться в межах легального ланцюга постачання під час зберігання та/або транспортування.

Що мають на увазі в цих вимогах? Визначені та задокументовані процеси управління ФСЯ стануть відповідними інструментами для управління процесами якості в компанії, дозволяючи таким чином забезпечити надійне постачання продукції своїм клієнтам. ФСЯ через відповідні процедури, процеси, організаційні структури та ресурси повинна забезпечувати гарантії від дистрибуторської компанії, що ЛЗ, які постачаються споживачеві, зберегли всі показники якості. Також вона повинна забезпечити гарантію того, що впродовж усього часу, доки продукт знаходився в обігу, зберігався і транспортувався, він перебував у межах легального ланцюга постачання.

Реалізація:

- створити письмову організаційну схему компанії – забезпечити відстеження номера версії;
- забезпечити наявність письмових посадових інструкцій ключового персоналу (менеджер з якості, менеджер складу та Уповноважена (Відповідальна особа) відповідно до структури компанії;
- виділити достатній ресурс для кожної діяльності;
- розробити детальний план навчання за посадовими обов'язками.

Переваги та ризики, пов'язані з цим пунктом Настанови. Без визначеної ФСЯ компанія ризикує втрачати ресурси внаслідок відсутності контролю над операціями і можливості потенційно впливати на якість ЛЗ та безпеку постачання для своїх клієнтів. Якщо ФСЯ компанії функціонально не придатна для цілей, які вона виконує, це може збільшити ризик незаконного потрапляння фальсифікованих ЛЗ до легального ланцюга постачання.

Вимога:

1.2. Система якості. Систему якості слід повністю задокументувати, а її ефективність перевіряти. Необхідно визначити всі види діяльності, що стосуються якості; їх слід документувати. Має бути запроваджено настанову з якості або інший еквівалентний документ.

Що мають на увазі в цих вимогах? Настанова з якості об'єднує всі елементи системи якості в контрольованому документі, гарантуючи, що процедури з управління всіма процесами якості, затверджені вищим керівництвом, легко доступні для всіх співробітників. Ці процедури повинні гарантувати, що ефективність ФСЯ регулярно контролюється та вживаються відповідні заходи для забезпечення ефективного виконання операційної діяльності.

Реалізація:

- у системі документообігу компанії повинна бути створена задокументована Настанова з якості;
- відповідні ключові показники, що стосуються найважливіших видів діяльності та ефективності ФСЯ (наприклад КРІ), повинні бути визначені в Настанові з якості;
- вимоги до моніторингу показників ефективності повинні бути визначені в Настанові з якості та відображені в окремих СОП;
- настанова з якості має містити опис системи якості та включати:
 - політику в сфері якості;
 - сферу застосування системи якості;
 - ідентифікацію процесів системи якості, а також їх послідовності та взаємозв'язків;
 - блок-схеми процесів; технологічні схеми тощо для полегшення візуалізації процесів ФСЯ;
 - відповідальність вищого керівництва в рамках ФСЯ.

Вимога:

1.2. Система якості. Керівництво має призначити уповноважену особу (*responsible person*), яка повинна мати чітко визначені повноваження та обов'язки для забезпечення того, що система якості впроваджена, функціонує та підтримується.

Що мають на увазі в цих вимогах? Важливо, щоб в компанії була ідентифікована як мінімум одна особа (яка називається Уповноваженою (Відповідальною) особою (RP)). Ця особа несе відповідальність за забезпечення впровадження ФСЯ, її актуальність (завдяки регулярному перегляду), включаючи всі регуляторні та законодавчі оновлення.

Реалізація:

- визначити та призначити Уповноважену (Відповідальну) особу (RP) (УО) з обов'язками з розділу 2.2 Настанови 42-5.0:2014;
- забезпечити, щоб УО отримала відповідні повноваження та підтримку вищого керівництва. Ці повноваження та підтримка повинні співпадати зі ступенем її відповідальності за впровадження та підтримку ФСЯ в робочому стані;
- задокументувати роль та обов'язки УО в рамках ФСЯ. Посадова інструкція Уповноваженої особи повинна бути датована і підписана як Уповноваженою особою, так і представником вищого керівництва;
- регулярно переглядати та постійно оновлювати посадову інструкцію Уповноваженої особи чітко у відповідності до останніх вимог нормативних документів.

Вимога:

1.2. Система якості. При розробці або модифікації системи якості слід взяти до уваги обсяг, структуру та складність діяльності з дистрибуції.

Що мають на увазі в цих вимогах? ФСЯ повинна відповідати цілям компанії. Менша кількість операцій, які мають невелику складність, дозволяє мати простішу ФСЯ; виконання більшої кількості складніших операцій вимагатиме більш складної ФСЯ.

Кожен раз, коли компанія розширює або персональний склад, або сферу діяльності, вище керівництво повинно переглядати ФСЯ, щоб переконатися, що після розширення усі операції залишаться в контрольованому стані. Якщо виявлено потенційний ризик, то ФСЯ повинна бути переглянута для мінімізації цього ризику.

Реалізація: застосовуючи основні принципи, описані раніше в цьому розділі, компанія може розробити адекватну ФСЯ, придатну для своєї діяльності.

Переваги та ризики, пов'язані з цим пунктом Настанови. Компанія отримує переваги від точного визначення потреб у ресурсах та застосування відповідних ресурсів для кожного структурного підрозділу компанії.

Вимога:

1.2. Система якості. *Має бути впроваджена система контролю змін, пропорційна та ефективна, в яку необхідно впровадити принципи управління ризиками для якості.*

Що мають на увазі в цих вимогах? Забезпечення належної оцінки всіх змін, формального оцінювання їх впливу на операції з метою уникнення непередбачених наслідків перед впровадженням. Задokumentована система контролю змін дозволить забезпечити простежуваність усіх важливих змін, забезпечуючи актуальний та релевантний стан ФСЯ.

Реалізація:

- підготувати детальну процедуру, що визначає класифікацію змін і те, як приступити до ініціювання, оцінки та затвердження/відхилення пропозицій внесення змін;
- запровадити форму ініціації управління змінами або електронну систему для реєстрації пропозиції про зміни;
- визначити відповідальність за перегляд змін (залежно від характеру зміни). Наприклад, зміна, пов'язана з якістю, завжди повинна бути переглянута менеджером з якості/Уповноваженою особою, тоді як зміна, пов'язана з безпекою, може бути переглянута тільки менеджером з безпеки;
- застосовувати принципи оцінки ризику для розгляду та затвердження ініційованих змін (як описано в ІСН Q9). Необхідно також враховувати потенційний вплив змін на відповідність регуляторним вимогам, угоди з якості, а також валідаційний статус та навчання персоналу;
- документувати всі зміни, ініційовані відповідно до процедури контролю змін та процедури управління коригувальними і запобіжними діями (CAPA);
- забезпечити перевірку ефективності всіх змін.

Прикладом ситуації з високим ступенем ризику може бути зміна процесу моніторингу температури, де можна очікувати, що до впровадження такої зміни буде виконана перепідготовка всіх осіб, відповідальних за моніторинг.

Прикладом зміни з низьким рівнем ризику, яка не вимагає спеціальних дій, є зміна, наприклад, орфографії в письмових процедурах.

Більшість нормативних вказівок щодо управління змінами сьогодні знаходиться в документації, пов'язаній з валідацією. Однак принципи з наведених нижче нормативних документів можуть бути викорис-

тані для отримання більш широкої інформації про управління змінами в рамках ФСЯ:

- WHO Technical Report series no. 937 [7];
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», Додаток 15 [8];
- ICH Q7, ICH Q9, ICH Q10;
- PIC/S Recommendations PI 006-3 [9].

Переваги та ризики, пов'язані з цим пунктом Настанови. Переваги управління змінами включають в себе гарантію того, що зміни, внесені в системи, об'єкти або обладнання, не призведуть до негативних наслідків, які в свою чергу призводять до помилок (із втратою значних фінансів) або негативного впливу на якість продукції. Належне документування змін сприяє належному формуванню майбутніх оглядів з ефективності ФСЯ.

Вимога:

1.2. Система якості. *Система якості має забезпечувати:*

- ЛЗ одержують, утримують, поставляють або експортують відповідно до вимог GDP;
- обов'язки керівництва чітко визначені;
- ЛЗ поставляють правильним одержувачам у прийнятний термін;
- протоколи ведуться вчасно (одночасно);
- відхилення від затверджених процедур документуються та досліджуються;
- для виправлення відхилень та їх попередження здійснюють належні коригувальні та запобіжні дії (загальновідомі як CAPA) відповідно до принципів управління ризиками для якості.

Що мають на увазі в цих вимогах? Цей розділ містить більш докладну інформацію щодо конкретних елементів, які повинні бути вбудовані в ФСЯ.

Реалізація:

- (I) використати Розділ 5 «Операції» для опису деталей, які стосуються закупівель, зберігання, поставання та експорту;
- (II) визначити обов'язки керівництва та інших ключових працівників у письмових посадових інструкціях, погоджених (підписаних) як працівником, так і керівником. Використати пункт Настанови 1.4, що стосується управлінських обов'язків щодо огляду та моніторингу ФСЯ з боку вищого керівництва та Розділ 2 «Персонал»;
- (III) Використати пункт Настанови 5.8 «Постачання», який стосується забезпечення постачання продукції за потребою;
- (IV) використати Розділ 4 «Документація» для належного документування, включаючи ведення записів;
- (V) створити систему управління відхиленнями від затверджених процедур для оцінки їх впливу. Відхилення повинні бути задokumentовані в реальному часі і оперативно розслідуватися. Слід застосувати оцінку ризику ситуації, що виникла із застосуванням інструментів аналізу основних причин, відхилень з метою вживання відповідних коригувальних та запобіжних заходів (CAPA). Відхилення можуть мати кілька причин. Дослідити попередні випадки такого відхилення і неефективність CAPA;

- (VI) впровадити систему управління САРА для доповнення процедури управління відхиленнями, претензіями, рекламаціями (див. пункт 6.2) і систему управління самоінспекціями (див. Розділ 8). Мета такої системи полягає в забезпеченні відповідних заходів для:
 - а. запобігання повторенню – здійсненню коригувальних дій(ї) для усунення причин виявленої невідповідності або іншої небажаної ситуації;
 - б. запобігання виникненню – реалізації превентивних (запобіжних) заходів для усунення причин (причин) потенційних невідповідностей або інших небажаних потенційних ситуацій.
 - Особливості системи управління САРА повинні включати:
 - принципи управління ризиками для забезпечення зосередження вжитих заходів на безпеці пацієнта, співвідносних з ризиком;
 - документування всіх САРА, включаючи:
 - чіткість дій, необхідних для закриття САРА;
 - відповідальні особи;
 - узгоджений прийнятний термін;
 - схвалення УО (RP) або відділу з якості;
 - ведення записів для відстеження виконання САРА;
 - регулярний аналіз управлінської діяльності для забезпечення своєчасного прогресування та виявлення будь-яких несприятливих тенденцій з вживанням заходів для вирішення, якщо це необхідно.
- Висновки та перспективи подальших досліджень.**
Отже, наведений матеріал стосується лише першого розділу Настанови СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції». У наведеному нормативному документі є 10 розділів, які також будуть проаналізовані в наступних матеріалах.
- Конфлікт інтересів:** відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union*. C63, 1.3.1994. P. 4.
2. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union*. L 311, 28.11. 2001. P. 67.
3. Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use. *Official Journal of the European Union*. C 68, 8.3. 2013. P. 1.
4. Directive 2011/62/EC of the European Parliament and of the Council amending Directive 2001/83/EC as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products. *Official Journal of the European Union*. L 174, 1.7. 2011. P. 74.
5. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2014. 51 с.
6. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2009. 18 с.
7. WHO Technical Report series no. 937. URL: <https://extranet.who.int/prequal/content/who-technical-report-series> (Date of access: 15.06.2020).
8. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2016. 357 с.
9. PI 006-3/ PIC/S Recommendations on validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation cleaning validation. Pharmaceutical inspection convention pharmaceutical inspection cooperation scheme, 2007. 26 p.

REFERENCES

1. Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use. (1994). *Official Journal of the European Union*, C63, 4.
2. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (2001). *Official Journal of the European Union*, L 311, 67.
3. Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use. (2013). *Official Journal of the European Union*, C 68, 81.
4. Directive 2011/62/EC of the European Parliament and of the Council amending Directive 2001/83/EC as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products. (2011). *Official Journal of the European Union*, L 174, 74.
5. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. (2014). *Likars'ki zasoby. Nalezna praktyka dystrybutsii : Nastanova ST-N MOZU 42-5.0:2014*. Kyiv, 51.
6. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. (2009). *Likars'ki zasoby. Nalezna praktyka dystrybutsii : Nastanova ST-N MOZU 42-5.0:2008*. Kyiv, 18.
7. WHO. *Technical Report series no. 937*. Available at: <https://extranet.who.int/prequal/content/who-technical-report-series>.
8. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. (2016). *Likars'ki zasoby. Nalezna vyrobnycha praktyka : Nastanova ST-N MOZU 42-4.0:2016*. Kyiv, 357.
9. PI 006-3/ PIC/S Recommendations on validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation cleaning validation. (2007). *Pharmaceutical inspection convention pharmaceutical inspection cooperation scheme*.

Відомості про авторів:

Гуржій Р. О., заступник директора ТОВ «Укрмедсерт», консультант ВООЗ, член Європейської GDP Асоціації.

E-mail: gdp@ukrmedcert.org.ua

Литвиненко Н. В., начальниця експертного відділу, ТОВ «Укрмедсерт». E-mail: ukrmedcert@ukrmedcert.org.ua

Information about authors:

Gurzhiy R. O., deputy director of Ukrmedcert LLC, WHO consultant, European GDP Association member.

E-mail: gdp@ukrmedcert.org.ua

Lytvynenko N. V., Head of the Expert Department of Ukrmedcert LLC. E-mail: ukrmedcert@ukrmedcert.org.ua

Сведения об авторах:

Гуржій Р. А., заместитель директора ООО «Укрмедсерт», консультант ВОЗ, член Европейской GDP Ассоциации.

E-mail: gdp@ukrmedcert.org.ua

Литвиненко Н. В., начальник экспертного отдела, ООО «Укрмедсерт». E-mail: ukrmedcert@ukrmedcert.org.ua