

УДК 615.038:658.581:62-973

<https://doi.org/10.24959/cphj.19.1508>*А. П. Комарова, К. О. Зупанець, О. О. Андрєєва*

Національний фармацевтичний університет

ПРОЦЕДУРА КАРТУВАННЯ ЯК НЕВІД'ЄМНИЙ ПРОЦЕС ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

Ризик-орієнтований підхід до якості даних клінічного випробування (КВ) передбачає належні умови щодо використання матеріалів на місці проведення клінічних досліджень (МПД). Одним з найважливіших параметрів, що підлягають ретельному контролю, є температурний режим їх зберігання, недотримання якого може призвести до втрати даних, а також до погіршення якості КВ. Підтвердити однорідність і стабільність розподілу температури у морозильних камерах на МПД дозволяє процедура температурного картування.

Мета дослідження. Аналіз керівних документів з якості КВ та розробка стандартної операційної процедури (СОП) на процес картування морозильного обладнання МПД.

Матеріали та методи. На базі Клініко-діагностичного центру (КДЦ) НФаУ було проведено температурне картування за вимогами ВООЗ з метою попередження ризиків, пов'язаних із порушенням температури зберігання біологічних зразків на МПД. Ця процедура є достатньо важливою для подальшого встановлення портативних систем реєстрації температури (даталогерів), необхідних для температурного моніторингу під час КВ.

Результати. На теперішній час документи, що регламентують процедуру картування, є актуальними для фармацевтичного виробництва. Однак постійний науково-технічний розвиток та автоматизація обладнання вимагають розробки та імплементації процедури картування у процес КВ. Проведення температурного картування реалізується через низку вимог керівних документів до якості медичних продуктів та роботи морозильного обладнання на МПД – керівництв належних практик: Належної клінічної лабораторної практики (GCLP), Належної виробничої практики (GMP), Належної практики зберігання (GSP), Належної практики дистрибуції (GDP) та Належної практики автоматизації виробництва (GAMP). В останній редакції 2012 року керівництва Міжнародного товариства фармацевтичного інжинірингу (ISPE) GAMP-5 являє собою набір керівних принципів для виробників і користувачів автоматизованих систем у фармацевтичній промисловості. Всі перелічені належні практики встановлюють процедуру картування як обов'язкову частину операційної та експлуатаційної кваліфікації морозильного обладнання, що використовується для зберігання ліків у виробничих, складських приміщеннях та під час їх транспортування, зокрема у складі «холодового ланцюга». Оскільки у ході проведення КВ використовують відкальброване належним чином морозильне обладнання, картування у складі кваліфікації також може розглядатися як регламентуюча процедура на МПД. Нами було розроблено СОП, що визначає вимоги та алгоритм проведення картування на МПД.

Висновки. Сучасні вимоги фармацевтичного інжинірингу ISPE GAMP-5 свідчать про те, що картування є автоматизованим процесом, який відрізняється низкою переваг у порівнянні з ручним методом реєстрації температурних коливань. Процес картування з використанням температурних датчиків, що безперервно реєструють та зберігають у пам'яті температурні значення із заданим інтервалом, дозволяє впродовж декількох діб оцінити стабільність роботи морозильної камери; виявити критичні (холодні та гарячі) зони з найбільшими відхиленнями температурного режиму від допустимого робочого діапазону; визначити критичні (контрольні) точки з метою подальшої установки даталогерів для контролю підтримки заданого температурного режиму морозильної камери. Таким чином, температурне картування дозволяє знизити ризик помилок, виключити «людський фактор» під час реєстрації показників температури морозильної камери, а також мобілізувати роботу персоналу клінічного сайту. Подальші дослідження дозволять створити єдиний національний документ з картування, необхідний у сучасних умовах для мінімізації ризиків дослідника під час проведення КВ.

Ключові слова: якість клінічного випробування; місце проведення клінічних досліджень; температурно-чутливі біозразки; контроль зберігання; температурне картування; даталогери

А. P. Komarova, K. O. Zupanets, O. O. Andriieva

National University of Pharmacy

The mapping procedure as an essential process during clinical trials

A risk-based approach to the quality of clinical trial (CT) data provides the appropriate conditions for the use of materials at clinical trial site (CTS). One of the most important parameters requires careful monitoring of the temperature mode for storing samples. In case of any temperature failure there can be the data loss that may affect quality of any CT. The procedure of temperature mapping enables to confirm the uniformity and stability parameters of the temperature distribution within the freezers at CTS.

Aim. To analyze the guidelines regulating the quality of CT and develop a standard operating procedure (SOP) of the mapping process for freezing equipment at the CTS.

Materials and methods. At the Clinical and Diagnostic Center (CDC) of the NUPh the temperature mapping was performed according to the requirements of the WHO in order to prevent risks associated with temperature fluctuations in storage areas of biological samples. This procedure is quite important for the further installation of portable temperature registration systems (data loggers), which are necessary to monitor the temperature regime during CT.

Results. At the moment, the documents regulating the mapping procedure are relevant for pharmaceutical manufacturing. However, continuous scientific and technical development, as well as automation of equipment requires the development and implementation of the mapping process into the CT process. Temperature mapping is carried out through a number of requirements, which are partially mentioned in various guidelines on the quality of medical products and

the operation of freezing equipment at CTS – guidelines of good practices: Good Clinical Laboratory Practice (GCLP), Good Manufacturing Practice (GMP), Good Storage Practice (GSP), Good Distribution Practice (GDP) and Good Automated Manufacturing Practice (GAMP). The latest 2012th edition of the International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) GAMP-5 is a set of guidelines for manufacturers and users of automated systems in the pharmaceutical industry. All of these good practices establish the mapping procedure as a required part of the operational and performance qualifications of the freezing equipment used to store drugs in manufacturing, storage facilities and during their transportation, particularly as a part of the “cold chain”. As far as properly calibrated freezing equipment is used during the CT, mapping can also be considered as part of the qualification in a regulatory procedure at CTS. We have developed SOP, which determines the requirements and the algorithm for conducting the mapping procedure at CTS.

Conclusions. The current requirements of ISPE GAMP-5 pharmaceutical engineering indicate that mapping is an automated process that has several advantages over the manual data capturing of temperature fluctuations. The mapping process allows continuously recording and storing temperature values at a specified interval for several days using temperature sensors, as well as it helps: to assess the stability of freezers; to identify critical (cold and hot) zones with the largest deviations of the temperature from the acceptable operating range; to determine critical (control) points for the purpose of further installation of data loggers to control the maintenance of a given temperature regimen of freezers. Thus, temperature mapping reduces the risk of errors, eliminates the “human factor” during the temperature recording in the freezer, as well as mobilizes the work of CTS. Further studies will make a background of a single national mapping document that is necessary nowadays to minimize the risks of any participant of CT.

Key words: quality of clinical research; clinical trial site; temperature-sensitive biosamples; storage control; equipment qualification; temperature mapping; data loggers; automated systems

А. П. Комарова, Е. А. Зупанец, Е. А. Андреева

Национальный фармацевтический университет

Процедура картирования как неотъемлемый процесс при проведении клинических исследований

Риск-ориентированный подход к качеству данных клинического испытания (КИ) предусматривает надлежащие условия для использования материалов на месте проведения клинических исследований (МПИ). Одним из важнейших параметров, который подлежит тщательному контролю, является температурный режим их хранения, несоблюдение которого может привести к потере данных, а также к потере качества КИ. Подтвердить однородность и стабильность распределения температуры в морозильных камерах на МПИ позволяет процедура температурного картирования.

Цель исследования. Анализ руководящих документов по качеству КВ и разработка стандартной операционной процедуры (СОП) на процесс картирования морозильного оборудования МПИ.

Материалы и методы. На базе Клинико-диагностического центра (КДЦ) НФаУ было проведено температурное картирование по требованиям ВОЗ с целью предупреждения рисков, связанных с нарушением температуры хранения биологических образцов на МПИ. Эта процедура является достаточно важной для дальнейшей установки портативных систем регистрации температуры (даталоггеров), необходимых для температурного мониторинга во время КИ.

Результаты. На данный момент документы, регламентирующие процедуру картирования, актуальны для фармацевтического производства. Однако постоянное научно-техническое развитие и автоматизация оборудования требуют разработки и имплементации процедуры картирования в процесс КИ. Проведение температурного картирования реализуется через ряд требований руководящих документов к качеству медицинских продуктов и работы морозильного оборудования на МПИ – руководств надлежащих практик: Надлежащей клинической лабораторной практики (GCLP), Надлежащей производственной практики (GMP), Надлежащей практики хранения (GSP), Надлежащей практики дистрибуции (GDP) та Надлежащей практики автоматизации производства (GAMP). В последней редакции 2012 года руководство Международного общества фармацевтического инжиниринга (ISPE) GAMP-5 представляет собой набор руководящих принципов для производителей и пользователей автоматизированных систем в фармацевтической промышленности. Все перечисленные надлежащие практики устанавливают процедуру картирования как обязательную часть операционной и эксплуатационной квалификации морозильного оборудования, которое используется для хранения лекарств в производственных, складских помещениях и во время их транспортировки, в частности в составе «холодовой цепи». Поскольку в ходе проведения КИ используется откалиброванное должным образом морозильное оборудование, картирование в составе квалификации также может рассматриваться как регламентирующая процедура на МПИ. Нами была разработана СОП, которая определяет требования и алгоритм проведения картирования на МПИ.

Выводы. Современные требования фармацевтического инжиниринга ISPE GAMP-5 свидетельствуют о том, что картирование является автоматизированным процессом, который обладает рядом преимуществ по сравнению с ручным методом регистрации температурных колебаний. Процесс картирования с использованием температурных датчиков, которые непрерывно регистрируют и хранят в памяти температурные значения с заданным интервалом, позволяет в течение нескольких суток оценить стабильность работы морозильной камеры; идентифицировать критические (холодные и горячие) зоны с наибольшими отклонениями температурного режима от допустимого рабочего диапазона; определить критические (контрольные) точки с целью дальнейшей установки даталоггеров для контроля поддержания заданного температурного режима морозильной камеры. Таким образом, температурное картирование позволяет снизить риск ошибок, исключить «человеческий фактор» при регистрации показателей температуры морозильной камеры, а также мобилизовать работу клинического сайта. Дальнейшие исследования позволят создать единый национальный документ по картированию, необходимый в современных условиях для минимизации рисков исследователя при проведении КИ.

Ключевые слова: качество клинического исследования; место проведения клинических исследований; температурно-чувствительные биообразцы; контроль хранения; квалификация оборудования; температурное картирование; даталоггеры; автоматизированные системы

Найважливішими обов'язками замовника клінічного дослідження, що гарантують достовірність та репрезентативність отриманих результатів, є правильна обробка даних та забезпечення якості клінічного дослідження [1]. Більшість матеріалів КВ є температурно-чутливими, тому дотримання температурного режиму їх зберігання залежить від якості роботи морозильних камер. Проте вимоги до роботи морозильного обладнання на МПД регламентовані частково. Водночас відповідно до правил GMP та GDP робота холодильного обладнання, що використовується для зберігання фармацевтичної продукції, повинна регулярно перевірятись та відповідати чітким вимогам. Оператори холодильного обладнання повинні забезпечувати не лише правильну температуру зберігання зразків високого ступеня ризику, а ще й точність підтримання цієї температури морозильним обладнанням [2]. Щоб досягти цього, необхідно здійснювати картування морозильного обладнання за допомогою одного або декількох термометрів та/або температурних датчиків. Тому процедура картування на МПД є необхідною для підтвердження якості роботи морозильного обладнання і, відповідно, якості отриманих даних КВ.

Технічний додаток ВООЗ № 961, присвячений температурному картуванню місць зберігання, дає визначення картування як документованого виміру розподілу температури та/або відносної вологості в межах області зберігання, включаючи ідентифікацію гарячих та холодних точок [3]. Цей додаток містить вимоги щодо необхідних матеріалів та обладнання, складання протоколу картування, здійснення процедури та складання звіту картування, а також надає рекомендації щодо імплементації результатів звіту у місцях зберігання. Цілий розділ, присвячений картуванню з детальним описом процедури та обладнання для проведення картування, містить Американська Фармакопея [2]. Технічний додаток ВОЗ «Кваліфікація температурно-контрольованих місць зберігання» розглядає картування як складову частину кваліфікації морозильного обладнання приміщень для зберігання медичних продуктів [4]. Існує велика кількість документів, що висувають вимоги до якості фармацевтичної продукції, зокрема належні практики GCLP, GMP, GSP та GDP. Вони регламентують належне зберігання ліків під час дослідження, виробництва, складування та транспортування до споживача [5-8]. Фармацевтичний інжиніринг за ISPE GAMP-5 встановлює процес картування як основне дослідження під час проведення валідації, необхідне для підтвердження підтримки кліматичних параметрів у заданому діапазоні [9]. Важливість здійснення процедури картування на виробництві та у місцях

зберігання фармацевтичної продукції свідчить про необхідність імплементації таких вимог у процес зберігання матеріалів КВ, адже більшість стандартних зразків та реактивів є температурно-чутливими [10]. Безперервна автоматизація обладнання на МПД свідчить про необхідність проведення його кваліфікації, тому процес картування в межах кваліфікації є необхідним для перевірки підтримання робочого діапазону температур та збереження якості досліджуваних матеріалів. Добре відомо, що GAMP являє собою набір керівних принципів для виробників і користувачів автоматизованих систем у фармацевтичній промисловості. У 1994 році GAMP опублікував своє перше керівництво. Незабаром організація уклала партнерство з Міжнародним товариством фармацевтичного інжинірингу (ISPE), офіційно ставши технічним підкомітетом ISPE. Безперервний процес вдосконалення техніки, технологій та організації виробництва вимагає постійного оновлення керівних принципів GAMP. У 2012 році була випущена вже п'ята редакція Належної практики автоматизації виробництва. Останнє керівництво GAMP-5 встановлює сучасний підхід до верифікації та валідації процесів моніторингу середовищ зберігання фармацевтичної промисловості. Воно передбачає можливість відстеження та постійного моніторингу етапів виготовлення, зберігання та розподілу фармацевтичних продуктів для того, щоб забезпечити відповідність будь-яких об'єктів, що беруть участь у клінічному дослідженні, необхідним стандартам [11]. Серед різних параметрів, що підлягають ретельному контролю на МПД, температура та вологість, можливо, є найбільш критичними. Такі міжнародні організації як ISPE, EMA, WHO, PDA та PIC/S висувають вимоги до належного зберігання та транспортування температурно-чутливих медичних продуктів (рис. 1). Фіксація та збереження даних про показники температури та вологості є обов'язком усіх сторін, що беруть участь у зберіганні та розподілі фармацевтичних продуктів [1, 11-14]. Найбільшу увагу слід приділяти біозразкам крові та сечі, які зберігаються при низьких та дуже низьких температурах на МПД. Якість і стабільність цих зразків залежать від умов зберігання в спеціальних холодильниках.

Мета даної роботи полягала в аналізі документів із забезпечення якості КВ та розробці СОП на процедуру картування, що є обов'язковим для проведення картування холодильного обладнання на МПД.

Матеріали та методи

КДЦ НФаУ здійснив процедуру картування морозильного обладнання за рекомендацією ВООЗ. Процес картування морозильного обладнання

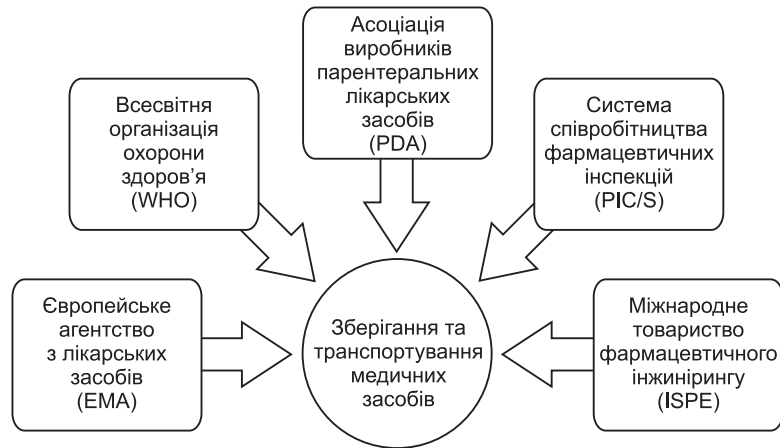


Рис. 1. Міжнародні організації, що висувають вимоги до зберігання медичних продуктів

розпочинають зі складання протоколу, а на МПД – стандартної операційної процедури (СОП) картування. Перед проведенням картування встановлюють відповідність параметрів роботи морозильного обладнання та приміщень для зберігання медичних продуктів вимогам GAMP, GLP, GMP, GSP та GDP [5-9]. Оскільки картування є автоматизованим процесом, його проводять із використанням даталогерів. За їх допомогою впродовж 24-48 годин безперервно реєструють температурні значення із заданим інтервалом та визначають критичні зони з найбільшими коливаннями температур. Розраховують мінімальні, максимальні та середні значення температур критичних зон, після чого встановлюють контрольні точки з метою подальшої установки портативних систем реєстрації даних для контролю підтримки заданого температурного режиму морозильної камери. Процедуру картування слід повторювати декілька разів на рік під час найбільш сезону коливань температури, а також при наявності значних відхилень за результатами оцінки ризиків.

Картування розпочинають з розробки протоколу кваліфікації та СОП, що регламентують

алгоритм проведення процедури на МПД (рис. 2). За результатами картування складають CAPA-план з переліком коригувальних дій для усунення виявлених невідповідностей. Останні вносять у Лист невідповідностей із зазначенням способу усунення та враховують при проведенні наступної кваліфікації, зокрема визначають необхідність проведення повторного випробування.

У невеликих приміщеннях площею кілька квадратних метрів, що мають кімнатну температуру, необхідно проводити оцінку потенційних ризиків, яка враховується під час встановлення даталогерів [14]. На теперішній час ринок даталогерів характеризується наявністю пристроїв різних форм, розмірів, типів та конструкцій. Колективно даталогери збирають дуже широкий діапазон даних, включаючи вологість, температуру, рівень рН, напругу, струм, рівень води, тиск, рух, рівні двоокису вуглецю тощо. Більшість даталогерів представлена у комплексі з безкоштовним програмним забезпеченням, що гарантує ефективне використання наявних ресурсів та дозволяє підвищити якість КВ [15]. Даталогери та будь-які асоційовані програмні додатки повинні бути провалідовані належним чином

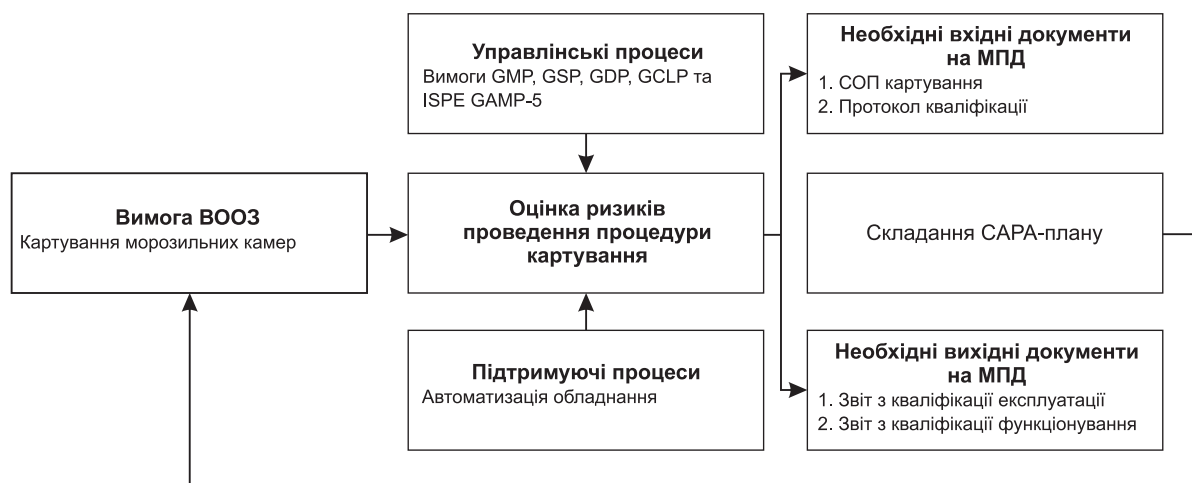


Рис. 2. Етапи проведення картування на МПД

та мати діючі сертифікати калібрування відповідного національного метрологічного інституту [2, 16].

Постійний моніторинг температурного режиму холодильних камер за результатами проведеного картування здійснюють за допомогою систем оповіщення даталогерів, що генерують повідомлення при відхиленні температури від заданого діапазону [10]. Коли автоматизовані системи недоступні, для обробки даних можуть використовуватися провалідовані належним чином мануальні системи обробки даних. Проте вони не можуть забезпечити цілодобовий, послідовний моніторинг однорідності та стабільності підтримання температури у холодильній камері. Оскільки незначні зміни температурного режиму зберігання біозразків на МПД можуть призвести до погіршення якості або втрати даних клінічного випробування, а застосування ручного підходу є небажаним. Натомість проведення картування з використанням автоматизованих систем дозволяє розробляти коригувальні та профілактичні заходи для управління ризиками під час роботи з біозразками, тим самим запобігаючи відхиленням даних КВ від заданих значень температури та вологості [2]. Тому такий підхід до реєстрації температури є сучасним підходом до організації клінічного випробування, що дозволяє здійснювати ефективний та економічно вигідний моніторинг температури на МПД.

Результати та їх обговорення

Належна практика зберігання та дистрибуції регламентує можливість використання провалідованих належним чином мануальних систем обробки даних, коли автоматизовані системи недоступні. Однак такі випадки є небажаними, оскільки вони не можуть забезпечити цілодобовий, послідовний моніторинг однорідності та стабільності підтримання температури у морозильній камері. А оскільки на МПД незначні зміни температурного режиму зберігання біозразків можуть призвести до втрати даних КВ, застосування ручного підходу є взагалі неприпустимим. Одним з принципів Належної клінічної практики ICH GCP E6 (R2) є забезпечення

якості даних КВ. Проведення картування з використанням автоматизованих систем дозволяє розробляти CAPA-план для управління ризиками під час роботи з біозразками, тим самим запобігаючи втратам даних матеріалів КВ. Проте реєстрацію температури на більшості МПД продовжують проводити вручну. Закордонні практики наголошують на необхідності дотримання вимог щодо валідованих систем зберігання біологічних зразків. У той же час Наказ МОЗ № 690 зі змінами від 31.12.2015 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» та Настанова «Належна клінічна практика» лише частково посилаються на вимоги ISPE GAMP-5 та іноземні джерела стосовно питання збереження якості та цілісності даних КВ. Враховуючи ситуацію, що склалася, ми вважаємо доцільним розробку СОП та в подальшому методичних рекомендацій з проведення картування на МПД, гармонізованих відповідно до вимог міжнародних належних практик.

ВИСНОВКИ

Аналізуючи наведену інформацію, можна зробити висновок, що процедура картування є невід'ємною частиною кваліфікації холодильного обладнання клінічного сайту. Перевірка рівномірності розподілу та стабільності підтримки температури зберігання біозразків крові та сечі є необхідною для запобігання втрати даних КВ. Проведення картування за допомогою автоматизованих систем є сучасним підходом в управлінні ризиками КВ, що дозволяє виключити людський фактор та підвищити якість КВ. Велика кількість керівних документів та міжнародних організацій, що висувають вимоги до проведення картування, свідчить про важливість та розповсюдженість цієї процедури. Дотримання та імплементація цих вимог на МПД дозволить мінімізувати втрати та підвищити ефективність КВ. Тому в сучасних умовах необхідною процедурою є розробка протоколу та СОП картування, що відповідає сучасним міжнародним вимогам, та яка може стати складовою частиною національного документа з кваліфікації обладнання клінічного сайту.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. ICH E6 (R2), EMA/CHMP/ICH/135/1995: Guideline for Good Clinical Practice. – 2017. – P. 30–31. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf
2. The United States Pharmacopeia: Chapter 1079: Good Storage & Shipping Practices. – 2017. – P. 4–6. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1079.html
3. Temperature mapping of storage areas. Technical supplement to WHO Technical Report Series, № 961. – 2015. – P. 5. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/supplement_8.pdf?ua=1

4. Qualification of temperature-controlled storage areas. Technical supplement to WHO Technical Report Series, № 961. – 2014. – P. 22–25. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/supplement_7.pdf?ua=1
5. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика: наказ МОЗ України від 16.02.2009 р. № 95 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. – К. : МОЗ України, 2009. – С. 17, 22. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:kGNx6RmL8c0J:www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/new_doc/nlp.doc+&cd=1&hl=ru&ct=clnk&gl=ua
6. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: настанова 42–4.0:2016 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. – К. : МОЗ України, 2011. – С. 110, 115. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf
7. Лікарські засоби. Належна практика зберігання: настанова 42–5.1:2011 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. – К.: МОЗ України, 2011. – С. 7. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://dls.gov.ua/wp-content/uploads/2019/02/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D0%9B%D0%97%D0%9D%D0%9F%D0%97.pdf>
8. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції: настанова 42–5.0:2014 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. – К. : МОЗ України, 2014. – С. 11, 12. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.apteka.ua/article/287944>
9. A Review on applications of GAMP–5 in Pharmaceutical Industries / P. Lalasa, N. Vishal Gupta, H. V. Raghunandan et al. // Intern. J. of Drug Development and Res. – 2012. – Vol. 5 (3). – P. 4–16.
10. WHO Public Inspection Report Bio–Equivalence Study of Clinical Research Site Clinical Diagnostic Centre of National University of Pharmacy (NUPH CDC). – 2018. – P. 17. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/WHOPIR_NUPH-CDC12-16March2018.pdf
11. ISPE Good Practice Guide: Cold Chain Management, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE). – 2011. – P. 69–89. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://ispe.org/publications/guidance-documents/good-practice-guide-cold-chain-management>
12. Model Guidance for the Storage and Transport of Time- and Temperature-sensitive Pharmaceutical Products. WHO Technical Report Series, № 961. – 2011. – P. 341–342, 349–350. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18683en/s18683en.pdf>
13. PDA: Technical Report 52: Guidance for Good Distribution Practices (GDPs) For the Pharmaceutical Supply Chain. – 2011. – P. 4–8. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://store.pda.org/tableofcontents/tr52_toc.pdf
14. PIC/S guide to good distribution practice for medicinal products. – 2014. – P. 11. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://www.npra.gov.my/images/seranta/2017/gdp/DRAFT_GUIDELINE_ON_GDP_3rd_Edi_2018_31102017.pdf
15. Most Popular Data Logger Types // CAS Data Loggers. [Електронний ресурс] – Режим доступу : <https://www.datalogger-inc.com> (дата звернення: 22.09.2019). Назва з екрану.
16. ISO/IEC 17025 General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories. – 2005. – P. 16. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.sis.se/api/document/preview/922807/>

References

1. *ICH E6 (R2), EMA/CHMP/ICH/135/1995*. (2017). Guideline for Good Clinical Practice, 30–31. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf
2. *The United States Pharmacopeia: Chapter 1079*. (2017). Good Storage & Shipping Practices, 4–6. Available at: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1079.html
3. *Temperature mapping of storage areas. (2015)*. Technical supplement to WHO Technical Report Series, № 961, 5. Available at: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/supplement_8.pdf?ua=1
4. *Qualification of temperature-controlled storage areas. (2014)*. Technical supplement to WHO Technical Report Series, № 961, 22–25. Available at: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/supplement_7.pdf?ua=1
5. *Likarski zasoby. (2009)*. Nalezna laboratorna praktyka: nakaz MOZ Ukrainy vid 16.02.2009 r. № 95. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. Kyiv: MOZ Ukrainy, 22. Available at: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:kGNx6RmL8c0J:www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/new_doc/nlp.doc+&cd=1&hl=ru&ct=clnk&gl=ua
6. *Likarski zasoby. (2011)*. Nalezna vyrobnycha praktyka: nastanova 42–4.0:2016. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. Kyiv: MOZ Ukrainy, 110, 115. Available at: http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf
7. *Likarski zasoby. (2011)*. Nalezna praktyka zberihannia: nastanova 42–5.1:2011. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. Kyiv: MOZ Ukrainy, 7. Available at: <http://dls.gov.ua/wp-content/uploads/2019/02/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D0%9B%D0%97%D0%9D%D0%9F%D0%97.pdf>
8. *Likarski zasoby. (2014)*. Nalezna praktyka dystributsii: nastanova 42–5.0:2014. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. Kyiv: MOZ Ukrainy, 11,12. Available at: <https://www.apteka.ua/article/287944>
9. Lalasa, P., Vishal Gupta, N., Raghunandan, H. V., Palleti Lakshmi Prathusha, Kailash Athkuri. (2012). A Review on applications of GAMP–5 in Pharmaceutical Industries. *International Journal of Drug Development and Research*, 5(3), 4–16.
10. *WHO. (2018)*. Public Inspection Report Bio–Equivalence Study of Clinical Research Site Clinical Diagnostic Centre of National University of Pharmacy (NUPH CDC). Available at: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/WHOPIR_NUPH-CDC12-16March2018.pdf
11. *ISPE Good Practice Guide. (2011)*. Cold Chain Management, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), 69–89. Available at: <https://ispe.org/publications/guidance-documents/good-practice-guide-cold-chain-management>
12. *Model Guidance for the Storage and Transport of Time- and Temperature-sensitive Pharmaceutical Products. (2011)*. WHO Technical Report Series, № 961, 341–342, 349–350. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18683en/s18683en.pdf>

13. PDA: *Technical Report 52: Guidance for Good Distribution Practices (GDPs)*. (2011). For the Pharmaceutical Supply Chain, 4–8. Available at: http://store.pda.org/tableofcontents/tr52_toc.pdf
14. PIC/S. (2014). Guide to good distribution practice for medicinal products, 11. Available at: https://www.npra.gov.my/images/seranta/2017/gdp/DRAFT_GUIDELINE_ON_GDP_3rd_Edi_2018_31102017.pdf
15. *Most Popular Data Logger Types*. (n.d.). CAS Data Loggers. Available at: <https://www.dataloggerinc.com>
16. ISO/IEC 17025. (2005). General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories, 16. Available at: <https://www.sis.se/api/document/preview/922807/>

Відомості про авторів / Information about authors / Сведения об авторах

Комарова А. П., магістрант кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-0506-6434>)

Komarova A. P., master student of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-0506-6434>).

Комарова А. П., магистрант кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-0506-6434>)

Зупанець К. О., доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-3458-4273>).

Zupanets K. O., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-3458-4273>)

Зупанець Е. А., доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-3458-4273>)

Андреева О. О., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-8351-6170>)

Andriieva O. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0002-8351-6170>)

Андреева Е. А., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-8351-6170>)

Адреса для листування: 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ.
+38 057 706 30 72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Mailing address: 27, Pushkinska str., Kharkiv, 61057, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy. +38 057 706 30 72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Адрес для переписки: 61057, г. Харьков, ул. Пушкинская, 27, кафедра клинической фармакологии и клинической фармации НФаУ.
+38 057 706 30 72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Надійшла до редакції 19.09.2019 р.