



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Δ.Π.Μ.Σ. ΑΓΡΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΛΙΕΡΓΕΙΕΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΟΥ

ΤΖΟΥΜΕΡΚΙΩΤΗ ΓΕΩΡΓΙΟΥ

ΘΕΜΑ : ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ στην ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ

ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ υπό τη ΜΟΡΦΗ ΔΙΣΚΙΩΝ

ΕΠΟΠΤΕΥΟΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΚΑΝΛΗΣ ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2014





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Δ.Π.Μ.Σ. ΑΓΡΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΟΥ

ΤΖΟΥΜΕΡΚΙΩΤΗ ΓΕΩΡΓΙΟΥ


ΘΕΜΑ : ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ στην ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ

ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ υπό τη ΜΟΡΦΗ ΔΙΣΚΙΩΝ

ΕΠΟΠΤΕΥΟΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΚΑΝΛΗΣ ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2014





Στη παρούσα μεταπτυχιακή εργασία παρουσιάζεται το HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point) δηλαδή η Ανάλυση Κινδύνων στα Κρίσιμα Σημεία Ελέγχου, ένα ευρέως εφαρμοζόμενο σύστημα ανάλυση κινδύνου στον ευρύτερο βιομηχανικό τομέα , το οποίο όμως έχει τύχει έως σήμερα μικρής αποδοχής από τον κλάδο της φαρμακοβιομηχανίας. Η καθολική εφαρμογή των Κανόνων Καλής Παραγωγής στη βιομηχανία φαρμάκων παγκοσμίως , έβαλε σε δεύτερη μοίρα το σύστημα αυτό , παρότι η εμπειρία πολυετούς εφαρμογής του από τους άλλους βιομηχανικούς κλάδους είχε να παρουσιάσει εξαιρετικά αποτελέσματα .

Η εφαρμογή του HACCP ως εργαλείου ανάλυσης κινδύνων στη φαρμακοβιομηχανία σε συνεργασία με την υποχρεωτική εφαρμογή των Κανόνων Καλής Παραγωγής αποτελεί ένα ακόμη όπλο στην προσπάθεια παρασκευής φαρμακευτικών προϊόντων υψηλής ποιότητας που να πληρούν τις απαιτήσεις της ισχύουσας νομοθεσίας .

Η παρούσα εργασία ασχολείται με την εφαρμογή του HACCP στη παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων υπό τη μορφή δισκίων για ανθρώπινη χρήση. Γίνεται λεπτομερής ανάλυση της εφαρμογής του HACCP στα φαρμακευτικά σκευάσματα τύπου δισκίου , παρουσίαση των κινδύνων που κρύβει η παραγωγική διαδικασία , των πιθανών αιτιών εμφάνισης τους , αξιολόγηση της σοβαρότητας τους για την ασφάλεια του φαρμάκου αλλά και του καταναλωτή και προτείνονται διορθωτικά μέτρα στα πλαίσια της ισχύουσας εθνικής νομοθεσίας .

Γίνεται μια προσπάθεια να διαπιστωθούν οι προϋποθέσεις που θα πρέπει να υπάρχουν για τη ομαλή ενσωμάτωση του συστήματος αυτού στη παραγωγική δομή μιας παραγωγικής μονάδας , την δυνατότητα αξιοποίησης των υπάρχουσών δομών και τα οφέλη από την εφαρμογή του στην ποιότητα των παραγόμενων φαρμάκων .

SUMMARY

In this case study we present the HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point) system. A well known hazard analysis system that is been applied for many years in the heavy industry sector but yet not much appreciated by the pharmaceutical industry sector. The widely application of the GMPs (Good Manufacturing Practices) left no room for such a system although that many years of field application experience in the other industrial sectors have shown great results.

The application of HACCP system as a hazard analysis tool in the pharmaceutical industry in connection with the application of GMPs will increase the safety in this sector helping the efforts of achieving the production of high quality pharmaceutical products.

This case study presents the application of HACCP in the most common form of the pharmaceutical products for humans which is tablets. A very analytical study of the application of HACCP in the production of tablets is been presented.

An analysis is been made in connection with the production hazards of tablets as a pharmaceutical product followed by evaluation of the impacts they have for the safety of the drug and the consumer . Finally we propose solutions for the hazards that may occur during the production of the drugs following the national legislation.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο	7
ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ.....	7
1.1 Εισαγωγή.....	7
1.2 Γενική παρουσίαση ενός συστήματος HACCP.....	7
1.2.1 Βασικές προϋποθέσεις εφαρμογής.....	8
1.2.2 Βασικές αρχές.....	10
1.2.3 Στάδια ανάπτυξης του συστήματος HACCP.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο	16
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ.....	16
2.1 Εισαγωγή.....	16
2.2 Προσωπικό.....	16
2.2.1 Στελέχωση.....	17
2.2.2 Εκπαίδευση προσωπικού.....	18
2.2.3 Υγιεινή προσωπικού.....	19
2.3 Δομή μιας φαρμακοβιομηχανίας.....	19
2.4 Τεκμηρίωση παραγωγικής διαδικασίας.....	24
2.5 Παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων.....	28
2.5.1 Γενικοί κανόνες.....	29
2.5.2 Πρόληψη της διασταυρούμενης επιμόλυνσης στη παραγωγή.....	29
2.5.3 Έλεγχος και επιβεβαίωση αξιοπιστίας των διαδικασιών.....	30
2.5.4 Πρώτες ύλες - ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα.....	30
2.5.5 Υλικά συσκευασίας.....	31
2.5.6 Διαδικασίες συσκευασίας.....	31
2.5.7 Τελικά προϊόντα.....	32
2.6 Έλεγχος ποιότητας κατά την παραγωγική διαδικασία.....	33
2.6.1 Τεκμηρίωση εργαστηριακών ποιοτικών ελέγχων.....	33
2.6.2 Δειγματοληψία και έλεγχος.....	33
2.6.3 Σταθερότητα τελικών προϊόντων.....	34
2.6.4 Παράπονα και ανάκληση προϊόντων.....	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο	35
ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ HACCP ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ.....	35
3.1 Εισαγωγή.....	35
3.2 Έναρξη υλοποίησης του σχεδίου HACCP.....	35
3.2.1 Αφοσίωση της διοίκησης στον σκοπό αυτό.....	36
3.2.2 Επιλογή της ομάδας HACCP.....	36
3.3 Φαρμακευτικά σκευάσματα – κυριότερες μορφές.....	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο	39
ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ HACCP στα ΔΙΣΚΙΑ.....	39
4.1 Περιγραφή φαρμακευτικών σκευασμάτων υπό τη μορφή δισκίων.....	39
4.2 Κατηγορίες δισκίων.....	39
4.3 Προσδιορισμός της σχεδιαζόμενης χρήσης των δισκίων.....	40
4.4 Περιγραφή παραγωγικής διαδικασίας.....	42
4.5 Μέθοδοι κοκκοποίησης.....	42
4.5.1 Μέθοδος υγρής κοκκοποίησης.....	43
4.6 επικάλυψη – Μέθοδοι.....	46
4.6.1 Δισκία με επικάλυψη σάκχαρης.....	47
4.6.2 Δισκία με επικάλυψη υμενίου.....	47
4.7 Απαιτήσεις σε χώρους κατά τη διαδικασία παραγωγής δισκίων.....	48
4.8 Διάγραμμα ροής διαδικασίας παραγωγής δισκίων.....	49

4.10.2 Ανάλυση κινδύνων στη φάση της προσωρινής αποθήκευσης των ά υλών	55
4.10.3 Ανάλυση κινδύνων στη φάση της παραλαβής και αποθήκευσης υλικών συσκευασίας και λοιπών βοηθητικών υλικών.....	55
4.10.4 Ανάλυση κινδύνων στη φάση της δειγματοληψίας των ά υλών.....	58
4.10.5 Ανάλυση κινδύνων στη φάση του εργαστηριακού ελέγχου των ά υλών..	59
4.10.6 Ανάλυση κινδύνων στη φάση αποθήκευσης των κατάλληλων πρώτων υλών.....	60
4.10.7 Ανάλυση κινδύνων στη φάση της ζύγισης των ά υλών	61
4.10.8 Ανάλυση κινδύνων στη φάση της υγρής ανάμιξης	62
4.10.9 Ανάλυση κινδύνων στη φάση της δισκιοποίησης	63
4.10.10 Ανάλυση κινδύνων στη φάση της επικάλυψης των δισκίων	65
4.10.11 Ανάλυση κινδύνων στη φάση του γεμίσματος των εσωτερικών περιεκτών	67
4.10.12 Ανάλυση κινδύνων στη φάση της τελικής συσκευασίας.....	67
4.10.13 Ανάλυση κινδύνων στη φάση της αποθήκευσης των φαρμάκων	68
4.10.14 Ανάλυση κινδύνων στη φάση της μεταφοράς των φαρμάκων.....	69
4.11 Συνολική ανάλυση κινδύνων - Καθορισμός Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου.....	69
4.12 Προληπτικά μέτρα στα Κρίσιμα Σημεία Ελέγχου τεχνικής φύσεως	74
4.13.1 Διαδικασίες παρακολούθησης στα Κρίσιμα Σημεία Ελέγχου	86
4.13.2 Καθορισμός διορθωτικών εργασιών.....	90
4.14 Καταγραφή του τρόπου λειτουργίας του συστήματος HACCP	95
4.15 Επαλήθευση του συστήματος HACCP	96
4.16 Επανεξέταση του συστήματος HACCP	96
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	97
ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	98
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	100
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	115

Πρόλογος

Η ανάλυση κινδύνων αποτελεί ένα πολύ σημαντικό κομμάτι στη σύγχρονη βιομηχανική πρακτική. Η ανάλυση κινδύνων στα κρίσιμα σημεία ελέγχου, ευρέως γνωστή ως HACCP αποτελεί ίσως το πιο διαδεδομένο σύστημα ανάλυσης κινδύνων σήμερα. Η σύγχρονη βιομηχανία φαρμάκων όμως είναι ένας χώρος που η υποχρεωτική εφαρμογή των Κανόνων Καλής Παραγωγής γνωστότερα ως GMP είχε μέχρι τώρα φέρει σε δεύτερη μοίρα την εφαρμογή του HACCP.

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να:

- ❖ διερευνήσει τις ιδιαίτερες απαιτήσεις εφαρμογής ενός τέτοιου συστήματος στη παραγωγική διαδικασία της μεγαλύτερης και πιο κοινής κατηγορίας φαρμακευτικών σκευασμάτων που είναι τα δισκία
- ❖ εντοπίσει τα κρίσιμα σημεία ελέγχου να εντοπίσει τα κρίσιμα όρια όπου αυτά μπορούν να προσδιορισθούν
- ❖ καθορίσει τρόπους διόρθωσης των αποκλίσεων
- ❖ διαπιστώσει τυχόν οφέλη από την εφαρμογή ενός τέτοιου συστήματος στη παραγωγή φαρμάκων υπό τη μορφή δισκίων.

Στόχος της είναι να αποτελέσει έναν οδηγό εφαρμογής τους συστήματος HACCP στη παραγωγική διαδικασία φαρμακευτικών σκευασμάτων υπό τη μορφή δισκίου και κατ' επέκταση στις υπόλοιπες υπάρχουσες μορφές φαρμάκων. Τα δισκία, σαν μορφή φαρμάκου, απαιτούν την πλέον πολύπλοκη επεξεργασία που εφαρμόζεται κατά το στάδιο της μορφοποίησης τους και για το λόγο αυτό καλύπτουν όσον αφορά τις απαιτήσεις τους το μεγαλύτερο ποσοστό των παρασκευαστικών τεχνικών που εφαρμόζονται στη σύγχρονη φαρμακευτική πρακτική.

Στη παρούσα εργασία δίνονται γενικές κατευθύνσεις παραγωγικής διαδικασίας και όρια τα οποία εφαρμόζονται βάση της ισχύουσας νομοθεσίας, τα οποία όμως δύναται να τροποποιηθούν ανάλογα με τις ιδιαίτερες απαιτήσεις του εκάστοτε φαρμάκου βάση των τεχνικών προδιαγραφών του φακέλου παραγωγής του.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1°

ΕΥΣΤΗΜΑΤΑ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Οι συνεχώς αυξανόμενες ανάγκες των ανεπτυγμένων και των υπό ανάπτυξη χωρών σε προϊόντα υψηλής ποιότητας δημιούργησε την ανάγκη για εντατικοποίηση και συστηματοποίηση της παραγωγικής διαδικασίας σε οποιαδήποτε πεδίο εφαρμογής της .

1.1 Εισαγωγή

Η νέα αυτή πραγματικότητα δημιούργησε την ανάγκη για συστηματικό έλεγχο των διαδικασιών παραγωγής και εμπορίας των προϊόντων μέσω της καθιέρωσης κάποιων διεθνών προτύπων γνωστά ως ISO (International Organization for Standardization) και συστημάτων, όπως αυτό της Ανάλυσης Επικινδυνότητας στα Κρίσιμα Σημεία Ελέγχου (Hazard Analysis and Critical Control Point, H.A.C.C.P) αλλά και την υιοθέτηση μίας νέας φιλοσοφίας, όσον αφορά, τόσο στην ποιότητα των παραγόμενων προϊόντων , όσο και των παρεχόμενων υπηρεσιών για την απόλυτη ικανοποίηση του πελάτη, που εκφράζεται μέσω εννοιών όπως η Διαχείριση Ολικής Ποιότητας (Total Quality Management, T.Q.M).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO) ακολουθώντας τις διεθνείς εξελίξεις στον τομέα της Διασφάλισης Ποιότητας (Quality Assurance, Q.A) των φαρμάκων εξέδωσε μία σειρά από κανονισμούς που στηρίζουν το θεσμικό πλαίσιο, μέσα στο οποίο πρέπει να κινηθούν τα Ευρωπαϊκά κράτη μέλη αλλά και οι εγκατεστημένες σε αυτά φαρμακοβιομηχανίες προκειμένου να διασφαλιστεί η παραγωγή υψηλής ποιότητας προϊόντων ικανοποιώντας τον πελάτη και προστατεύοντας την υγεία του και εξυπηρετώντας των θεραπευτικό τους αποτέλεσμα .

Το HACCP αποτελεί ένα σημαντικότατο εργαλείο κάθε βιομηχανικής δραστηριότητας στην προσπάθεια εντοπισμού προβλημάτων στην παραγωγική διαδικασία. Έχει τύχει ευρείας αποδοχής και μπορεί να βρει εφαρμογή σε όλο το φάσμα της ανθρώπινης δραστηριότητας από τη κατασκευή απλών αντικειμένων έως την κατασκευή πολύπλοκων ηλεκτρονικών συστημάτων. Έχει πάντα ως στόχο τη βέλτιστη απόδοση του παραγόμενου προϊόντος , τόσο όσον αφορά την ποιότητά του , όσο και των προκαθορισμένων συμπεριφορών που αναμένεται να έχει αυτό , κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες , από το στάδιο της πρωτογενούς παραγωγής , της επεξεργασίας , της τυποποίησης , της συσκευασίας , της αποθήκευσης και της διάθεσης του , με τελικό κριτήριο επιτυχίας την ικανοποίηση του τελικού αγοραστή.

1.2 Γενική παρουσίαση ενός συστήματος HACCP

Είναι ένα σύστημα το οποίο έχει ως στόχο να καθορίσει τα σημεία εκείνα της παραγωγικής διαδικασίας τα οποία είναι καθοριστικής σημασίας για την παραγωγή ασφαλών προϊόντων. Εντοπίζει το σύνολο των παραγόντων οι οποίοι εμπλέκονται στην παραγωγική διαδικασία, είτε είναι ανθρώπινοι , είτε μηχανικοί είτε ενδογενείς , αξιολογεί την σημαντικότητά τους και καθορίζει τρόπους ελέγχου τους έτσι ώστε να διασφαλιστεί η παραγωγική διαδικασία μέσω του έγκαιρου εντοπισμού των αποκλίσεων και του περιορισμού αυτών σε όρια αποδεκτά από την ισχύουσα Διεθνής και Εθνική νομοθεσία .

12.1 Βασικές προϋποθέσεις εφαρμογής

Πριν την εφαρμογή ενός συστήματος HACCP απαιτείται η εκπλήρωση 5 βασικών προϋποθέσεων που θα βοηθήσουν στην σωστή λειτουργία του. Πιο συγκεκριμένα θα πρέπει:

A. Όσον αφορά την διοίκηση:

Να υπάρχει η δέσμευση της διοίκησης ότι θα πράξει το κάθε τι δυνατόν για την διασφάλιση της εφαρμογής των κοινοτικών κανονισμών ,οδηγιών και αποφάσεων που αφορούν την διασφάλιση της ποιότητας των τροφίμων.

B. Όσον αφορά την υγιεινή:

Να διασφαλιστούν οι συνθήκες υγιεινής οι οποίες καθορίζονται από την κείμενη νομοθεσία και οι οποίες να μπορούν να αποδειχτούν με τα ανάλογα έγγραφα (πιστοποιητικά) .Θα πρέπει να υπάρχει συνεχής παρακολούθηση και καταγραφή των παραμέτρων του κάθε παραγωγικού σταδίου, που θα συνοδεύεται από αντίστοιχα έγγραφα και πιστοποιητικά ,με σκοπό την αξιολόγησή τους και την λήψη τυχόν διορθωτικών προληπτικών μέτρων.

Η συμμόρφωση της επιχείρησης , όσον αφορά στην υγιεινή ,θα πρέπει να περιλαμβάνει μια σειρά από δεσμεύσεις οι οποίες θα πρέπει να αφορούν τουλάχιστον στα παρακάτω:

- ❖ την ασφάλεια του νερού
- ❖ τις συνθήκες καθαριότητας σε επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με τρόφιμα
- ❖ αποφυγή επιμόλυνσης
- ❖ τις συνθήκες υγιεινής του προσωπικού και των εγκαταστάσεων υγιεινής
- ❖ την προστασία του τροφίμου και των υλικών συσκευασίας
- ❖ την σήμανση , την αποθήκευση και την αποφυγή χρήσης τοξικών συστατικών
- ❖ την διαχείριση των αποβλήτων
- ❖ τον αποκλεισμό των εντόμων
- ❖ προδιαγραφές κτιριακών εγκαταστάσεων και των αποθηκών

Γ. Όσον αφορά την εκπαίδευση:

Η διοίκηση θα πρέπει να σχεδιάσει ένα πρόγραμμα εκπαίδευσης του προσωπικού το οποίο απασχολείται στον τομέα της διασφάλισης της ποιότητας του τροφίμου έτσι ώστε αυτό να είναι αποτελεσματικό.

Η εκπαίδευση αφορά ουσιαστικά το σύνολο των εργαζομένων σε κάθε επιχείρηση αλλά διαφοροποιείται ανάλογα με την ιδιότητα τους. Έτσι η εκπαίδευση χωρίζεται σε τρία σκέλη :

- ❖ αυτή που επικεντρώνεται στον επικεφαλής της ομάδας HACCP
- ❖ αυτή που αφορά τα μέλη της ομάδας HACCP
- ❖ αυτή που επικεντρώνεται στο προσωπικό της εταιρίας

Η εκπαίδευση θα διασφαλίσει ότι όλο το προσωπικό, ανεξαρτήτως θέσεως, θα είναι σε θέση να αναγνωρίζει τις βασικές αρχές του HACCP και να έχει τις βασικές γνώσεις εφαρμογής κανόνων υγιεινής έτσι ώστε να γίνεται απρόσκοπτα η συνεργασία μεταξύ του επικεφαλής της ομάδας ,των μελών της και του προσωπικού.

Οι βασικές γνώσεις που θα πρέπει να κατέχουν όλα τα μέλη μιας ομάδας HACCP είναι οι παρακάτω:

- ❖ γνώση των μικροβιολογικών, φυσικών και χημικών κινδύνων και της επίδρασής τους στην ποιότητα του προϊόντος
- ❖ γνώση των αρχών και της φιλοσοφίας ενός συστήματος HACCP
- ❖ ικανότητα κατασκευής διαγράμματος ροής της παραγωγικής διαδικασίας
- ❖ ικανότητα αναγνώρισης των CCPs στο διάγραμμα ροής
- ❖ ικανότητα καθορισμού των προληπτικών /κατασταλτικών /ανασταλτικών μέτρων που πρέπει να παρθούν προκειμένου να προληφθεί /εξαλειφθεί /περιορισθεί τυχόν μόλυνση
- ❖ ικανότητα λήψης αποφάσεων που αφορούν την τύχη προϊόντων που παραβιάζουν τα όρια στα CCPs

Το προσωπικό που μετέχει στην γραμμή παραγωγής θα πρέπει μετά την εκπαίδευση να γνωρίζει τα εξής:

- ❖ γνώση των μικροβιολογικών, φυσικών και χημικών κινδύνων και της επίδρασής τους στην ποιότητα του προϊόντος και στην υγεία του καταναλωτή.
- ❖ την χρησιμότητα της τήρησης των κανόνων προσωπικής υγιεινής
- ❖ την αναγκαιότητα της έγκαιρης και έγκυρης ενημέρωσης των αρμοδίων υπαλλήλων σε περίπτωση ατυχήματος
- ❖ την διαδικασία που πρέπει να ακολουθείται για τον σωστό καθαρισμό και συντήρηση των μηχανημάτων για τα οποία είναι υπεύθυνοι .
- ❖ την χρησιμότητα της τήρησης σωστών αρχείων
- ❖ την διαδικασία παρακολούθησης των ορίων των τιμών στα CCPs και ποια είναι αυτά

Δ. Ανάκληση προϊόντων

Η επιχείρηση θα πρέπει να συντάξει σχέδιο ανάκλησης προϊόντων που ενδεχομένως θα παρουσιάσουν αποκλίσεις όσον αφορά τις προδιαγραφές (υγιεινής και συσκευασίας) που πρέπει να πληρούν. Η διαδικασία που θα ακολουθείται σε τέτοιες περιπτώσεις, πρέπει να εξασφαλίζει ότι όλα τα προϊόντα θα μπορούν να ταυτοποιηθούν και να εντοπιστούν (ιχνηλασιμότητα)

Η διαδικασία ανάκλησης θα πρέπει να περιλαμβάνει τα παρακάτω στοιχεία και διαδικασίες για τις οποίες θα τηρείται αρχείο:

- ❖ όνομα προϊόντος
- ❖ παρτίδα
- ❖ λόγος ανάκλησης
- ❖ απομάκρυνση ανακληθέντος προϊόντος
- ❖ ενημέρωση όλων των εμπλεκόμενων
- ❖ λήψη μέτρων βελτίωσης του υπάρχοντος συστήματος HACCP
- ❖ εφαρμογή κάθε άλλου κανονισμού ή μέτρου που θα βελτιώσει την διαδικασία παραγωγής

Ε. Διατύπωση παραπόνων

Όταν εντοπισθεί ότι κάποιο προϊόν δεν τηρεί τους κανόνες υγιεινής και ασφάλειας τότε γίνεται διατύπωση παραπόνου ,είτε από τον καταναλωτή, είτε από τις ενώσεις των



καταναλωτών, είτε από μεσάζοντες που παρεμβαίνουν στην διαδικασία εμπορίας του προϊόντος.

Η επιχείρηση θα πρέπει να έχει καθορίσει διαδικασίες αποδοχής και διαχείρισης των παραπόνων στις οποίες θα περιλαμβάνονται:

- ❖ την συλλογή όλων των στοιχείων που αφορούν το συγκεκριμένο προϊόν (όνομα ,παρτίδα , ημερομηνία παρασκευής κ.λ.π.)
- ❖ την διερεύνηση του παραπόνου και την ενημέρωση του πελάτη
- ❖ την εκτίμηση του κινδύνου που προκλήθηκε για την δημόσια υγεία
- ❖ διορθωτικές ενέργειες που πρέπει να ληφθούν αν είναι αναγκαίες
- ❖ την έρευνα για την διευκρίνηση των αιτιών της αστοχίας του συστήματος HACCP και τη λήψη μέτρων για τη βελτίωσή του

Θα πρέπει να τηρείται αρχείο για κάθε παράπονο που διατυπώνεται και να ενημερώνεται ο επικεφαλής της ομάδας HACCP ,τα μέλη της ομάδας αλλά και το προσωπικό ,έτσι ,ώστε να βρεθούν τρόποι βελτίωσης του συστήματος διασφάλισης ποιότητας.

2.2 Βασικές αρχές

Το HACCP αποτελεί μία συστηματική προσπάθεια αναγνώρισης, αξιολόγησης και ελέγχου των διατροφικών κινδύνων και αποτελείται από τις παρακάτω επτά αρχές όπως αυτές διατυπώνονται στο Codex Alimentarius .

Αρχή 1^η: Ανάλυση κινδύνων

Είναι το σημαντικότερο στάδιο στην προσπάθεια κατάρτισης ενός συστήματος HACCP Για τον καθορισμό των κινδύνων είναι απαραίτητη η εις βάθος γνώση της παραγωγικής διαδικασίας και των κινδύνων που τυχόν εγκυμονούν σε κάθε στάδιο αυτής .Οι κίνδυνοι αυτοί μπορούν να αφορούν την πρώτη ύλη αυτή καθ' αυτή, τις βοηθητικές ύλες που πιθανόν να υπάρχουν στο τελικό προϊόν ή κάποια διαδικασία. Γίνεται αναλυτική καταγραφή των κινδύνων αυτών και των προληπτικών μέτρων που μπορούν να ληφθούν προκειμένου να περιοριστεί η πιθανότητα εμφάνισής τους . Κάθε αλλαγή της παραγωγικής διαδικασίας ή του προϊόντος επιβάλλει την προσαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και την επαναβεβαίωση της.

Έτσι η ανάλυση επικινδυνότητας διακρίνεται στα δύο παρακάτω στάδια:

Στάδιο 1^ο : αφορά το προϊόν και τις βοηθητικές ύλες

Στάδιο 2^ο : αυτό που αφορά τα εισερχόμενα υλικά και τους κινδύνους στην παραγωγική διαδικασία

Στο πρώτο στάδιο ,το προϊόν και οι βοηθητικές ύλες εξετάζονται σε σχέση με τις έξι χαρακτηριστικές επικινδυνότητες, ενώ στο δεύτερο, προσδιορίζεται η κατηγορία επικινδυνότητας βάση του αριθμού των επικινδυνοτήτων που εντοπίστηκαν στο πρώτο στάδιο (πίνακας 1.1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΕΣ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΕΣ και ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ	
ΕΜΦΑΝΙΣΕΙΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΚΙΝΔΥΝΩΝ (A, B,C,D,E,F)	ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑΣ
Το φάρμακο παρουσιάζει επικινδυνότητα στο χαρακτηριστικό κίνδυνο A	VI
Το φάρμακο παρουσιάζει 5 επικινδυνότητες (B έως F)	V
Το φάρμακο παρουσιάζει 4 επικινδυνότητες (B έως F)	IV
Το φάρμακο παρουσιάζει 3 επικινδυνότητες (B έως F)	III
Το φάρμακο παρουσιάζει 2 επικινδυνότητες (B έως F)	II
Το φάρμακο παρουσιάζει 1 επικινδυνότητα (B έως F)	I
Το φάρμακο δεν παρουσιάζει επικινδυνότητα	0

Άρθρο 2: Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCPs)

Αφορά τα σημεία εκείνα της παραγωγικής διαδικασίας, της εμπορίας και της τελικής διάθεσης ενός προϊόντος στα οποία οι πιθανοί κίνδυνοι μπορούν να περιοριστούν σε ανεκτά επίπεδα ή να εξαλειφθούν τελείως.

Σημαντικό εργαλείο στον καθορισμό των κρίσιμων σημείων ελέγχου, είναι η σχηματική απεικόνιση της κάθε διεργασίας που υποβάλλεται το φάρμακο κατά την παραγωγή και επεξεργασίας του γνωστή και ως δέντρο αποφάσεων (decision tree-Βλέπε Διάγραμμα 1.1)

Άρθρο 3: Καθορισμός των κρίσιμων ορίων (Critical limits)

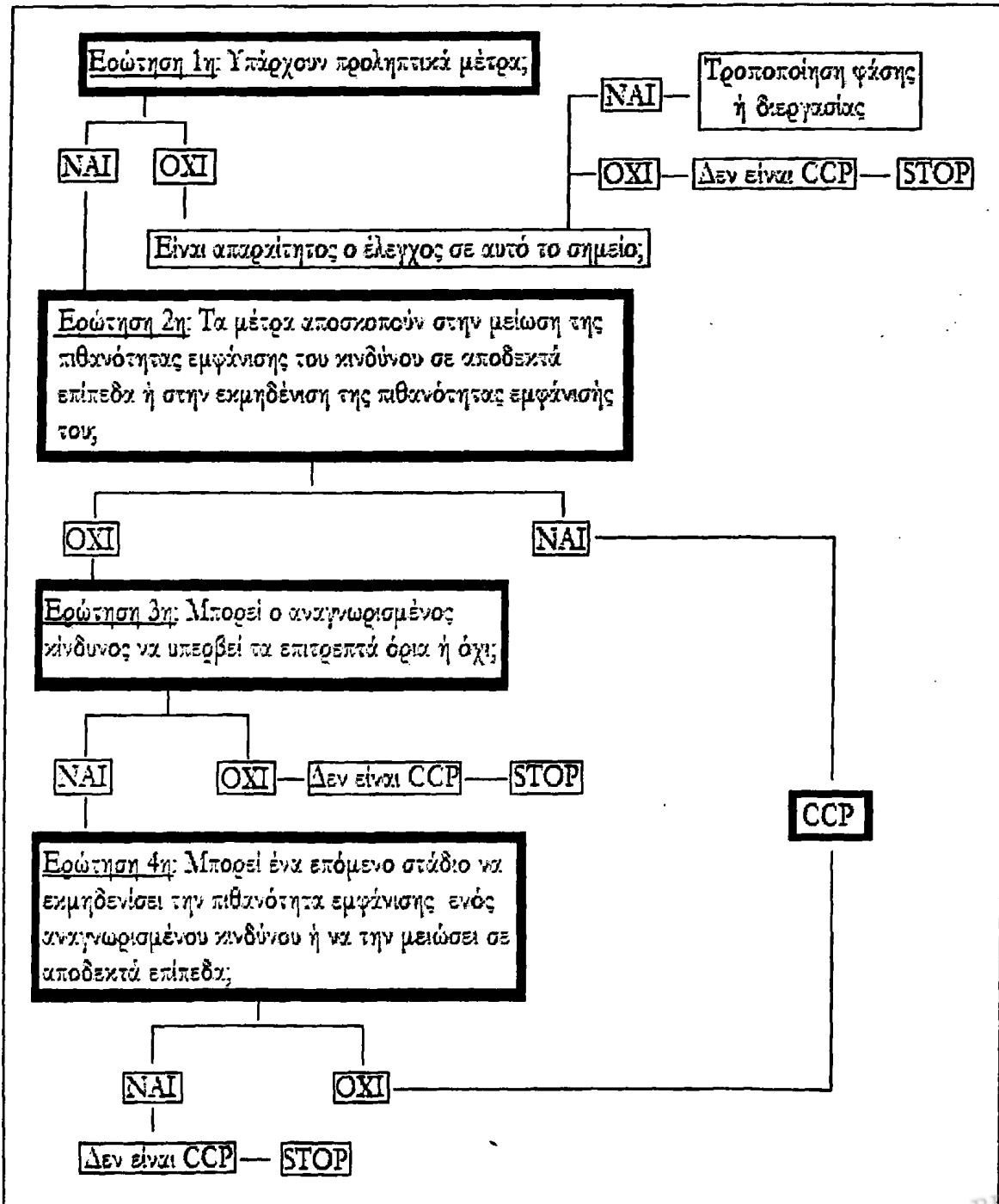
Πρόκειται για τιμές κάποιων μετρήσιμων μεγεθών που σχετίζονται με συγκεκριμένες ιδιότητες του τροφίμου. Αυτές οι τιμές έχουν καθοριστεί από κοινοτικούς κανονισμούς και καθορίζουν την τύχη ενός τροφίμου, αν δηλαδή είναι κατάλληλο για κατανάλωση ή όχι.

Άρθρο 4: Εγκατάσταση διαδικασιών παρακολούθησης των κρίσιμων σημείων ελέγχου

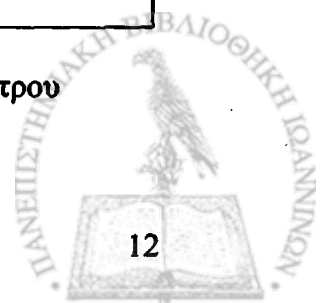
Πρόκειται για τον συστηματικό έλεγχο και καταγραφή των τιμών των μεγεθών διαφόρων κρίσιμων ιδιοτήτων του τροφίμου και τη σύγκρισή τους με τα καθορισμένα όρια για την εξασφάλιση της μη παραβίασής τους αποφεύγοντας να τεθεί σε κίνδυνο η ποιότητα του προϊόντος και η υγεία του καταναλωτή. Οι έλεγχοι αυτοί γίνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα από το προσωπικό της επιχείρησης ή από μηχανήματα τα οποία ρυθμίζονται και ελέγχονται τακτικά για την ακρίβειά τους.

Άρτη 5: Εγκατάσταση διορθωτικών ενεργειών (Corrective actions)

Για κάθε CCP στο οποίο διαπιστώνεται απώλεια ελέγχου και κίνδυνος παραβίασης των ορίων, μέσα στα οποία θα πρέπει να κινούνται οι μετρήσιμες τιμές των ιδιοτήτων, υπάρχει μια τυποποιημένη σειρά διορθωτικών ενεργειών –μέτρων που μπορούν να ληφθούν. Όταν διαπιστώνεται απόκλιση από τα κρίσιμα όρια το φάρμακο τίθεται σε καραντίνα μέχρι τα αίτια της απόκλισης εντοπιστούν και εξαλειφθούν. Το φάρμακο υπόκειται σε μία σειρά από μικροβιολογικούς, φυσικούς και χημικούς ελέγχους για να διαπιστωθεί αν πληρούνται οι προϋποθέσεις εμπορίας του.



Διάγραμμα 1.1 Προσδιορισμός των CCPs με τη χρησιμοποίηση του δέντρου απόφασης



Αρχή 6^η: Εγκατάσταση διαδικασιών καταγραφής και αρχειοθέτησης του συστήματος HACCP

Σκοπός των παραπάνω διαδικασιών είναι να υπάρχει πάντα μια εικόνα για τις συνθήκες που επικρατούσαν κατά την παραγωγή ενός προϊόντος, των πιθανών κινδύνων, των αποκλίσεων και των διορθωτικών μέτρων που πιθανόν ελήφθησαν.

Τα αρχεία είναι προσβάσιμα σε εσωτερικούς ελεγκτές ή αρμόδιους κρατικούς φορείς, για ικανό χρονικό διάστημα, το οποίο καθορίζεται από κανονισμούς και το οποίο ποικίλει ανάλογα με την φύση και τα χαρακτηριστικά του τροφίμου ή του προϊόντος.

Αρχή 7^η: Επαλήθευση του συστήματος HACCP

Αυτό το στάδιο περιλαμβάνει όλες εκείνες τις ενέργειες που λαμβάνουν χώρα σε μία επιχείρηση με στόχο την επαλήθευση της σωστής λειτουργίας του συστήματος HACCP.

2.3. Στάδια ανάπτυξης του συστήματος HACCP

Η ανάπτυξη ενός συστήματος HACCP περιλαμβάνει τα 14 ακόλουθα στάδια:

Πίνακας Στάδια ανάπτυξης ενός συστήματος HACCP

Στάδιο 1 ^ο	► Εκκίνηση της υλοποίησης του σχεδίου
Στάδιο 2 ^ο	► Επιλογή της ομάδας HACCP
Στάδιο 3 ^ο	► Περιγραφή του προϊόντος
Στάδιο 4 ^ο	► Προσδιορισμός της σχεδιαζόμενης χρήσης του προϊόντος
Στάδιο 5 ^ο	► Κατασκευή του διαγράμματος ροής
Στάδιο 6 ^ο	► Επαλήθευση του διαγράμματος ροής
Στάδιο 7 ^ο	► Ανάλυση κινδύνων (αρχή 1 ^η)
Στάδιο 8 ^ο	► Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (αρχή 2 ^η)
Στάδιο 9 ^ο	► Καθορισμός των κρίσιμων ορίων στα σημείων ελέγχου (αρχή 3 ^η)
Στάδιο 10 ^ο	► Εγκατάσταση διαδικασιών παρακολούθησης των κρίσιμων σημείων ελέγχου (αρχή 4 ^η)
Στάδιο 11 ^ο	► Εγκατάσταση διορθωτικών ενεργειών (αρχή 5 ^η)
Στάδιο 12 ^ο	► Εγκατάσταση διαδικασιών καταγραφής και αρχειοθέτησης του συστήματος HACCP (αρχή 6 ^η)
Στάδιο 13 ^ο	► Επαλήθευση του συστήματος HACCP (αρχή 7 ^η)
Στάδιο 14 ^ο	► Επανεξέταση του σχεδίου HACCP

Όπως μπορεί να παρατηρήσει κανείς τα στάδια 7 έως και 13 αποτελούν τις βασικές αρχές του συστήματος που έχουν παρουσιασθεί προηγουμένως.

Η ρήση «η αρχή είναι το ήμισυ του παντός» είναι ίσως το κλειδί της επιτυχίας στην προσπάθεια εφαρμογής ενός συστήματος HACCP σε μία βιομηχανία τροφίμων. Το να σχεδιάσεις ένα απλό και λειτουργικό σύστημα HACCP είναι προτιμότερο από το να

προσπαθήσεις , εξαρχής ,να εγκαταστήσεις ένα πολύπλοκο σύστημα διασφάλισης ποιότητας που όμως μπορεί να παρουσιάσει προβλήματα κατά την παραγωγική διαδικασία, τη συνεργασία και το συντονισμό των μελών προς επίτευξη του στόχου.

12.3.2 Επιλογή της ομάδας HACCP

Η επιλογή του προσωπικού ,που θα απαρτίζει την ομάδα HACCP, είναι το πρώτο και σημαντικότερο βήμα που θα εξασφαλίσει τις βάσεις για την σωστή λειτουργία του συστήματος , την εξέλιξή του , τη βελτίωσή του και την απρόσκοπτη λειτουργία του, καθ' όλη την διάρκεια της παραγωγικής ζωής της βιομηχανικής μονάδος .

Τα άτομα που αποτελούν την ομάδα αυτή ,θα πρέπει να είναι κατά προτίμηση ακαδημαϊκής εκπαίδευσης και να συνδυάζουν επιστημονικό υπόβαθρο αλλά και πρακτική εμπειρία στο σχεδιασμό και στη λειτουργία τέτοιων συστημάτων.

Αυτό βέβαια δεν είναι αρκετό καθώς οι τεχνολογικές εξελίξεις στον τομέα των τροφίμων απαιτούν την συνεχή προσαρμογή του προσωπικού στις νέες τεχνικές και τεχνολογίες ,προσαρμογή η οποία θα επιτευχθεί με την συνεχή εκπαίδευση από εξειδικευμένους συμβούλους.

Η εκπαίδευση ,τόσο των μελών, όσο και των απλών υπαλλήλων της επιχείρησης ,πάνω στις αρχές του συστήματος HACCP και τις απαιτήσεις του, θα εξασφαλίσει ότι οι στόχοι που έχουν τεθεί από την επιχείρηση θα επιτευχθούν.

12.3.3 Περιγραφή του προϊόντος

Αυτή περιλαμβάνει το σύνολο των χαρακτηριστικών τα οποία θα πρέπει να γνωρίζει ο καταναλωτής, προκειμένου να προστατευτούν τα δικαιώματά και η υγεία του και τα οποία είναι τα εξής:

- ❖ πλήρης περιγραφή του προϊόντος
- ❖ τα συστατικά που χρησιμοποιούνται
- ❖ το ποσοστό % του κάθε συστατικού στο τελικό προϊόν
- ❖ το είδος συσκευασίας
- ❖ συνθήκες αποθήκευσης πριν τη χρήση
- ❖ σήμανση και οδηγίες προς τον καταναλωτή
- ❖ διάρκεια ζωής σε συγκεκριμένες συνθήκες αποθήκευσης
- ❖ τρόπος διάθεσης
- ❖ χρήση και σε ποιους απευθύνεται

12.3.4 Προσδιορισμός σχεδιαζόμενης χρήσης του προϊόντος

Με τον όρο σχεδιαζόμενη χρήση εννοούμε τις απαραίτητες διεργασίες προετοιμασίας και παρασκευής του φαρμάκου. Τα συστατικά τα οποία περιλαμβάνονται στα φάρμακα, δραστικές και έκδοχα , έχουν συγκεκριμένα χρονικά και ημερήσια όρια πρόσληψής τους ανάλογα με ειδικές συνθήκες που εξαρτώνται αποκλειστικά και μόνο από τον υποψήφιο καταναλωτή .Τέτοιες ειδικές συνθήκες είναι η ηλικία , το σωματικό βάρος, αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και ενδεχόμενες ευαισθησίες που να παρουσιάζει ο ασθενής σε κάποιο από τα συστατικά του φαρμάκου. Σε περιπτώσεις που από κλινικές μελέτες έχει προκύψει ότι όταν κάποια φάρμακα μεμονωμένα ή συνδυαστικά ή απλά συστατικά αυτών προκαλούν κάποιες ανεπιθύμητες παρενέργειες είναι απαραίτητη η ύπαρξη ειδικής σήμανσης που να τις διευκρινίζει ,αποκλείοντας τυχόν επιβάρυνση της κατάστασης του ασθενούς.



2.5.5 Κατασκευή διαγράμματος ροής παραγωγικής διαδικασίας

Το διάγραμμα ροής της παραγωγικής διαδικασίας έχει ως στόχο την απλούστερη απεικόνιση των επιμέρους σταδίων και διεργασιών της, έτσι ώστε να καθίσταται εύκολη η ανάλυση επικινδυνότητας και ο καθορισμός των CCPs από την ομάδα HACCP, τους εσωτερικούς επιθεωρητές, αλλά και εκπροσώπους ελεγκτικών φορέων.

2.5.6 Επαλήθευση του διαγράμματος ροής

Σε αυτό το στάδιο γίνεται ο έλεγχος της ακρίβειας του διαγράμματος ροής με την επιτόπια έρευνα της παραγωγικής διαδικασίας. Γίνεται διόρθωση των αποκλίσεων και των ασαφειών που μπορεί να περιέχονται σε αυτό. Η επαλήθευση του διαγράμματος ροής είναι σημαντικότερο στάδιο διότι ο εντοπισμός των CCPs βασίζεται στο διάγραμμα ροής.

2.5.7 Επανεξέταση του σχεδίου HACCP

Όπως ήδη προαναφέραμε οι τεχνολογικές εξελίξεις στον βιομηχανικό τομέα είναι τόσο ραγδαίες που απαιτείται η συνεχή αναπροσαρμογή των γνώσεων του προσωπικού, η επανεκπαίδευσή του σε νέα μηχανήματα, μεθόδους και τεχνικές και η ενσωμάτωση νέων ανακαλύψεων που τροποποιούν την παραγωγική διαδικασία. Όλα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα την ανάγκη αναθεώρησης του σχεδίου HACCP σε τακτά χρονικά διαστήματα, ώστε να συμπεριλαμβάνει όλα τα νέα δεδομένα.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιασθεί η δομή και οι γενικές απαιτήσεις μιας σύγχρονης φαρμακοβιομηχανίας σε όλο το φάσμα των δραστηριοτήτων της βασιζόμενη στη ισχύουσα νομοθεσία και διεθνή πρότυπα .

1.1 Εισαγωγή

Η φαρμακοβιομηχανία αποτελεί την κορυφαία έκφραση του όρου διαχείριση και διασφάλιση ποιότητας στην βιομηχανική πρακτική. Ο τελικός αποδέκτης του φαρμακευτικού σκευάσματος αποτελεί μία ιδιαίτερα απαιτητική κατηγορία καταναλωτή με αυξημένη ευαισθησία και συνεπώς και αυξημένο κίνδυνο για την υγεία του. Τυχόν σφάλματα στην παραγωγική διαδικασία που μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα του τελικού προϊόντος κρίνονται ανεπίτρεπτα και θα πρέπει να λαμβάνονται όλα τα απαραίτητα εκείνα μέτρα που θα αποτρέψουν την πιθανότητα αυτή. Έτσι οι απαιτήσεις μιας βιομηχανικής μονάδας παραγωγής φαρμακευτικών σκευασμάτων είναι πολλές τόσο όσον αφορά τις κτιριακές εγκαταστάσεις , τα μηχανήματα όσο και το προσωπικό, την τεκμηρίωση διαδικασιών, την γραμματειακή υποστήριξη κλπ.

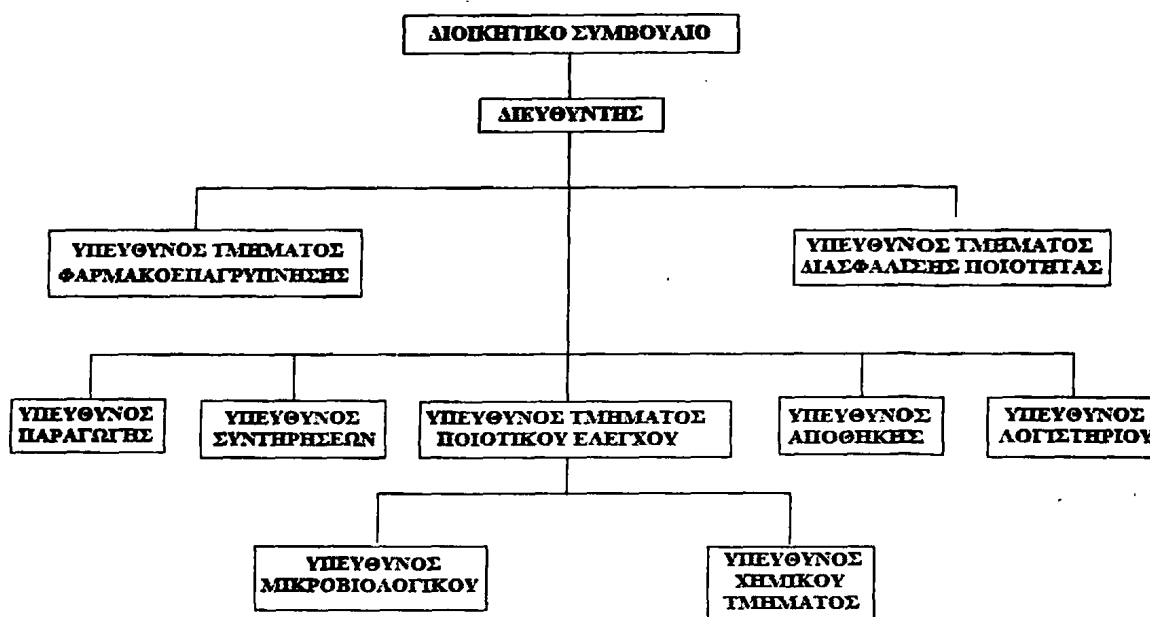
1.2 Προσωπικό

Ο ανθρώπινος παράγοντας σε μια προσπάθεια δημιουργίας , εφαρμογής και διατήρησης ενός συστήματος διασφάλισης ποιότητας είναι κομβικής σημασίας . Θα πρέπει να υπάρχει επαρκές προσωπικό, με τα ανάλογα για τα καθήκοντα προσόντα , εμπειρία και γνώση των κανόνων καλής παραγωγής που υπόκεινται στην αρμοδιότητα τους . Η εκπαίδευση τους θα πρέπει να είναι συνεχής με έμφαση στους κανόνες υγιεινής και την εμφύσηση του αισθήματος ευθύνης που θα πρέπει να έχουν στα πλαίσια της παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων ασφαλών για τον ασθενή. Ένα αντιπροσωπευτικό οργανόγραμμα μιας συνηθισμένης φαρμακοβιομηχανίας παρουσιάζεται στο διάγραμμα 2.0 .

Σε γενικές γραμμές θα πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω κανόνες :

- ❖ θα πρέπει να υπάρχει επαρκές προσωπικό αναλόγων με την θέση του προσόντα και εμπειρία . Οι ευθύνες του προσωπικού θα πρέπει να είναι τέτοιες που να του επιτρέπουν να ασκήσει αποτελεσματικά και σε λογικό χρόνο τα καθήκοντά του
- ❖ κάθε θέση μέσα σε μία βιομηχανική μονάδα έχει συγκεκριμένα καθήκοντα τα οποία είναι γραπτώς καθορισμένα βάση εσωτερικών οργανωτικών διαγραμμάτων και παρέχουν την αντίστοιχη εξουσιοδότηση για την εκτέλεση τους
- ❖ στα στελέχη μιας τέτοιας επιχείρησης περιλαμβάνονται ο υπεύθυνος παραγωγής και ο υπεύθυνος ποιοτικού ελέγχου .Οι δύο αυτές θέσεις καλύπτονται από ξεχωριστά πάντοτε στελέχη. Θέσεις ευθύνης καλύπτονται πάντα από προσωπικό πλήρους απασχόλησης

- ❖ στα καθήκοντα του ειδικευμένου προσωπικού περιλαμβάνεται η πιστοποίηση της εναρμόνιση της εκάστοτε παραγόμενης παρτίδας φαρμάκων σύμφωνα με την ισχύουσα εθνική και διεθνής νομοθεσία και την άδεια κυκλοφορίας του
- ❖ επίσης θα πρέπει να πιστοποιούν σε μητρώα ή ισοδύναμα έντυπα την εκτέλεση όλων των απαραίτητων εργασιών και ελέγχων πριν την τελική αποδέσμευση του φαρμάκου στη αγορά



Διάγραμμα 2.0 Οργανόγραμμα μιας τυπικής φαρμακοβιομηχανίας

2.1.2.2. Ελέγχση

Όσον αφορά τον υπεύθυνο του τμήματος παραγωγής, αυτός έχει συγκεκριμένες αρμοδιότητες οι οποίες έχουν καθορισθεί από την ισχύουσα νομοθεσία και περιλαμβάνουν:

- ❖ την έγκριση όλων των οδηγιών σχετικών με τη παραγωγική διαδικασία και τον έλεγχο της τήρησής τους
- ❖ την πιστοποίηση του ελέγχου των εγγράφων σχετικών με την παραγωγική διαδικασία από εξουσιοδοτημένο προσωπικό
- ❖ τον έλεγχο τήρησης του προγράμματος συντήρησης του εξοπλισμού και των χώρων παραγωγής, τη καταγραφή τους δε, σε ειδικά έντυπα – πιστοποιητικά
- ❖ τη εξασφάλιση της συνεχούς εκπαίδευσης του προσωπικού της παραγωγής σε νέες παραγωγικές διαδικασίες, μηχανήματα, τεχνικές

Όσον αφορά τον υπεύθυνο του τμήματος ελέγχου ποιότητας αυτός έχει τις παρακάτω αρμοδιότητες:

- ❖ να εγκρίνει ή να απορρίπτει κατά τη κρίση του πρώτες ύλες, υλικά συσκευασίας, ημιέτοιμα προϊόντα τελικά προϊόντα
- ❖ να εγκρίνει προδιαγραφές, γραπτές διαδικασίες ελέγχου ποιότητας, κανονισμούς λειτουργίας και γενικά οποιοδήποτε έγγραφο έχει σχέση, με την ποιότητα των εισερχομένων στο εργοστάσιο υλικών, σχετικών με την παραγωγική διαδικασία

- ❖ να ελέγχει την τήρηση του προγράμματος συντήρησης του εξοπλισμού και των χώρων του τμήματος καθώς και την τήρηση του προγράμματος βαθμονόμησης των μηχανημάτων στα πλαίσια της επιβεβαίωση της αξιοπιστίας τους
- ❖ τη εξασφάλιση της συνεχούς εκπαίδευσης του προσωπικού του ποιοτικού ελέγχου σε νέες διαδικασίες , μηχανήματα , τεχνικές ελέγχου κλπ

Παρόλο που τα δύο παραπάνω τμήματα (παραγωγής και ελέγχου ποιότητας) καθώς και οι υπεύθυνοι τους θα πρέπει να είναι ανεξάρτητα, υπάρχουν δραστηριότητες στις οποίες απαιτείται η συνεργασία τους, στα πλαίσια της επίτευξης του αντικειμενικού στόχου της βιομηχανικής μονάδος , δηλαδή της παραγωγής φαρμάκων που να ανταποκρίνονται στην ισχύουσα νομοθεσία και την άδεια παραγωγής.

Έτσι οι υπεύθυνοι των τμημάτων παραγωγής και ποιοτικού ελέγχου , μοιράζονται ή ασκούν από κοινού ορισμένα καθήκοντα σχετικά με την ποιότητα ,τα οποία αναφέρονται παρακάτω:

- ❖ την έγκριση γραπτών διαδικασιών και αναθεωρήσεων αυτών στα πλαίσια της προσαρμογής τους σε νέους κανονισμούς
- ❖ τη παρακολούθηση , την καταγραφή και τον έλεγχο του εργασιακού περιβάλλοντος
- ❖ ο έλεγχος και η επιβεβαίωση της αξιοπιστίας των διαδικασιών
- ❖ την επιβεβαίωση τήρησης των κανόνων υγιεινής
- ❖ την συνεχιζόμενη κατάρτιση των εργαζομένων
- ❖ την έγκριση και παρακολούθηση των προμηθευτών πρώτων υλών , υλικών συσκευασίας καθώς και των συνθηκών αποθήκευσής τους
- ❖ την τήρηση αρχείων για οποιαδήποτε δραστηριότητας έχει σχέση με το παραγωγικό κομμάτι της μονάδος
- ❖ την παρακολούθηση παραγόντων που μπορεί να επηρεάζουν την παραγωγική διαδικασία

2.2.2 Εκπαίδευση προσωπικού

Η εκπαίδευση του προσωπικού αποτελεί βασικό κομμάτι της διασφάλισης της ποιότητας καθώς η επίτευξή της αποτελεί μία συνεχής διαδικασία εξελισσόμενη και προσαρμοζόμενη στις τεχνολογικές εξελίξεις , τις νομοπαρασκευαστικές διαδικασίες , τις αναθεωρήσεις διαδικασιών εσωτερικών και μη.

Έτσι η διοίκηση θα πρέπει να λαμβάνει μέριμνα ώστε να τηρούνται οι παρακάτω απαιτήσεις :

- ❖ οι υπεύθυνοι των τμημάτων θα πρέπει να φροντίζουν για την εκπαίδευση του προσωπικού τους για τα καθήκοντα που εμπλέκονται αυτοί στην παραγωγική διαδικασία
- ❖ το νεοπροσλαμβανόμενο προσωπικό θα πρέπει να εξοικειώνεται με το εργασιακό του περιβάλλον , να εκπαιδεύεται θεωρητικά και πρακτικά πάνω στους Κανόνες Καλής Παραγωγής , να αξιολογείται περιοδικά για την αποτελεσματικότητα του και να επανεκπαιδεύεται σε περιπτώσεις ανεπάρκειας
- ❖ προσωπικό το οποίο χειρίζεται υλικά ή πρώτες ύλες ή ημιέτοιμα και έτοιμα προϊόντα υψηλής επικινδυνότητας για την υγεία τους ή την ποιότητα του φαρμάκου θα πρέπει να τυγχάνει ειδικής εκπαίδευσης για τους τρόπους περιορισμού του ανωτέρω κινδύνου
- ❖ επισκέπτες ή μη εκπαιδευμένο προσωπικό θα πρέπει να μην γίνεται δεκτό στους χώρους ποιοτικού ελέγχου ή της παραγωγής ,αν αυτό δεν είναι εφικτό θα πρέπει να



γίνεται ενημέρωση του για τους κινδύνους , την προσωπική υγιεινή και την κατάλληλη ενδυμασία .

Υγιεινή προσωπικού

Η υγιεινή του προσωπικού σε μια βιομηχανική μονάδα παραγωγής φαρμάκων φυσικά δεν θα μπορούσε παρά να παίζει εξίσου σημαντικό ρόλο . Ακόμα και αν όλες οι υπόλοιπες διαδικασίες παραγωγής τηρούνται σχολαστικά ,όταν το κομμάτι της υγιεινής δεν ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις τότε προκύπτουν σοβαρότατα προβλήματα ακόμα και όταν το προϊόν έχει ήδη συσκευασθεί .

Έτσι θα πρέπει να ακολουθούνται σχολαστικά οι παρακάτω απαιτήσεις στην υγιεινή του προσωπικού:

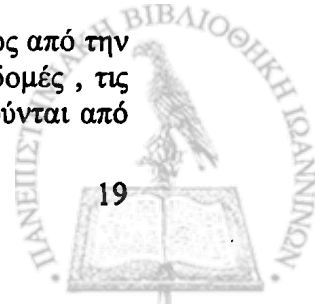
- ❖ θα πρέπει να καταρτίζονται και να εφαρμόζονται ειδικά προγράμματα εκπαίδευσης του προσωπικού σε θέματα υγείας , πρακτικές υγιεινής και ενδυμασίας . Η τήρηση των ανωτέρων κανόνων θα πρέπει να γίνεται απaráκλητα από όλους όσους εμπλέκονται στη παραγωγική διαδικασία . Τακτικοί και έκτακτοι έλεγχοι δύναται να πραγματοποιούνται για την διαπίστωση της εφαρμογής των κανονισμών αυτών
- ❖ άτομα που έχουν ανοιχτές πληγές ή έχει κάποια ασθένεια μεταδοτικής φύσεως θα πρέπει να αποκλείονται από τους χώρους παραγωγής των φαρμάκων σε όποιο στάδιο και αν βρίσκονται αυτά
- ❖ κατά την πρόσληψη προσωπικού θα πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις για την διαπίστωση της υγείας του και της τυχόν ύπαρξης παθολογικών καταστάσεων επικίνδυνων για τον εργαζόμενο , τους συναδέλφους του και τη παραγωγική διαδικασία
- ❖ τα άτομα που εργάζονται στους χώρους παραγωγής θα πρέπει να φέρουν την κατάλληλη ενδυμασία για την εργασία που επικαλούνται να εκτελέσουν
- ❖ η χρήση φαγητού , ποτού , είδη καπνικής , αντικείμενα προσωπικής φύσεως θα πρέπει να αποκλείονται από τους χώρους παραγωγής και αποθήκευσης
- ❖ θα πρέπει να αποφεύγεται η επαφή των χεριών του εργαζομένου με το εκτεθειμένο προϊόν ή τα μέρη των μηχανών που έρχονται σε επαφή με τα υλικά πρωτογενούς συσκευασίας , με τις πρώτες ύλες , τα ημιέτοιμα προϊόντα , ή τα τελικά προϊόντα
- ❖ η τακτική και επιμελής πλύση των χεριών πριν από κάθε παραγωγική δραστηριότητα θα πρέπει να αποτελεί κανόνα απaráβατο

2.3 Δομή μιας φαρμακοβιομηχανίας

Μία φαρμακοβιομηχανία είναι ένα πολύπλοκο παραγωγικό σύστημα με πολλές ανεξάρτητες δομές και οι οποίες λειτουργούν αρμονικά η μία σε σχέση με την άλλη και ακολουθούν τις τελευταίες εξελίξεις στον τομέα έρευνας , παραγωγής , ελέγχου και διασφάλισης της ποιότητας των φαρμάκων .

Κάθε δομικό στοιχείο παίζει τον δικό του ιδιαίτερο και εξίσου σημαντικό ρόλο στην επίτευξη του στόχου, που είναι η παραγωγή ασφαλών και αποτελεσματικών φαρμάκων . Οι φαρμακοβιομηχανίες αποτελούν μία από τις πλέον απαιτητικές παραγωγικές μονάδες βιομηχανικού τύπου καθώς οι εγκαταστάσεις που απαιτούνται , ο μηχανολογικός εξοπλισμός και το προσωπικό που απασχολούν είναι υψηλών προδιαγραφών προκειμένου να ικανοποιηθούν οι διεθνείς και εθνικές προδιαγραφές παρασκευής φαρμάκων οι οποίες είναι ιδιαίτερα αυστηρές , προς όφελος του καταναλωτή.

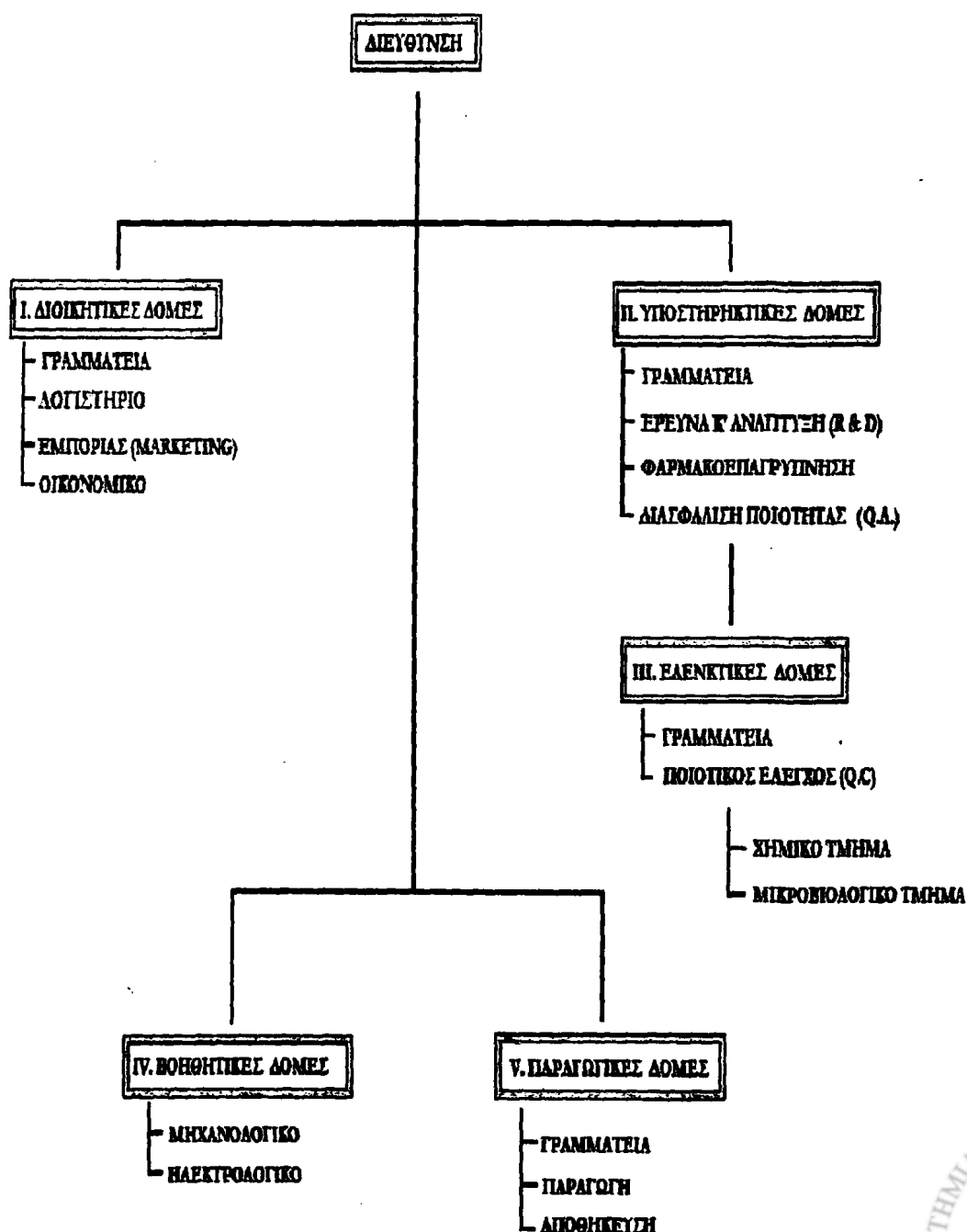
Η διάρθρωση μιας τυπικής μονάδας παραγωγής φαρμάκων αποτελείται συνήθως από την διεύθυνση , τις διοικητικές δομές , τις υποστηρικτικές δομές , τις ελεγκτικές δομές , τις παραγωγικές δομές και τις βοηθητικές δομές .Αυτές με τη σειρά τους αποτελούνται από



επιμέρους τμήματα (διάγραμμα 2.1). Από τις παραπάνω αναφερθείσες δομές αυτές με τις οποίες θα ασχοληθούμε κυρίως είναι οι παραγωγικές. Στη παραγωγική διαδικασία υπεισέρχονται πληθώρα παραγόντων οι οποίοι θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη για την διασφάλιση της ποιότητας των παραγόμενων φαρμάκων .

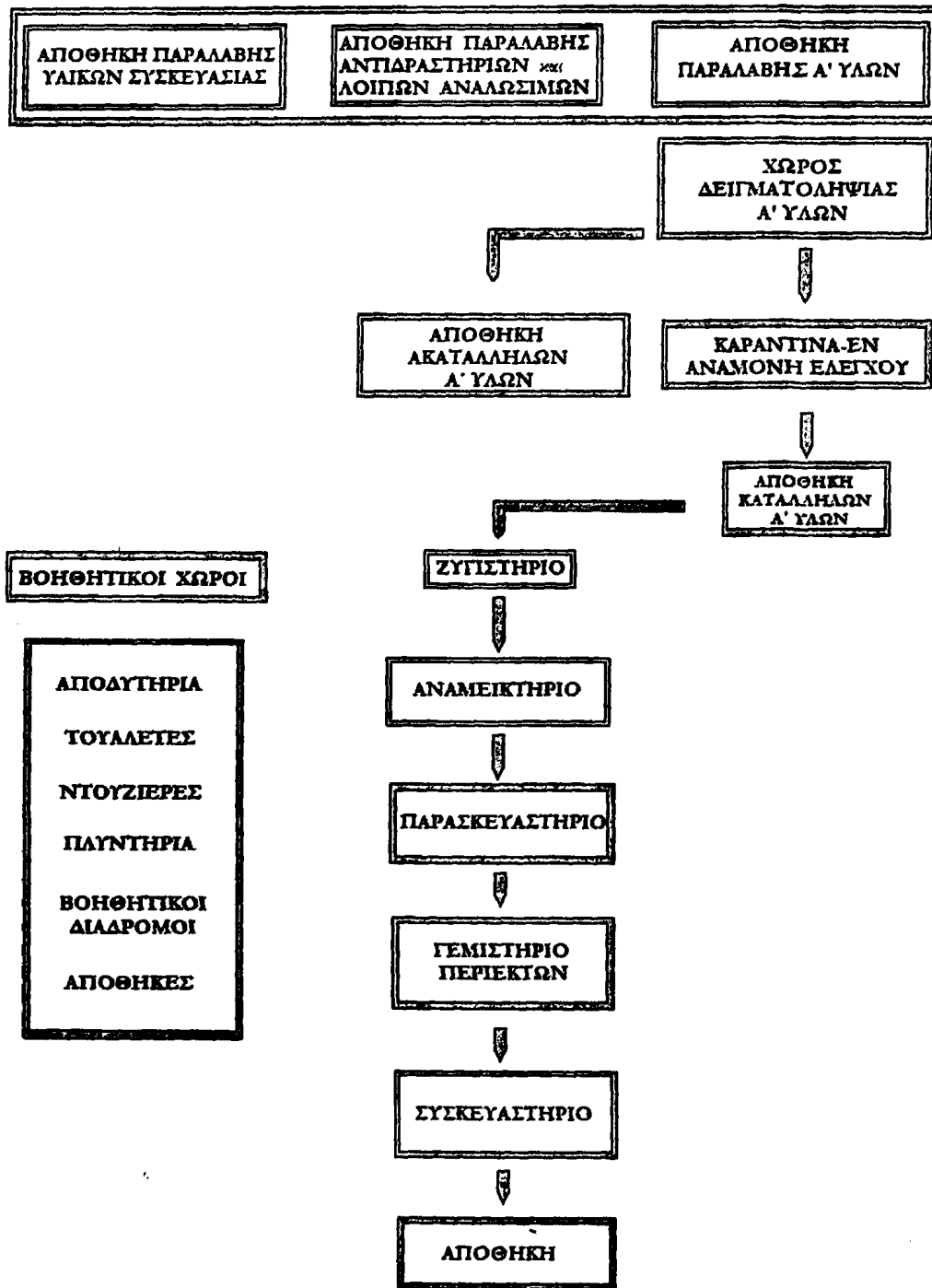
Η παραγωγική μονάδα μίας φαρμακοβιομηχανίας περιλαμβάνει αποθήκες , ζυγιστήρια , αναμεικτήρια , γραφεία , διαδρόμους , χώρους καθαρισμού εξαρτημάτων και μηχανών και πληθώρα άλλων χώρων που απαιτούνται για την σωστή λειτουργία του εργοστασίου (διάγραμμα 2.2).

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2.1 ΔΙΑΘΡΩΣΗ μιας ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ



ΔΙΑΦΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2.2 ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ ΕΡΓΟΣΤΑΣΙΟΥ



2.3.1. Εγκαταστάσεις

Οι εγκαταστάσεις σε μία παραγωγική μονάδα θα πρέπει να είναι σχεδιασμένες και κατασκευασμένες με τρόπο που να εξασφαλίζουν την ασφαλή παραγωγή φαρμάκων. Θα πρέπει να μπορούν να συντηρούνται, να καθαρίζονται αποτελεσματικά και να ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο διασταυρούμενης επιμόλυνσης κατά την παραγωγική διαδικασία.

Γενικότερα:

- ❖ ο χώρος και το περιβάλλον παραγωγής θα πρέπει να είναι πλήρως ελεγχόμενα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου επιμόλυνσεως των υλικών και των προϊόντων
- ❖ οι εγκαταστάσεις θα πρέπει να συντηρούνται με προσοχή και με τρόπο τέτοιο που δεν θα θέτουν σε κίνδυνο την ποιότητα των προϊόντων
- ❖ θα πρέπει να καθαρίζονται μετά από κάθε χρήση με συγκεκριμένο τρόπο και με καθαριστικά υλικά κατάλληλα για τον σκοπό αυτό
- ❖ οι επικρατούσες συνθήκες (αερισμός, φωτισμός, θερμοκρασία, υγρασία, πίεση, σωματιδιακό φορτίο, μικροβιακό φορτίο) στους εσωτερικούς χώρους θα πρέπει να είναι τέτοιες που να μην επηρεάζουν δυσμενώς, άμεσα ή έμμεσα τις πρώτες ύλες, το ενδιάμεσο προϊόν, το τελικό προϊόν καθώς και τον υπάρχον εξοπλισμό
- ❖ ο σχεδιασμός των εγκαταστάσεων θα πρέπει να είναι τέτοιος που σε συνδυασμό με τον αντίστοιχο εξοπλισμό (αεροφράκτες και παγίδες) να εμποδίζουν την είσοδο εντόμων και άλλων ζώων
- ❖ θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την παρεμπόδιση εισόδου σε μη εξουσιοδοτημένο προσωπικό ιδιαίτερα σε χώρους που υπάρχει άμεση επαφή με εκτεθειμένη πρώτη ύλη, ημιέτοιμο προϊόν, τελικό προϊόν καθώς και στους χώρους του ποιοτικού ελέγχου και των αποθηκών.

2.3.1.1. Απαιτήσεις σε χώρους παραγωγής

Όσον αφορά τους χώρους παραγωγής θα πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω κανόνες:

- ❖ φαρμακευτικά σκευάσματα ειδικών απαιτήσεων ή ιδιαίτερα επικίνδυνα όπως κυτταροτοξικά, ορμόνες, αντιβιοτικά κλπ θα πρέπει να παρασκευάζονται σε ξεχωριστές και αυτόνομες εγκαταστάσεις
- ❖ οι εγκαταστάσεις θα πρέπει να είναι διαμορφωμένες με τέτοιο τρόπο που διευκολύνουν την αλληλουχία των εργασιών στα πλαίσια της παραγωγικής διαδικασίας
- ❖ οι εγκαταστάσεις θα πρέπει να είναι ευρύχωρες, αναλόγως των χειρισμών που θα επικαλείται να εκτελέσει το εξουσιοδοτημένο προσωπικό, με στόχο την αποφυγή συνωστισμού, σύγχυσης και λανθασμένων χειρισμών κατά την παραγωγική διαδικασία
- ❖ χώροι στους οποίους οι πρώτες ύλες, ημιέτοιμο προϊόν, έτοιμο προϊόν και πρωταρχικών υλικών συσκευασίας είναι εκτεθειμένα θα πρέπει να είναι σωστά συντηρημένοι, λείοι, χωρίς φθορές
- ❖ ο στάθερός εξοπλισμός των εγκαταστάσεων (πχ φωτιστικά, σωληνώσεις, εξαερισμοί, αποχετεύσεις) θα πρέπει να σχεδιάζονται και να τοποθετούνται έτσι ώστε να διευκολύνουν την συντήρησή, τον καθαρισμό και την απολύμανση τους
- ❖ το ζύγισμα των πρώτων υλών γίνεται σε ξεχωριστό χώρο, ειδικά διαμορφωμένο για τον σκοπό αυτό
- ❖ σε περιπτώσεις που δημιουργείται σκόνη κατά την παραγωγική διαδικασία θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή διασταυρούμενης σωματιδιακής επιμόλυνσης



- ❖ η συσκευασία των φαρμάκων γίνεται σε ειδικά διαμορφωμένους χώρους έτσι ώστε να αποφεύγονται αναμίξεις προϊόντων
- ❖ ο φωτισμός θα πρέπει να είναι επαρκής έτσι ώστε να διευκολύνονται τυχόν έλεγχοι που θα πρέπει να πραγματοποιηθούν κατά την παραγωγική διαδικασία
- ❖ οι έλεγχοι θα πρέπει να πραγματοποιούνται μέσα στο χώρο παραγωγής με την προϋπόθεση ότι δεν δημιουργούν κινδύνους για την παραγωγική διαδικασία

2.3.12 Απαιτήσεις σε χώρους αποθήκευσης

Όσον αφορά τους χώρους αποθήκευσης θα πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω κανόνες:

- ❖ θα πρέπει να είναι επαρκούς χωρητικότητας έτσι ώστε να είναι δυνατός ο διαχωρισμός των διαφόρων κατηγοριών υλικών και προϊόντων, πρώτες ύλες και υλικά συσκευασίας, ενδιάμεσα, χύμα και τελικά προϊόντα, προϊόντα σε καραντίνα, εγκεκριμένα, απορριφθέντα, επιστραφέντα ή ανακληθέντα
- ❖ οι συνθήκες αποθήκευσης (πχ θερμοκρασία, υγρασία, φωτισμός) θα πρέπει να είναι αυτές που προβλέπονται από τις ιδιαίτερες απαιτήσεις των αποθηκευμένων προϊόντων και υλικών
- ❖ στους χώρους παραλαβής και διαμετακόμισης θα πρέπει να παρέχεται προστασία των υλικών και των προσόντων από τις καιρικές συνθήκες
- ❖ στους χώρους υποδοχής των υλικών και υλικών συσκευασίας θα πρέπει αν υπάρχει πρόβλεψη για την δυνατότητα καθαρισμού των υλικών και περιεκτών σε περίπτωση που αυτοί είναι βρώμικοι
- ❖ οι χώροι αποθήκευσης φέρουν σήμανση ανάλογα με το περιεχόμενό τους, η πρόσβαση δε, επιτρέπεται μόνο σε εξουσιοδοτημένα πρόσωπα
- ❖ η δειγματοληψία των πρώτων υλών θα πρέπει να γίνεται σε ξεχωριστούς χώρους. Σε περιπτώσεις που η δειγματοληψία διενεργείται στο χώρο αποθήκευσης θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα παρεμπόδισης της επιμόλυνσης ή της διασταυρούμενης μόλυνσης
- ❖ προϊόντα που έχουν κριθεί ακατάλληλα αποθηκεύονται σε ξεχωριστούς χώρους, φέρουν δεν την ανάλογη σήμανση
- ❖ πολύ δραστικές πρώτες ύλες και προϊόντα, αποθηκεύονται σε ξεχωριστούς χώρους με περιορισμένη πρόσβαση σε μη εξουσιοδοτημένο προσωπικό
- ❖ τα τυπωμένα υλικά συσκευασίας και οδηγίες θεωρούνται πολύ κρίσιμα και για το λόγο αυτό γίνεται ταυτοποίηση, έλεγχος συμφωνίας με τις προδιαγραφές του φαρμακευτικού προϊόντος

2.3.13 Απαιτήσεις σε χώρους ποιοτικού ελέγχου

Όσον αφορά τους χώρους του ποιοτικού ελέγχου θα πρέπει να τηρούνται τα παρακάτω :

- ❖ οι χώροι του ποιοτικού ελέγχου θα πρέπει να διαχωρίζονται από τους χώρους παραγωγής. Εργαστήρια μικροβιολογικών, χημικών εξετάσεων δεν θα πρέπει να έχουν γειτνίαση τόσο με τους χώρους παραγωγής όσο και μεταξύ τους
- ❖ τα εργαστήρια ποιοτικού ελέγχου θα πρέπει να είναι ευρύχωρα, με κατάλληλους χώρους για το είδος των εργασιών που προορίζονται
- ❖ δύναται να υπάρχουν ξεχωριστοί χώροι για μηχανήματα ευαίσθητα σε κραδασμούς, ρεύματα αέρος, ηλεκτρικές παρεμβολές, υγρασία κλπ

23/14 Απαιτήσεις σε βοηθητικούς χώρους

Όσον αφορά τους βοηθητικούς χώρους θα πρέπει να πληρούνται οι παρακάτω προϋποθέσεις :

- ❖ οι χώροι ανάπαυσης και εστίασης θα πρέπει να είναι διαχωρισμένοι από τους χώρους παραγωγής
- ❖ αποδυτήρια , πλυντήρια και τουαλέτες θα πρέπει να είναι σε χώρους ανεξάρτητους . Οι τουαλέτες θα πρέπει να είναι προσβάσιμες και επαρκείς σε αριθμό για τον αριθμό των εργαζομένων και δεν θα πρέπει να επικοινωνούν άμεσα με τους χώρους της παραγωγής
- ❖ τα συνεργεία συντήρησης θα πρέπει να βρίσκονται σε ξεχωριστούς από τη παραγωγή χώρους. Όταν εξαρτήματα αποθηκεύονται σε χώρους της παραγωγής τότε αυτά είναι κλεισμένα σε ερμάρια ειδικά για το σκοπό αυτό

23/2 Εξοπλισμός

Ο εξοπλισμός μιας τέτοιας βιομηχανικής μονάδας θα πρέπει να ακολουθεί κάποιους κανόνες ορθής και ασφαλούς λειτουργίας τόσο για το εμπλεκόμενο προσωπικό όσο και για το ίδιο το φάρμακο . Έτσι όσον αφορά τον εξοπλισμό θα πρέπει :

- ❖ να σχεδιάζεται ,να τοποθετείται και να συντηρείται με τρόπο που να ικανοποιεί το ρόλο για τον οποίο προορίζεται
- ❖ η τοποθέτηση του στο χώρο να είναι τέτοια που να προλαμβάνεται ο κίνδυνος επιμόλυνσης ή σφάλματος
- ❖ να μην παρουσιάζει κινδύνους για το προϊόν . Τα μέρη του εξοπλισμού δεν θα πρέπει να αντιδρούν στην επαφή τους με το προϊόν ούτε να το μεταφέρουν σε έκταση τέτοια που να επηρεάζεται η ποιότητά του
- ❖ να μπορεί να καθαρίζεται και να απολυμαίνεται εύκολα και πλήρως . Τα δε χρησιμοποιούμενα καθαριστικά θα πρέπει να είναι τέτοια που να μην αποτελούν εστία μόλυνσης για τον μηχανολογικό εξοπλισμό
- ❖ ο μηχανολογικός εξοπλισμός θα πρέπει να ανταποκρίνονται στις υψηλές απαιτήσεις μιας τέτοιας βιομηχανικής μονάδος . Έτσι όργανα μέτρησης , ζύγισης , καταγραφής θα πρέπει να έχουν την κατάλληλη κλίμακα και ακρίβεια
- ❖ να ρυθμίζονται τακτικά και να ελέγχονται σε τακτά χρονικά διαστήματα τόσο από το προσωπικό της επιχείρησης όσο και από ανεξάρτητη υπηρεσία βαθμονομήσεων
- ❖ σταθερές σωληνώσεις θα πρέπει να έχουν επισημάνσεις για το περιεχόμενο και την διεύθυνση ροής τους .Αυτές που έχουν σχέση με τη μεταφορά αποσταγμένου και απιονισμένου νερού θα πρέπει να απολυμαίνονται τακτικά και να λαμβάνονται μετρήσεις του μικροβιακού τους φορτίου. Ελαττωματικός εξοπλισμός θα πρέπει να απομακρύνεται από τους χώρους παραγωγής

24.1 Τεκμηρίωση παραγωγικής διαδικασίας

Η τεκμηρίωση αποτελεί ένα ουσιαστικό κομμάτι ενός συστήματος διασφάλισης ποιότητας καθώς αποτελεί την απόδειξη της εφαρμογής των κανονισμών καλής λειτουργίας της βιομηχανικής μονάδας και της συμμόρφωσης της με την ισχύουσα νομοθεσία. Ότι δεν καταγράφεται μπορεί να θεωρηθεί από τον εκάστοτε ποιοτικό έλεγχο είτε εσωτερικό, είτε εξωτερικό ότι δεν έχει πραγματικά εφαρμοστεί.

2.4.1 Εισαγωγή

Σκοπός επίσης της τεκμηρίωσης , είναι η δυνατότητα παρακολούθησης σε περίπτωση προβλημάτων , του κάθε σταδίου της παραγωγικής διαδικασίας για τον εντοπισμό του σφάλματος και των αιτιών που οδήγησαν σε αυτό. Οποιαδήποτε δραστηριότητα πραγματοποιείται σε μια φαρμακοβιομηχανία στα πλαίσια της παραγωγικής διαδικασίας καταγράφεται σε επίσημα έντυπα. Έτσι υπάρχουν έντυπα που αφορούν την παραγωγική διαδικασία από το στάδιο παραλαβής υλικών συσκευασίας και πρώτων υλών μέχρι το στάδιο της αποστολής των έτοιμων φαρμάκων στο τόπο προορισμού τους.

2.4.1.1 Απαιτούμενα έγγραφα

Γενικότερα όσον αφορά τις απαιτήσεις σε τεκμηρίωση υπάρχουν οι παρακάτω υποχρεώσεις :

- ❖ οι προδιαγραφές , οι μέθοδοι παρασκευής και οδηγίες , οι διαδικασίες και τα αρχεία δραστηριοτήτων της εταιρίας θα πρέπει να είναι χωρίς σφάλματα και σε έντυπη μορφή
- ❖ τα έντυπα αναθεωρούνται τακτικά φροντίζοντας την απόσυρση της αναθεωρούμενης έκδοσης προς αποφυγή σύγχυσης στο προσωπικό
- ❖ τα έντυπα αυτά θα πρέπει να εγκρίνονται να υπογράφονται και να χρονολογούνται από εξουσιοδοτημένα πρόσωπα
- ❖ τα έγγραφα θα πρέπει να παρέχουν πληροφορίες για τις μεθόδους παρασκευής , τις ειδικές οδηγίες , τις χρησιμοποιούμενες πρώτες ύλες , τα αποτελέσματα των ελέγχων , των μετρήσεων κρίσιμων παραμέτρων της παραγωγικής διαδικασίας κλπ.
- ❖ τα έγγραφα θα πρέπει να είναι συντεταγμένα με τέτοιο τρόπο που να δίνουν σαφείς πληροφορίες για το περιεχόμενο τους , το σκοπό για τον οποίον συντάχθηκαν και να διευκολύνουν τις διαδικασίες ελέγχου τους
- ❖ κάθε πληροφορία που τροποποιείται θα πρέπει να φέρει την υπογραφή του προσώπου που την πραγματοποίησε καθώς και την ημερομηνία που έγινε αυτή. Η αρχική πληροφορία θα πρέπει να είναι εμφανής και αν απαιτείται να υπάρχει και ο λόγος της τροποποίησης
- ❖ η καταγραφή των στοιχείων θα πρέπει πραγματοποιείται την στιγμή που λαμβάνει χώρα η ανάλογη ενέργεια και με τρόπο που να μπορεί να διερευνηθεί κάθε σημαντική δραστηριότητα που αφορά την παρασκευή φαρμακευτικών σκευασμάτων
- ❖ σε περιπτώσεις ηλεκτρονικής καταγραφής των πληροφοριών τη παραγωγικής διαδικασίας θα πρέπει να υπάρχει εξουσιοδοτημένο άτομο που να έχει μόνο αυτό πρόσβαση στα αρχεία , να υπάρχει κωδικός προστασίας των δεδομένων

2.4.1.1.1 Προδιαγραφές υλικών συσκευασίας - πρώτων υλών - ενδιάμεσων - χύμα και τελικών προϊόντων

Για τα υλικά συσκευασίας , οι πρώτες ύλες τα ημιέτοιμα , χύμα και τελικά προϊόντα υπάρχουν εγκεκριμένες προδιαγραφές που περιγράφουν το σύνολο των απαιτήσεων που πρέπει να πληρούν τα ανωτέρω υλικά.

Έτσι όσον αφορά τα πρωτογενή υλικά συσκευασίας και τις πρώτες ύλες οι προδιαγραφές θα πρέπει να περιλαμβάνουν:

- ❖ περιγραφή των υλικών , όπως ονομασία , κωδικός υλικού , ο παραγωγός , ημερομηνία λήξης / παραγωγής / επανελέγχου
- ❖ πιστοποιητικό ανάλυσης και παραπομπή σε μονογραφία φαρμακοποιίας αν υπάρχει
- ❖ συνθήκες αποθήκευσης , ιδιαίτερες απαιτήσεις της πρώτης ύλης
- ❖ δείγμα για τα εκτυπωμένα υλικά συσκευασίας
- ❖ όσον αφορά τα ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα , αυτά θα πρέπει να ακολουθούν τις προδιαγραφές των πρώτων υλών είτε τις προδιαγραφές των τελικών προϊόντων
- ❖ τα τελικά προϊόντα πρέπει επίσης να ακολουθούν κάποιες προδιαγραφές οι οποίες πρέπει να περιλαμβάνουν :
 - ❖ την εμπορική ονομασία του προϊόντος και τον κωδικό αναφοράς του
 - ❖ την σύνθεσή του ή αναφορά σε αυτή
 - ❖ περιγραφή της φαρμακοτεχνικής μορφής και λεπτομέρειες της συσκευασίας
 - ❖ αναφορά σε διαδικασίες δειγματοληψίας και εργαστηριακού ελέγχου
 - ❖ ποιοτικές και ποσοτικές απαιτήσεις , με όρια υποδοχής
 - ❖ συνθήκες εναποθήκευσης και προφυλάξεις όπου απαιτείται
 - ❖ το χρόνο ζωής του φαρμάκου

24.1.1.2 Μέθοδοι και οδηγίες παραγωγής

Για κάθε σκεύασμα υπάρχει ο αντίστοιχος Τεχνικός Φάκελος Προϊόντος , (Product Technical Dossier , PTD) . Σε αυτόν αναφέρονται όλες οι πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο και ποιο συγκεκριμένα περιέχει εγκεκριμένες διαδικασίες παραγωγής και οδηγίες για την παρασκευή του . Επίσης ο φάκελος αυτός περιέχει και τα παρακάτω στοιχεία:

- ❖ την ονομασία του προϊόντος και τον κωδικό αναφορά του σχετικό με την προδιαγραφή του
- ❖ περιγραφή της φαρμακοτεχνικής μορφής , ισχύος και το μέγεθος παρτίδας
- ❖ κατάλογο των πρώτων υλών που θα χρησιμοποιηθούν με τη ποσότητα του καθενός από αυτά
- ❖ αναφορά στα τελικά όρια απόδοσης του φαρμάκου , τα όρια ανοχής , τις ενδιάμεσες αποδόσεις
- ❖ όσον αφορά τις οδηγίες παραγωγής , αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν :
 - ❖ αναφορά στη μέθοδο παρασκευής του φαρμάκου και τον απαιτούμενο εξοπλισμό
 - ❖ οδηγίες για τον τρόπο προετοιμασίας του εξοπλισμού όσον αφορά την συναρμολόγησή του , τον καθαρισμό του και την αποστείρωση και την βαθμονόμηση του
 - ❖ αναλυτικές οδηγίες για βήμα προς βήμα παρασκευής του φαρμάκου , η ποσότητες της δραστικής ουσίας και των εκδόχων που θα χρησιμοποιηθούν , την σειρά προσθήκης τους , τον χρόνο ανάμιξης , τις επικρατούσες συνθήκες υγρασίας , θερμοκρασίας
- ❖ οδηγίες για τον τρόπο προφύλαξης του προσωπικού κατά την παρασκευή του φαρμάκου
- ❖ ειδικές απαιτήσεις που προκύπτουν από τη φύση του φαρμάκου και τους κινδύνους που προκύπτουν τόσο για το προσωπικό όσο και το ίδιο τελικό προϊόν

24.1.2 Οδηγίες αποθήκευσης

Για κάθε παραγόμενο φάρμακο θα πρέπει να υπάρχουν εγκεκριμένες οδηγίες που να αφορούν τη συσκευασία του. Οι οδηγίες αυτές θα πρέπει να περιλαμβάνουν ή να έχουν παραπομπές για τα παρακάτω :

- ❖ την εμπορική ονομασία του φαρμάκου

- ❖ τη περιγραφή της φαρμακοτεχνικής μορφής και της ισχύος του
- ❖ ο μέγεθος της συσκευασίας δηλαδή ανάλογα με τη μορφή του είτε τον αριθμό , είτε το βάρος είτε τον όγκο του φαρμάκου στην τελική συσκευασία
- ❖ πλήρη κατάλογο των υλικών που περιλαμβάνονται στη συσκευασία , ποσότητες που απαιτούνται για κάθε παρτίδα , το μέγεθος , ποσότητες , κωδικούς υλικών , κλπ
- ❖ μακέτες των εκτυπωμένων υλικών συσκευασίας ή και δείγματα αυτών στα οποία να φαίνεται το σημείο αναφοράς παρτίδας φαρμάκου και ημερομηνία παραγωγής / λήξης
- ❖ ειδικές προφυλάξεις που θα πρέπει να λαμβάνονται κατά την συσκευασία , όπως ο έλεγχος της διαδικασίας , τη καθαρότητα των χώρων και των μηχανημάτων , η ρύθμιση των μηχανών , η ενδυμασία του προσωπικού
- ❖ περιγραφή της διαδικασίας συσκευασίας
- ❖ περιγραφή των ελεγκτικών διαδικασιών , της δειγματοληψίας και τα όρια ανοχής

4.1.1.4 Δελτία παραγωγής παρτίδας

Κάθε φορά που προγραμματίζεται να παρασκευαστεί μια παρτίδα φαρμάκου , η πρώτη ενέργεια είναι να εκδοθεί το δελτίο παρασκευής παρτίδας , το οποίο περιλαμβάνεται στο φακέλο παραγωγής του προϊόντος μαζί με την εγκεκριμένη μέθοδο και των οδηγιών παρασκευής. Πρέπει να δίνεται προσοχή στη μέθοδο έκδοσης των φακέλων έτσι ώστε να αποφεύγονται τυχόν λάθη κατά την μεταφορά των στοιχείων της παρτίδας .

Πριν ξεκινήσει η παραγωγική διαδικασία γίνεται καταγραφή των ελέγχων που πραγματοποιούνται στους αντίστοιχους χώρους ,όσον αφορά την καθαριότητα και την καταλληλότητα των μηχανημάτων για χρήση

Στα δελτία παραγωγής θα πρέπει υποχρεωτικά να αναγράφονται τα παρακάτω στοιχεία:

- ❖ η εμπορική ονομασία του φαρμάκου
- ❖ ημερομηνίες έναρξης της διαδικασίας , τυχόν ενδιάμεσα στάδια , απαιτούμενος χρόνος ολοκλήρωσής τους
- ❖ τον υπεύθυνο για το κάθε στάδιο της παραγωγής
- ❖ τα αρχικά των χειριστών κάθε σημαντικού σταδίου της παραγωγικής διαδικασίας καθώς και του προσώπου που έλεγξε κάθε ένα από αυτά
- ❖ ο αριθμός παρτίδας , ποσότητες πρώτων υλών που χρησιμοποιήθηκαν καθώς και οι παρτίδες αυτών
- ❖ κάθε σχετική παραγωγική διαδικασία και ο χρησιμοποιηθέν βασικός εξοπλισμός
- ❖ τους ελέγχους που πραγματοποιήθηκαν κατά την διάρκεια της παραγωγής , τα άτομα που την εκτέλεσαν και τα αποτελέσματα αυτών
- ❖ η αποδώσεις του προϊόντος στα διάφορα στάδια παρασκευής του
- ❖ παρατηρήσεις για τυχόν προβλήματα και παρεκκλίσεις προέκυψαν κατά την παραγωγική διαδικασία , μέτρα που ελήφθησαν αποτελέσματα διορθωτικών ενεργειών

4.1.1.5 Δελτία συσκευασίας παρτίδας

Το δελτίο συσκευασίας αποτελεί επίσης τμήμα του φακέλου παραγωγής του προϊόντος και ακολουθεί τις βασικές αρχές του δελτίου παρασκευής της παρτίδας αφού η συσκευασία αποτελεί το τελικό στάδιο αυτής. Οι πληροφορίες που λαμβάνονται από το δελτίο αυτό αφορούν:

- ❖ τα δείγματα των χρησιμοποιούμενων υλικών με τα εκτυπωμένα στοιχεία (ημερομηνίες παραγωγής / λήξης / αριθμός παρτίδας κλπ)

- ❖ τις ποσότητες και έλεγχος ταυτοποίησης όλων των τυπωμένων υλικών συσκευασίας που χρησιμοποιήθηκαν , καταστράφηκαν , επιστράφηκαν στην αποθήκη και διασταύρωση με τις παραχθείσες ποσότητες τελικού προϊόντος για επιβεβαίωση του πραγματικού μεγέθους της παρτίδας

2.4.1.1.6 Γενικές διαδικασίες και γραπτά στοιχεία

Όπως γίνεται κατανοητό από τα παραπάνω , η διαδικασία τεκμηρίωσης απαιτεί την ύπαρξη τόσο σε έντυπη μορφή όσο και σε ηλεκτρονική, πληθώρα πληροφοριών που έχουν σχέση με την παραγωγική διαδικασία . Η τήρηση αυτών των αρχείων πρέπει να είναι επιμελής , τα έντυπα να είναι καθαρά , σαφώς εκτυπωμένα και συμπληρωμένα και προσβάσιμα στα αρμόδια ελεγκτικά όργανα .

Τα γραπτά στοιχεία αφορούν το σύνολο των δραστηριοτήτων της φαρμακοβιομηχανίας , αλλά στην προκειμένη περίπτωση αυτό που εξετάζουμε είναι η καταγραφή των παραγωγικών διαδικασιών από την παραλαβή των υλικών , αντιδραστηρίων και πρώτων υλών.

Έτσι κατά την παραλαβή των ανωτέρων ελέγχονται και καταγράφονται σε δελτία παραλαβής μια σειρά από καθορισμένα στοιχεία που επιτρέπουν την αρχική αξιολόγηση των εισερχομένων υλικών και πρώτων υλών για να ακολουθήσει ύστερα μία πιο λεπτομερής εξέταση των προδιαγραφών τους .Τέτοια στοιχεία είναι :

- ❖ η ονομασία του υλικού στο δελτίο αποστολής και στους περιέκτες
- ❖ η παρτίδα του , ο κωδικός του και άλλα στοιχεία ταυτοποίησης
- ❖ το όνομα του προμηθευτή / παραγωγού/ ενδιάμεσου επεξεργαστή επαυσκευαστή
- ❖ η ημερομηνία αποστολής / παραλαβής
- ❖ η ποσότητα τους και τον αριθμό περιεκτών
- ❖ οι οδηγίες σχετικά με ειδικές απαιτήσεις χειρισμού και αποθήκευσης

Για το στάδιο αυτό θα πρέπει επίσης να υπάρχουν εγκεκριμένες διαδικασίες για τον περαιτέρω χειρισμό τους , όπως τυχόν απαιτούμενη επισήμανση που αφορά τη каранτίνα και την αποθήκευση τους

Γραπτές διαδικασίες με τη τήρηση των ανάλογων εντύπων θα πρέπει να υπάρχουν και για τις παρακάτω εργασίες :

I. Δειγματοληψία

Περιλαμβάνουν το καθορισμό των αρμοδιοτήτων του εξουσιοδοτημένου ατόμου , τις μεθόδους δειγματοληψίας τις ποσότητες δειγμάτων , ειδικούς χειρισμούς για επικίνδυνα υλικά προς αποφυγή επιμόλυνσή τους

II. Έλεγχοι

Περιλαμβάνουν τους ελέγχους που πρέπει να πραγματοποιηθούν σε όλα τα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας , καθώς και ελέγχων του κρίσιμου εξοπλισμού

III. Διάφορες συμπληρωματικές προς την παραγωγική διαδικασία ενέργειες

Περιλαμβάνουν την αποδέσμευση του προϊόντος, στοιχεία διανομής του. Θέματα εκπαίδευσης του προσωπικού , περιβαλλοντικό έλεγχο , παράπονα , ανακλήσεις , επιστροφές , έλεγχο για παράσιτα , οδηγίες χειρισμού μηχανημάτων , ημερολόγια χρήσης τους κλπ..

Η παραγωγική διαδικασία δεν θα μπορούσε να αποτελεί εξαίρεση του κανόνα . Έτσι και στη περίπτωση αυτή ακολουθούνται σαφώς καθορισμένες διαδικασίες σύμφωνα με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής .

2.5.1 Γενικοί κανόνες

Συνοπτικά οι Κανόνες Καλής Παραγωγής όσον αφορά τη παραγωγική διαδικασία στα φαρμακευτικά σκευάσματα μπορούν να συνοψιστούν στα παρακάτω:

- ❖ πρόσβαση στις εγκαταστάσεις παραγωγής έχουν μόνο εξουσιοδοτημένα πρόσωπα , κατάλληλα ενδεδυμένα
- ❖ η παραγωγική διαδικασία πραγματοποιείται και επιβλέπεται από εξουσιοδοτημένα πρόσωπα
- ❖ υπάρχουν καθορισμένες διαδικασίες για όλα τα στάδια της παραγωγής όπως παραλαβή , καραντίνα , δειγματοληψία , αποθήκευση , επισήμανση, κατεργασία, μορφοποίηση , συσκευασία και διανομή για τα οποία υπάρχουν αντίστοιχα έντυπα
- ❖ υλικά , πρώτες ύλες , αντιδραστήρια , χύμα και ενδιάμεσα προϊόντα ελέγχονται αρχικά ότι αντιστοιχούν σε αυτά που αναγράφονται στο δελτίο αποστολής και τίθενται σε καθεστώς φυσικής και διοικητικής καραντίνας μέχρις ότου ελεγχτούν σχολαστικά και εγκριθεί η χρήση τους
- ❖ οι περιέκτες θα πρέπει να ελέγχονται εξωτερικά για τυχόν φθορές , να καθαρίζονται και να επισημαίνονται
- ❖ ότι παραλαμβάνεται αποθηκεύεται προσωρινά σε κατάλληλες συνθήκες ανάλογα με τις ιδιαίτερες απαιτήσεις του
- ❖ δεν πρέπει στον ίδιο χώρο να πραγματοποιούνται εργασίες σε φαρμακευτικά σκευάσματα που είναι διαφορετικής παρτίδας, φαρμακευτικής ισχύος ή διαφορετικού τύπου προς αποφυγή ανάμιξης ή διασταυρούμενης επιμόλυνσης
- ❖ σε κάθε στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας λαμβάνεται ειδική μέριμνα για την αποφυγή της μικροβιακής ή άλλης επιμόλυνσης
- ❖ κατά τα διάφορα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας θα πρέπει να γίνεται επισήμανση του χώρου που πραγματοποιούνται οι διάφορες εργασίες παραγωγής του φαρμακευτικού σκευάσματος με το όνομα του, την παρτίδα του, την περιεκτικότητα του σε δραστική και το στάδιο παρασκευής του
- ❖ ετικέτες που μπαίνουν πάνω στα μηχανήματα , τους περιέκτες , στις εγκαταστάσεις και τον λοιπό εξοπλισμό θα πρέπει να είναι καθαρές , σαφείς και με το καθορισμένο από την εταιρία σχήμα και μέγεθος
- ❖ παρεκκλίσεις από τις οδηγίες και τις καθορισμένες διαδικασίες θα πρέπει να αποφεύγονται. Όποια παρέκκλιση πραγματοποιείται από τη παραγωγική διαδικασία θα πρέπει να εγκρίνεται γραπτώς από αρμόδιο πρόσωπο

2.5.2 Πρόληψη της διασταυρούμενης επιμόλυνσης στη παραγωγή

Η πρόληψη της επιμόλυνσης μιας πρώτης ύλης ή ενός προϊόντος κατά τη παραγωγική διαδικασία θα πρέπει βασικό μέλημα καθώς οι επιπτώσεις ποικίλουν ανάλογα και με τη σοβαρότητα , σε σημείο που μπορεί να χρειασθεί η καταστροφή του επιμολυσμένου προϊόντος ή πρώτης ύλης. Ο κίνδυνος διασταυρούμενης επιμόλυνσεως μπορεί να προκύψει από τη ανεξέλεγκτη απελευθέρωση σκόνης , αερίων, ατμών , αερολυμάτων ή οργανισμών από τα υλικά και τα προϊόντα κατά την επεξεργασία και από τα υπολείμματα στον εξοπλισμό και την ενδυμασία του προσωπικού . Η σπουδαιότητα του κινδύνου εξαρτάται από το τύπο του ρυπαντή και το είδος του προϊόντος. Επικίνδυνοι ρυπαντές θεωρούνται τα υλικά υψηλής ευαισθητοποίησης , βιολογικά σκευάσματα , κάποια είδη ορμονών κυτταροτοξικές ουσίες . Στα προϊόντα τα οποία συγκαταλέγονται στα πιο ευαίσθητα σε επιμολύνσεις , είναι τα ενέσιμα στείρα και εκείνα τα οποία χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα .

Για τον περιορισμό του κινδύνου εμφάνισης της διασταυρούμενης επιμόλυνσης θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα τεχνικά και οργανωτικά μέτρα όπως :

- ❖ υλικά τα οποία κατατάσσονται στους επικίνδυνους ρυπαντές θα πρέπει να επεξεργάζονται σε ειδικά διαμορφωμένους χώρους έτσι ώστε να αποκλείεται η πιθανότητα επιμόλυνσης άλλων πρώτων υλών και σκευασμάτων
- ❖ θα πρέπει να υπάρχουν ανεμοφράκτες και συστήματα εξαγωγής του αέρα καθώς και δικλίδες αποτροπής επανεισόδου μη επεξεργασμένου ή μερικώς επεξεργασμένου αέρα
- ❖ χρήση προστατευτικών στολών από τους χειριστές μίας χρήσεως ή αν δεν είναι εφικτό η αποτελεσματική απολύμανση και καθαρισμός τους μετά από κάθε χρήση
- ❖ σωστός καθαρισμός και απολύμανση του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται στη παραγωγική διαδικασία καθώς αποτελεί βασικό κίνδυνο διασταυρούμενης επιμόλυνσης
- ❖ χρήση “κλειστών συστημάτων” παραγωγής
- ❖ η μέτρηση του σωματιδιακού φορτίου των χώρων επεξεργασίας και παραγωγής των πρώτων υλών πριν από κάθε χρήση εξασφαλίζει τη σωστή λειτουργία του συστήματος επεξεργασίας αέρα
- ❖ περιοδικός έλεγχος των μέτρων πρόληψης της διασταυρούμενης επιμόλυνσης και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων

2.5.3.4 Έλεγχος και επιβεβαίωση αξιοπιστίας των διαδικασιών

Μία φαρμακοβιομηχανία εκτός των υποχρεώσεων εφαρμογής όλων των παραπάνω απαιτήσεων, θα πρέπει να συντάσσει μελέτες επιβεβαίωσης και αξιοπιστίας των διαδικασιών που εφαρμόζει και τα αποτελέσματα αυτών θα πρέπει να καταγράφονται και να αξιολογούνται .

Για κάθε νέα μέθοδο παρασκευής που εφαρμόζεται ή τροποποίηση μίας υπάρχουσας θα πρέπει να συνοδεύεται από έλεγχο των παραμέτρων που την επηρεάζουν και από τις αντίστοιχες μελέτες αξιοπιστίας και επιβεβαίωσης έτσι ώστε να θεωρηθεί ως αποτελεσματική και σταθερή στα αποτελέσματα που δίνει . Η διαδικασία αυτή κάτω από τις ίδιες συνθήκες , χρησιμοποιώντας τον ίδιο τύπο εξοπλισμό , ίδιας πάντα ποιότητας πρώτες ύλες και υλικά συσκευασίας θα πρέπει να δίνει σταθερά ποιοτικά και ποσοτικά αποτελέσματα καθιστώντας έτσι την διαδικασία παραγωγής ως “ συνηθισμένη” (διαδικασία ρουτίνας)

Οι διαδικασίες αυτές για ένα χρονικό διάστημα μετά την υιοθέτησή τους θα πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικό αποφασιστικό επανέλεγχο για να διαπιστωθεί η σταθερότητα τους στο πέρασμα του χρόνου.

2.5.4 Πρώτες ύλες - ενδιάμεσα και χυμά προϊόντα

Οι πρώτες ύλες από τη στιγμή που θα παραδοθούν σε μία παραγωγική μονάδα θα πρέπει να περάσουν από μία σειρά ελέγχων στον χώρο παραλαβής . Αυτός ο αρχικός έλεγχος θα κρίνει αν οι πρώτες ύλες είναι αρχικά κατάλληλες για τον περαιτέρω εργαστηριακό τους έλεγχο για να κριθούν ως οριστικά κατάλληλες για χρήση τους στη βιομηχανική παραγωγή. Οι αρχικοί έλεγχοι που θα πρέπει να πραγματοποιούνται περιλαμβάνουν τα παρακάτω:

- ❖ έλεγχος αντιστοιχίας των στοιχείων του δελτίου αποστολής με τις παραληφθείσες πρώτες ύλες

- ❖ εξωτερικός έλεγχος του περιέκτη για την ύπαρξη φθορών που μπορεί να εκθέσουν το περιεχόμενο στις εξωτερικές συνθήκες
- ❖ έλεγχος των στοιχείων του περιέκτη όπως , όνομα , παρτίδα , βάρος , εγκεκριμένος παραγωγός , κωδικός προϊόντος
- ❖ έλεγχος του εσωτερικού περιέκτη για τυχόν φθορές , σήμανση κλπ
- ❖ έλεγχος ύπαρξης πιστοποιητικού για τις συγκεκριμένες πρώτες ύλες και παρτίδα εισαγωγής
- ❖ όταν κατά την παράδοση , διαπιστωθεί ότι μία πρώτη ύλη αποτελείται από πλέον της μίας παρτίδες , τότε θα πρέπει να ακολουθείται η διαδικασία σαν να επρόκειτο για διαφορετικές παραλαβές
- ❖ έως ότου ολοκληρωθεί και ο εργαστηριακός έλεγχος των πρώτων υλών αυτές σημαίνονται με κίτρινη κάρτα για να επισημάνουν το γεγονός ότι εκκρεμούν ακόμα αναλύσεις . Οι κάρτες αυτές φέρουν τα στοιχεία της πρώτης ύλης , τον αριθμό παρτίδας , τον μοναδικό εσωτερικό αριθμό παρτίδας πρώτης ύλης , ημερομηνία εισαγωγής , τυχόν ειδικούς χειρισμούς ή συνθήκες αποθήκευσης που απαιτούνται
- ❖ Κατά την παραλαβή δύναται να παραληφτούν και ενδιάμεσα ή χύμα προϊόντα , δηλαδή πρώτες ύλες οι ποιές έχουν υποστεί κάποια αρχική επεξεργασία για να αποκτήσουν επιθυμητά χαρακτηριστικά . Αυτά θα πρέπει να τα μεταχειρίζονται ως αν αυτά ήταν πρώτες ύλες . Υπόκεινται δηλαδή στους ανωτέρω αναφερθέντες , με τις πρώτες ύλες , ελέγχους και λαμβάνεται μέριμνα για την σωστή αποθήκευση τους κάτω από κατάλληλες συνθήκες

25.5. Υλικά συσκευασίας

Τα υλικά συσκευασίας και κυρίως αυτά τα οποία αφορούν την πρωταρχική συσκευασία (εσωτερικός περιέκτης) τα οποία είτε φέρουν τυπωμένα στοιχεία είτε αυτά τυπώνονται στη συνέχεια έχουν την ίδια βαρύτητα με τις πρώτες ύλες . Είναι σημαντικό να γίνει κατανοητό ότι ένα κατάλληλο φαρμακευτικό σκεύασμα το οποίο συσκευάζεται σε λανθασμένους εσωτερικούς περιέκτες με διαφορετικά στοιχεία λήξης , φαρμακευτικής ισχύος , επιτρεπόμενης δοσολογίας , μπορεί να αποβεί εξίσου μοιραίο με ένα ποιοτικά ακατάλληλο φάρμακο. Στους χώρους αποθήκευσης των υλικών συσκευασίας θα πρέπει να επιτρέπεται η πρόσβαση μόνο σε εξουσιοδοτημένα άτομα , τα υλικά να είναι σαφώς διαχωρισμένα το ένα από το άλλο ανά προϊόν , τύπο , παρτίδα κλπ προς αποφυγή αναμίξεων . Παλιά υλικά συσκευασίας , τυπωμένα , φθαρμένα και γενικά ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί καταστρέφεται .

25.6. Διαδικασίες σφραγίσεως

Έτσι θα πρέπει να ακολουθούνται όλες εκείνες οι εγκεκριμένες διαδικασίες που σκοπό έχουν την ελαχιστοποίηση των παραπάνω κινδύνων και οι οποίες παρουσιάζονται παρακάτω:

- ❖ οι χώροι συσκευασίας και ο μηχανολογικός εξοπλισμός , καθαρίζονται σχολαστικά και οποιαδήποτε προϊόντα , υλικά , ή έγγραφα από προηγούμενη συσκευασία απομακρύνονται
- ❖ προϊόντα διαφορετικά μεταξύ τους δεν θα πρέπει να συσκευάζονται στον ίδιο χώρο
- ❖ θα πρέπει να υπάρχει εμφανής σήμανση του χώρου συσκευασίας με τα στοιχεία του προϊόντος που συσκευάζεται την κάθε στιγμή

- ❖ γίνεται διασταύρωση των ποσοτήτων των προϊόντων και των υλικών συσκευασίας που απαιτούνται για την ολοκλήρωση της συσκευασίας της κάθε παρτίδας καθώς και έλεγχος και των στοιχείων που αναγράφουν
- ❖ οι εσωτερικοί περιέκτες πριν τη χρήση τους θα πρέπει να ελέγχονται ότι είναι καθαροί και χωρίς φθορές
- ❖ μετά το γέμισμα των περιεκτών θα πρέπει να ακολουθεί σήμανση των περιεκτών και όταν αυτό δεν είναι εφικτό θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα αποφυγής ανάμιξης τους με άλλα προϊόντα
- ❖ οι εκτυπωτικές εργασίες που λαμβάνουν χώρα κατά την συσκευασία θα πρέπει να ελέγχονται σχολαστικά και να καταγράφονται τα αποτελέσματα
- ❖ ετικέτες που χρησιμοποιούνται θα πρέπει να είναι κατά το δυνατόν σε ρολό και όχι μεμονωμένες για αποφυγή τυχαίας ανάμιξης
- ❖ οι ηλεκτρονικές συσκευές ανάγνωσης κωδικών (barcode) , μετρητές ετικετών, συσκευασιών κλπ θα πρέπει να ελέγχονται για τη σωστή λειτουργία τους
- ❖ τακτικοί έλεγχοι κατά τη διάρκεια της διαδικασίας συσκευασίας όσον αφορά τα ανωτέρω κρίνονται απαραίτητοι
- ❖ η εμφάνιση κάποιου ασύνηθες γεγονότος θα πρέπει να συνοδεύεται από καταγραφή του , από έλεγχο του και αξιολόγηση του . Τα προϊόντα που σχετίζονται με αυτό πρέπει να περνούν από ειδική επιθεώρηση πριν επαναφερθούν στην διαδικασία συσκευασίας
- ❖ κάθε ασυμφωνία των ποσοτήτων προϊόντων και υλικών συσκευασίας θα πρέπει να διερευνάται και να ερμηνεύεται ικανοποιητικά πρώτου αυτά εισέλθουν στην αγορά

2.5.7 Τελικά προϊόντα

Τα τελικά προϊόντα αφού παρασκευασθούν θα πρέπει να παραμείνουν σε καθεστώς καραντίνας , σε κατάλληλες συνθήκες ,έως ότου ολοκληρωθούν όλοι οι ποιοτικοί έλεγχοι (χημικοί, μικροβιολογικοί, αποδόσεων , φαρμακευτικής ισχύος κλπ). Στη συνέχεια γίνεται αξιολόγηση τους από τον υπεύθυνο του ποιοτικού ελέγχου και αποδέσμευση τους εφόσον πληρούν τις προδιαγραφές της νομοθεσίας και του παραγωγού. Τα απορριφθέντα υλικά και προϊόντα θα πρέπει να επισημαίνονται και να αποθηκεύονται σε ξεχωριστούς χώρους. Στη συνέχεια είτε επιστρέφονται , είτε να καταστρέφονται ,είτε να επανακατεργάζονται εάν αυτό είναι δυνατόν και προβλέπεται από τις διαδικασίες .

Η ανακατεργασία των απορριφθέντων προϊόντων όπως αναφέρθηκε θα πρέπει να πραγματοποιείται κατ' εξαίρεση μόνο , εφόσον προβλέπεται από τις διαδικασίες ύστερα από μελέτη αξιοπιστίας και επιβεβαίωσης της διαδικασίας για τις επιπτώσεις της διαδικασίας στη ποιότητα του τελικού προϊόντος.

Η ανάμιξη παρτίδων του ίδιου προϊόντος με κοινά ποιοτικά χαρακτηριστικά σε κάποιο στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να γίνεται κατόπιν εγκρίσεως , σύμφωνα με καθορισμένες διαδικασίες και μετά από εκτίμηση για τις επιπτώσεις στη ποιότητα του τελικού προϊόντος .Τα προϊόντα ανακλήσεων καταστρέφονται εκτός και αν η ποιότητα του φαρμακευτικού σκεύασματος είναι αναμφισβήτητα ικανοποιητική . Στην εκτίμηση για το μέλλον ενός ανακληθέντος προϊόντος εκτός από την ποιότητα του παίζει ρόλο και οι συνθήκες μεταφοράς προς την αγορά και πίσω στο εργοστάσιο , οι συνθήκες αποθήκευσης του στις φαρμακαποθήκες , στα φαρμακεία , το χρονικό διάστημα παρήλθε από τη διανομή του κλπ.

2.6. Έλεγχος ποιότητας κατά την παραγωγική διαδικασία

Ο έλεγχος ποιότητας αποτελεί το σύνολο των ενεργειών (δειγματοληψία, έλεγχος, προδιαγραφές, τεκμηρίωση, αξιολόγηση, επιβεβαίωση) που πραγματοποιούνται σε μία παραγωγική μονάδα έτσι ώστε να εξασφαλιστεί ότι το φάρμακο που παράγεται δεν θα αποδεσμευτεί προτού η ποιότητα του κριθεί ικανοποιητική.

Έλεγχοι ποιότητας πραγματοποιούνται σε καθορισμένα στάδια της διαδικασίας εξετάζοντας καθορισμένους κρίσιμους παράγοντες που έχουν να κάνουν με τη ποιότητα του προϊόντος, αλλά περιλαμβάνει και συχνούς έκτακτους ελέγχους σε πραγματικό χρόνο (In Process Control , I.P.C) της παραγωγικής διαδικασίας για τον περιορισμό πιθανοτήτων τυχαίων αποκλίσεων από τις καθορισμένες διαδικασίες.

Εκτός των ήδη αναφερθέντων ελέγχων πραγματοποιούνται και άλλοι όπως εργαστηριακοί και μικροβιολογικοί από προσωπικό κατάλληλα εκπαιδευμένο σε κατάλληλα εξοπλισμένα εργαστήρια, ακολουθώντας καθορισμένες διαδικασίες που αφορούν όλες τις δραστηριότητες στους χώρους αυτούς. Καθορίζονται οι χειριστές των διαφόρων οργάνων, τα καθήκοντά τους, ο τρόπος λειτουργίας των μηχανημάτων, η βαθμονόμηση τους, τα ημερολόγια χρήσης τους κλπ. Καταγράφεται κάθε δραστηριότητα που έχει σχέση με τη παραγωγική δραστηριότητα σε έντυπη μορφή έτσι ώστε να μπορεί να ελεγχθεί ανά πάσα στιγμή χρειασθεί στα πλαίσια εσωτερικών και εξωτερικών ελέγχων ή ανακλήσεων παρτίδων.

2.6.1. Τεκμηρίωση εργαστηριακών ποιοτικών ελέγχων

Οι ποιοτικοί έλεγχοι που πραγματοποιούνται σε ένα εργαστήριο καθορίζονται από εγκεκριμένες διαδικασίες οι οποίες τεκμηριώνονται από τα αντίστοιχα έντυπα τα οποία αναφέρθηκαν και στη παράγραφο 2.4.1.1. Από τα έντυπα αυτά θα πρέπει να παρέχουν πληροφορίες για :

- ❖ τις προδιαγραφές των υλικών και πρώτων υλών
- ❖ τις διαδικασίες δειγματοληψίας που ακολουθήθηκαν
- ❖ τις διαδικασίες ελέγχου και την τήρηση αρχείων ελέγχου (δελτίων ανάλυσης πρώτων υλών και υλικών συσκευασίας)
- ❖ πιστοποιητικά καταλληλότητας των πρώτων υλών και υλικών συσκευασίας
- ❖ τις συνθήκες αποθήκευσης των πρώτων υλών και υλικών συσκευασίας
- ❖ τις διαδικασίες ελέγχων βαθμονόμησης των μηχανημάτων και οργάνων του χημείου και μικροβιολογικού εργαστηρίου

2.6.2. Δειγματοληψία και έλεγχος

Η μεθοδολογία της δειγματοληψίας καθορίζεται επακριβώς από εγκεκριμένες γραπτές διαδικασίες οι οποίες περιγράφουν:

- ❖ τα βήματα της μεθόδου δειγματοληψίας
- ❖ τον απαραίτητο εξοπλισμό
- ❖ τη μεθοδολογία αποθήκευσης, καθαρισμού και απολύμανσης του εξοπλισμού
- ❖ τις προδιαγραφές του χώρου δειγματοληψίας
- ❖ τις οδηγίες για την πιθανή κατάτμηση του δείγματος
- ❖ τον τύπο και τις συνθήκες του περιέκτη που θα χρησιμοποιηθεί για δείγμα
- ❖ τις ειδικές προφυλάξεις για επικίνδυνες πρώτες ύλες
- ❖ τις συνθήκες αποθήκευσης των πρώτων υλών

- ❖ την ταυτοποίηση των περιεκτών που θα φευγατισθούν

Τα δείγματα τα οποία λαμβάνονται θα πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά και επαρκή στον αριθμό και την ποσότητα για να ολοκληρωθούν οι απαιτούμενοι εργαστηριακοί έλεγχοι .

2.63 Σταθερότητα τελικών προϊόντων

Η παρακολούθηση της σταθερότητας των τελικών προϊόντων αποτελεί μία συνεχή διαδικασία , η οποία διαρκεί όσο και η διάρκεια ζωής του παραχθέντος φαρμάκου, κάτω από τις απαιτούμενες από τις οδηγίες , συνθήκες αποθήκευσης του. Σκοπός της είναι να διαπιστώσει , αν το προϊόν παραμένει και μπορεί να παραμένει , εντός των προδιαγραφών , σε συνθήκες αποθήκευσης όμοιες με αυτές που περιγράφονται από τις οδηγίες .Έτσι σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα γίνεται έλεγχος διαφόρων ποιοτικών παραμέτρων του φαρμάκου, όπως επίπεδα προσμίξεων , ποσοτικός προσδιορισμός δραστηριότητας (φαρμακευτική ισχύος) . Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται με δείγματα φαρμάκων που έχουν αποθηκευτεί σε ειδικούς θαλάμους ελεγχόμενης υγρασίας και θερμοκρασίας για τα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα που ερευνάται η σταθερότητα σε διάφορες θερμοκρασίες εκτός της ιδανικής βάση των προδιαγραφών.

2.64 Παράπονα και ανάκληση προϊόντων

Η αποστολή του τελικού προϊόντος στις αγορές δεν σημαίνει και λήξη όλων των υποχρεώσεων της εταιρίας . Υπάρχουν περιπτώσεις κατά τις οποίες έχουν παρατηρηθεί αποκλίσεις από τις προδιαγραφές στα φαρμακεία ή και από τους καταναλωτές . Τέτοιες αποκλίσεις αφορούν κυρίως τους πρωτογενείς και εξωτερικούς περιέκτες και δεν αφορούν τα χαρακτηριστικά του ίδιου του φαρμάκου. Πιο συνηθισμένα προβλήματα είναι το φαινόμενο της προβληματικής σήμανσης των εσωτερικών περιεκτών κυρίως από το σβήσιμο των εκτυπωμένων στοιχείων ,το διάβασμα της κρατικής σήμανσης (barcode) από τα ηλεκτρονικά συστήματα κλπ.

Τα παράπονα καταγράφονται αξιολογούνται για την σοβαρότητα τους , γίνεται ανάκληση των προβληματικών παρτίδων , διερεύνηση των αιτιών εμφάνισης της απόκλισης και λαμβάνονται μέτρα αποφυγής μελλοντικής τους εμφάνισης . Από εκεί και πέρα λαμβάνονται διορθωτικά μέτρα για τις προβληματικές παρτίδες εάν αυτό είναι δυνατόν χωρίς να υπάρχει κίνδυνος για την καταλληλότητα του .



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ HACCP ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Ενώ η εφαρμογή του HACCP ήταν ένα απαραίτητο εργαλείο στην σύγχρονη βιομηχανική πρακτική, εντούτοις δεν είναι υποχρεωτική η εφαρμογή του στη βιομηχανία παραγωγής φαρμακευτικών σκευασμάτων. Η υποχρεωτική εφαρμογή των Κανόνων Καλής Παραγωγής κάλυπτε σε έναν μεγάλο βαθμό τις απαιτήσεις της νομοθεσίας όσον αφορά την διαχείριση και διασφάλιση ποιότητας στα φαρμακευτικά σκευάσματα. Παρόλα αυτά, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αυξανόμενη τάση στις φαρμακοβιομηχανίες που δίνουν έμφαση στην υιοθέτηση συμπληρωματικών μέτρων διασφάλισης ποιότητας μέσω της εφαρμογής του HACCP.

3.1 Εισαγωγή

Το HACCP δεν είναι απλά ένα εργαλείο ελέγχου για παραγωγή ποιοτικών προϊόντων αλλά ένα εργαλείο συνεχούς βελτίωσης των τεχνικών και των διαδικασιών που συμμετέχουν στη παραγωγική διαδικασία φαρμακευτικών προϊόντων. Σε κανέναν άλλο κλάδο δεν γίνεται περισσότερο αντιληπτή η σημασία της σωστής λειτουργίας ενός τέτοιου εργαλείου δεδομένου της ιδιαιτερότητας που παρουσιάζει το αγοραστικό κοινό στο οποίο απευθύνεται το παραγόμενο προϊόν και των επιπτώσεων που θα είχε τυχόν αποτυχία ενός τέτοιου συστήματος στην υγεία του ασθενούς. Το σύστημα αυτό χρησιμοποιείται ως εργαλείο αξιολόγησης του πιθανού κινδύνου που μπορεί να προκύψει σε οποιοδήποτε στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας, και είναι ένας οδηγός για τις διαδικασίες που πρέπει να ακολουθηθούν στη περίπτωση εντοπισμού μίας αποκλίσεως έτσι ώστε το πρόβλημα να αντιμετωπιστεί με το μικρότερο δυνατό κόστος και να αποκλειστεί το ενδεχόμενο επανεμφάνισής του. Το σύστημα αυτό σε συνδυασμό με την υποχρεωτική εφαρμογή των GMPs καλύπτει το σύνολο των σύγχρονων βιομηχανικών αναγκών όσον αφορά την διαχείριση ποιότητας, τόσο όσο αφορά το φάρμακο όσο και την ασφάλεια του προσωπικού που εμπλέκεται στη παραγωγική διαδικασία.

Ο κλάδος της φαρμακοβιομηχανίας έχει ενσωματώσει όλη την απαραίτητη τεχνογνωσία μέσω της νομοθεσίας που θα επιτρέψει και θα διασφαλίσει την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων που θα πληρούν τα ελάχιστα ποιοτικά κριτήρια που θέτουν, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO), η διεθνής νομοθεσία και κανονισμοί, καθώς και οι προδιαγραφές του εκάστοτε παραγωγού.

3.2 Εγκριση υλοποίησης του σχεδίου HACCP

Από την στιγμή που θα αποφασιστεί η εφαρμογή ενός συστήματος HACCP σε μία φαρμακοβιομηχανία θα πρέπει να γίνει κατανοητό ότι θα ικανοποιηθούν ορισμένες συνθήκες έτσι ώστε το εγχείρημα αυτό να στεφθεί με επιτυχία.

Η εφαρμογή ενός τέτοιου συστήματος διασφάλισης ποιότητας απαιτεί την δαπάνη χρημάτων, εργατοωρών, ανθρωπίνων πόρων, δημιουργία γραφείων και υποστηρικτικών υπηρεσιών και δομών. Θα πρέπει να θεωρείται δεδομένο το αυξημένο κόστος λειτουργίας ενός εργοστασίου από την δημιουργία μιας τέτοιας δομής αλλά το κέρδος που θα αποκομίσει η εταιρία από την μείωση των προβλημάτων στη παραγωγική διαδικασία και



την αύξηση των ποιοτικών χαρακτηριστικών του προϊόντος, σε ένα περιβάλλον συνεχώς αυξανόμενου ανταγωνισμού.

3.2.1 Αφοσίωση της διοίκησης στον στόχο αυτό

Ένας από τους βασικότερους παράγοντες που επηρεάζουν την επιτυχή λειτουργία του συστήματος αυτού, είναι η αφοσίωση της διοίκησης στους στόχους του. Δηλαδή η αποφασιστικότητα της διοίκησης να δημιουργήσει ένα αποτελεσματικό σύστημα που θα εξασφαλίσει την παραγωγή φαρμάκων με τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα για τον ασθενή. Η εγκατάσταση ενός τέτοιου συστήματος είναι ένα δύσκολο αλλά εφικτό εγχείρημα αλλά πιο δύσκολη είναι η διατήρησή του σε υψηλά επίπεδα. Συχνά τέτοια συστήματα εφαρμόζονται για ένα χρονικό διάστημα αρκετό για να εξασφαλιστεί η πιστοποίηση της μονάδας. Έτσι με την πάροδο του χρόνου συχνά παρουσιάζεται χαλάρωση των ελέγχων, έλλειψη διάθεσης αναθεώρησης του συστήματος, αξιολόγησης του και προσαρμογής του στα νέα προϊόντα. Η εκπαίδευση του αρμόδιου προσωπικού παραμελείται οδηγώντας σταδιακά στην υποβάθμιση του συστήματος διασφάλισης ποιότητας με αντίστοιχες επιπτώσεις στη ποιότητα.

3.2.2 Επιλογή της ομάδας HACCP

Βασική προϋπόθεση στο σωστό σχεδιασμό ενός τέτοιου συστήματος είναι η διασφάλιση ότι θα υπάρχει πλήρη γνώση των ειδικών απαιτήσεων και αναγκών του κάθε σταδίου της παραγωγικής διαδικασίας ενός φαρμάκου καθώς και η διασφάλιση του επιστημονικού υπόβαθρου του προσωπικού που εμπλέκεται στη διαδικασία του ποιοτικού ελέγχου. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μόνο με τη συγκέντρωση μίας διεπιστημονικής ομάδας αποτελούμενης από ειδικότητες που αντιπροσωπεύουν όλα τα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας όπως χημικοί, μικροβιολόγοι, βιολόγοι, χημικοί μηχανικοί, μηχανικοί, τεχνολόγοι διαφόρων ειδικοτήτων κλπ.

Το προσωπικό αυτό θα πρέπει να έχει γνώση της παραγωγικής διαδικασίας η οποία είτε έχει αποκτηθεί λόγω επαγγελματικής εμπειρίας είτε βάση εντατικής εκπαίδευσης και συνεχούς επιμόρφωσης. Στη περίπτωση που απαιτούνται εξειδικευμένες γνώσεις τις οποίες δεν διαθέτει κάποιος από την ομάδα αυτή μπορεί να αναζητηθεί η επιστημονική συμβουλή εξωτερικού συνεργάτη για την εκπαίδευση του προσωπικού.

Σε κάθε περίπτωση τα μέλη αυτής της ομάδας θα πρέπει να είναι σε θέση:

- ❖ να κάνουν μία ανάλυση των πιθανών κινδύνων (φυσικών, χημικών, μικροβιολογικών, μηχανολογικών κλπ.) που μπορεί να προκύψουν στην παραγωγική διαδικασία ενός φαρμακευτικού σκευάσματος
- ❖ να αναγνωρίζουν τους πιθανούς κινδύνους και να αξιολογούν την σοβαρότητα τους
- ❖ να εντοπίζουν τους κινδύνους που μπορούν να εξουδετερωθούν, ελεγχθούν ή να περιορισθούν σε ανεκτά για το φάρμακο όρια
- ❖ να προτείνουν διαδικασίες ελέγχου στα κρίσιμα σημεία και να καθορίζουν τα κρίσιμα όρια
- ❖ να προτείνουν διαδικασίες για την παρακολούθηση των κρίσιμων σημείων και επαλήθευσης των αποτελεσμάτων
- ❖ να προτείνουν κατάλληλες διορθωτικές ενέργειες για τις αναφερόμενες αποκλίσεις και να αξιολογούν τα αποτελέσματα των ενεργειών αυτών
- ❖ να προσαρμόζουν και να επαληθεύουν ένα σχέδιο HACCP στα νέα δεδομένα



3. Φάρμακα και σκευάσματα - κυριότερες μορφές

Γίνεται πλήρης περιγραφή του προϊόντος και της διαδικασίας παραγωγής του . Όλες αυτές οι πληροφορίες αναφέρονται στο φάκελο παραγωγής του φαρμάκου (PTD) Συγκεκριμένα αναφέρονται η σύστασή του , φυσικές και χημικές ιδιότητες , η δομή του , το PH , διαδικασίες ελέγχου μικροβιακού , βακτηριακού φορτίου , ενδοτοξινών , οι επιμέρους διαδικασίες παραγωγής όπως τρίψιμο, ανάμειξη , μορφοποίηση, θερμοκρασία και υγρασία κατά την παραγωγή , προδιαγραφές των συσκευασιών , συνθηκών αποθήκευσης , μεταφοράς και διάθεσης του φαρμάκου.

Τα φάρμακα μπορεί να έχουν διάφορες μορφές αλλά και τύπους συσκευασίας ανάλογα με την οδό εφαρμογής τους . Αυτές οι μορφές παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα .

Πίνακας 3.1. Μορφές φαρμάκων και τρόπος χορήγησης τους							
α/α	ΜΟΡΦΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	ΤΡΟΠΟΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ	ΤΥΠΟΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΥ ΠΕΡΙΕΚΤΗ				
			Φιαλίδια	Φακελάκι	Blister	Αμπούλα	Συληνάριο
I.	Σκόνη	Δερματική	✓	✓			
		Πόσιμη υδατοδιαλυτή		✓			
		Ενέσιμη υδατοδιαλυτή	✓				
		Ωτική	✓				
		Οφθαλμική (διάλυμα)	✓				
		Παρεντερική (διάλυμα)	✓				
		Ρινική					
II.	Υγρό διάλυμα	Πόσιμη	✓			✓	
		Δερματική	✓				
		Ενέσιμη	✓			✓	
		Ρινική	✓				
		Οφθαλμική	✓				
		Ωτική	✓				
III.	Κρέμα	Δερματική					✓
		Κολπική					✓
		Παρεντερική					✓
		Ρινική					✓
IV.	Δισκίου	Στοματική	✓		✓		
V.	Κάψουλας	Στοματική	✓		✓		
		Κολπική	✓		✓		
VI.	Υπόθετο	Παρεντερική	✓		✓		
		Κολπική	✓		✓		

Κάθε μορφή φαρμάκου είναι δυνατόν να έχει επιμέρους υποκατηγορίες ανάλογα με τον τρόπο λειτουργίας της δραστικής ουσίας .

Οι παραπάνω μορφές είναι οι επικρατέστερες που συναντιόνται σήμερα στην φαρμακοβιομηχανία . Η παρασκευή ενός φαρμάκου όπως αυτό προορίζεται να διατεθεί στην αγορά μπορεί να περιλαμβάνει πλέον της μίας μορφής . Έτσι το ίδιο φάρμακο μπορεί να έχει τη μορφή κρέμας (gel) , τη μορφή δισκίου (tablet) , τη μορφή ενέσιμου υγρού σκευάσματος (injection solution). Η δραστική ουσία είναι η ίδια αλλά τα έκδοχα που μπορεί να περιέχει η κάθε μορφή τροποποιούνται στο βαθμό εκείνο που θα προσδώσουν

στο φάρμακο την τελική του μορφή και την καλύτερη εφαρμογή του ανά περίπτωση πάθησης . Επίσης ένα φάρμακο στην τελική του μορφή μπορεί να αποτελείται από συνδυασμό 2 διαφορετικής μορφής σκευασμάτων , περίπτωση που την συναντάμε συχνά σε σκόνης στείρες που διαλύονται σε συγκεκριμένο διαλύτη είτε έκδοχο ή δραστική για να πάρει την τελική του μορφή .

Όσον αφορά τη συσκευασία τους οι παραπάνω μορφές φαρμάκων μπορεί να συσκευασθούν σε πλαστικά μπουκάλια, φακελάκια, γυάλινα μπουκάλια , αμπούλες , σωληνάκια , blister κτλ και συνοδευόμενα από διάφορα βοηθητικά εξαρτήματα όπως δοσομετρητές , σπάτουλες , αντλίες κλπ.

Από τις παραπάνω μορφές φαρμακοτεχνικών σκευασμάτων η κατηγορία που έχει την ευρύτερη εφαρμογή είναι αυτή των δισκίων με την οποία και θα ασχοληθούμε στη παρούσα εργασία.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ HACCP ΣΤΗ ΔΙΑΙΤΗΣΙΑ

Μεταξύ του 2008 και 2011 ο Ομοσπονδιακός Οργανισμός Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (Federal Drug Agency, FDA) εξέδωσε 42 προειδοποιητικές ανακοινώσεις περί ανακλήσεων φαρμάκων υπό τη μορφή δισκίων .

Στο κεφάλαιο αυτό θα γίνει παρουσίαση της εφαρμογής του συστήματος HACCP στη παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων υπό τη μορφή δισκίων .

4.1 Περιγραφή οφθαλμικών σκευασμάτων υπό τη μορφή δισκίων

Δισκία (Tablets) : ονομάζονται τα στερεά φαρμακευτικά σκευάσματα μορφής χαπιού καθένα εκ των οποίων περιέχει μία δόση ενός ή περισσοτέρων δραστικών ουσιών. Το σχήμα τους ποικίλει , αλλά στη φαρμακευτική πρακτική συναντάμε συχνότερα αυτά που είναι κυλινδρικά με επίπεδη ή κυρτή επιφάνεια.

Εμφανισιακά τα δισκία μπορεί να φέρουν χαραγή που βοηθάει στη διαίρεσή τους σε δύο ίσα μέρη είτε για να διευκολύνει την κατανάλωση του δισκίου είτε για να διευκολύνει ποσοτικά τη πρόσληψη της αναγκαίας δόσης της δραστικής ουσίας. Επίσης μπορεί να φέρουν σήμανση όσον αφορά την περιεκτικότητά τους στη δραστική ουσία , περίπτωση που εφαρμόζεται κυρίως όταν κάποιο δισκίο μπορεί να παράγεται σε περισσότερες της μίας περιεκτικότητας και η δραστική ουσία μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία του ασθενούς σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

4.2 Κατηγορίες δισκίων

Ο τρόπος με τον οποίο γίνεται η αποδέσμευση των δραστικών ουσιών, οδηγεί στην επιμέρους κατηγοριοποίηση των δισκίων. Έτσι μπορούμε να διακρίνουμε τις παρακάτω κατηγορίες δισκίων:

A. Σύμφωνα με το αν φέρουν επικάλυψη ή όχι σε :

- ❖ επικαλυμμένα
- ❖ μη επικαλυμμένα

B. Σύμφωνα με τον τρόπο αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας που περιέχουν σε:

- ❖ αναβράζοντα
- ❖ υδατοδιαλυτά
- ❖ γαστροανθεκτικά
- ❖ ελεγχόμενης αποδέσμευσης
- ❖ μασώμενα
- ❖ διασπώμενα στο νερό
- ❖ διασπώμενα στο στόμα
- ❖ παρειικά και υπογλώσσια

Αναλυτικότερα :

Επικαλυμμένα δισκία : ονομάζονται εκείνα τα οποία καλύπτονται από μία ή περισσότερες στρώσεις διαφόρων ουσιών που έχουν ως στόχο να αποτρέψουν την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας προτού αυτή φτάσει στο στομάχι. Επίσης σε αρκετές περιπτώσεις η επικάλυψη αυτή μπορεί να προσδώσει στο δισκίο επιπλέον επιθυμητά χαρακτηριστικά όπως χρώμα , γεύση , λεία επιφάνεια κ.λ.π. Όταν η επικάλυψη είναι πολύ λεπτή και πολυμερούς σύνθεσης τότε χαρακτηρίζεται ως "λεπτό υμένιο".

Μη επικαλυμμένα δισκία : ονομάζονται εκείνα τα οποία αποτελούνται από μία στρώση σωματιδίων ή από πολλές παράλληλες ή ομόκεντρες στρώσεις δημιουργημένες από συμπύεση σωματιδίων διαφορετικής σύνθεσης.

Αναβράζοντα δισκία : πρόκειται για μη επικαλυμμένα δισκία τα οποία περιέχουν όξινες ουσίες και ανθρακούχες ενώσεις οι οποίες αντιδρούν ταχέως στη παρουσία νερού και δημιουργούν διοξείδιο του άνθρακα. Η εφαρμογή του πραγματοποιείται με τη διάλυση τους ή διάσπασή τους στο νερό πριν τη κατανάλωση.

Υδατοδιαλυτά δισκία : πρόκειται για μη επικαλυμμένα ή καλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, η εφαρμογή των οποίων πραγματοποιείται με τη διάλυση τους στο νερό πριν τη κατανάλωση.

Γαστροανθεκτικά δισκία : πρόκειται για βραδείας αποδέσμευσης δισκία που έχουν ανθεκτικότητα στα γαστρικά υγρά με στόχο την απελευθέρωση της δραστικής ουσίας στο πεπτικό σωλήνα. Συνήθως αποτελούνται από γκράνουλες ή σωματίδια που έχουν επικαλυφθεί με γαστροανθεκτική επικάλυψη .

Δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης : πρόκειται για επικαλυμμένα ή μη δισκία τα οποία περιέχουν ειδικά έκδοχα ή παρασκευάζονται με ειδικές διαδικασίες ή και τα δύο σχεδιασμένα να τροποποιούν το ρυθμό , το μέρος ή τη χρονική στιγμή που απελευθερώνεται η δραστική ουσία . Αυτά χωρίζονται στις παρακάτω κατηγορίες σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια:

- ❖ παρατεταμένης αποδέσμευσης
- ❖ βραδείας αποδέσμευσης
- ❖ ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Μασώμενα δισκία : στη κατηγορία αυτή ανήκουν δισκία που για να επιτευχθεί η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας θα πρέπει να θρυμματιστούν με τη διαδικασία της μάσησης .

Διασπώμενα στο νερό δισκία : πρόκειται για μη επικαλυμμένα δισκία ή καλυμμένα με λεπτό υμένιο τα οποία προορίζονται να διασπαστούν στο νερό πριν την κατάποσή δίνοντας ένα ομογενές διάλυμα.

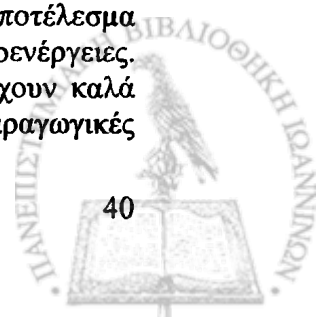
Διασπώμενα στο στόμα δισκία : πρόκειται για μη επικαλυμμένα δισκία που προορίζονται για να διασπαστούν στο στόμα πριν την κατάποσή τους .

Παρεικά και υπογλώσσια δισκία: πρόκειται για δισκία που χορηγούνται είτε απευθείας στο στόμα στις παρειές ή κάτω από τη γλώσσα όπου και διαλύονται .

4.3 Προσδιορισμός της σχεδιαζόμενης χρήσης των δισκίων

Τα δισκία αποτελούν μία ευρέως χρησιμοποιούμενη κατηγορία φαρμακευτικών σκευασμάτων με πληθώρα , όπως προαναφέραμε , υποκατηγοριών ανάλογα με τον τρόπο πρόσληψή τους και τον τρόπο αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας που περιέχουν .

Στόχος των φαρμακευτικών σκευασμάτων αυτής της μορφής είναι η εύκολη και αποτελεσματική λήψη τους έτσι ώστε να επιτευχθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα το συντομότερο δυνατόν χρονικό διάστημα με τις λιγότερο δυνατόν παρενέργειες. Προτιμάται ,ως φαρμακευτική μορφή, για τη λήψη δραστικών ουσιών που έχουν καλά αποτελέσματα με τη πρόσληψή τους από τη στοματική οδό , και που οι παραγωγικές



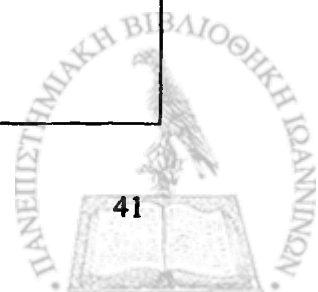
διαδικασίες επιτρέπουν την παρασκευή τους με τους λιγότερο δυνατόν κινδύνους τόσο για το ίδιο το φάρμακο όσο και για την υγεία των καταναλωτών.

Τα φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία παρασκευάζονται υπό τη μορφή δισκίου έχουν ευρύ φάσμα δράσης και μπορούν να καλύψουν σχεδόν το σύνολο των θεραπευτικών απαιτήσεων της σύγχρονης ιατρικής επιστήμης.

Ενδεικτικά μπορούν να αναφερθούν οι κατηγορίες των αναλγητικών, αντιφλεγμονωδών, αντιυπερτασικών, αντικαταθλιπτικών, αντιικών, αντιπηκτικών, αντισυλληπτικών, κυτταροστατικών κ.λ.π.

Τα φαρμακευτικά σκευάσματα της μορφής αυτής παρουσιάζουν πολλά πλεονεκτήματα αλλά και ορισμένα μειονεκτήματα τα οποία παρουσιάζονται αναλυτικότερα στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 4.1 Φαρμακευτικά σκευάσματα υπό τη μορφή δισκίων		
α/α	I. Πλεονεκτήματα	II. Μειονεκτήματα
I. Παραγωγός	<ul style="list-style-type: none"> ● Αυξημένη παραγωγή λόγω της αυτοματοποιημένης διαδικασίας ● Μικρός χρόνος παραγωγής ● Σχετικά χαμηλό κόστος παραγωγής ● Αυξημένη φυσική σταθερότητα ● Σταθερότερη χημική σύσταση ● Αυξημένη μικροβιολογική σταθερότητα ● Αυξημένος χρόνος ζωής του φαρμάκου 	<ul style="list-style-type: none"> ● Σχετικά πολύπλοκη διαδικασία που πραγματοποιείται συχνά σε πολλά στάδια ● Ορισμένες δραστικές συμπίεζονται δύσκολα προς δισκία με μηχανική αντοχή ● Τα δισκία δραστικών με δυσάρεστη γεύση ή οσμή όπως και αυτά που έχουν ευαισθησία στην υγρασία και το οξυγόνο πρέπει να γίνεται επικάλυψη η οποία όμως ανεβάζει το κόστος παραγωγής ● Τα φάρμακα που χορηγούνται σε σχετικά μεγάλη δόση και χαρακτηρίζονται από μικρή διαβρεκτικότητα ή μικρή υδατοδιαλυτότητα ή απορρόφηση υψηλά στον γαστρεντερικό σωλήνα είναι δύσκολο να μορφοποιηθούν προς δισκία με καλή βιοδιαθεσιμότητα
II. Φαρμακοποιός	<ul style="list-style-type: none"> ● Μικρές απαιτήσεις σε αποθηκευτικούς χώρους ● Εύκολη τοποθέτηση στα ράφια ● Ευκολία διαφύλαξής τους ● Μικρότερες απαιτήσεις στις συνθήκες αποθήκευσης λόγω της αυξημένης χημικής, φυσικής και μικροβιολογικής σταθερότητας 	
III. Χρήστης	<ul style="list-style-type: none"> ● Εύχρηστη μορφή ● Χαμηλό κόστος απόκτησης ● Αποφυγή δυσάρεστης γεύσης / οσμής ● Ακρίβεια δόσεων ● Ελεγχόμενος ρυθμός αποδέσμευσης της δραστικής ● Αποτελεσματικότερη συντήρησή τους 	



4. Περιγραφή παραγωγικής διαδικασίας

Τα δισκία παράγονται κυρίως με άμεση συμπίεση κόνεων ή μετά από υγρή ή ξηρή κοκκοποίηση έτσι ώστε να αποκτήσουν την τελική τους μορφή σύμφωνα με τις προδιαγραφές του Τεχνικού Φακέλου Προϊόντος. Κοκκοποίηση είναι η διεργασία κατά την οποία τα σωματίδια μίγματος κόνεων προσκολλούνται μεταξύ τους σχηματίζοντας μεγαλύτερου μεγέθους σωματίδια που καλούνται κόκκοι (granules).

Η παραγωγική διαδικασία των δισκίων παρουσιάζει αρκετές ιδιαιτερότητες κυρίως λόγω των επιμέρους διεργασιών που λαμβάνουν μέρος για την παραγωγή τους.

Η άμεση συμπίεση κόνεων εφαρμόζεται στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες οι υπό ανάμιξη ουσίες ομογενοποιούνται και δισκιοποιούνται χωρίς προβλήματα. Στις περιπτώσεις που η παραπάνω μέθοδος δεν είναι αποτελεσματική γίνεται εφαρμογή ξηρής ή υγρής κοκκοποίησης ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες των πρώτων υλών.

Οι μέθοδοι αυτοί εφαρμόζονται για τις περιπτώσεις εκείνες των κωνιδίων μιγμάτων τα οποία παρουσιάζουν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω προβλήματα:

- ❖ στην ικανότητα ροής τους
- ❖ στην ομοιογένεια τους
- ❖ από-ανάμιξης του μίγματος
- ❖ μειωμένης πυκνότητας του μίγματος
- ❖ στη διαλυτοποίηση δραστικών και εκδόχων
- ❖ στη συμπίεσή τους
- ❖ στη χρώση των δισκίων

Εκτός όμως της αντιμετώπισης των παραπάνω προβλημάτων η εφαρμογή της κοκκοποίησης παρουσιάζει και κάποια επιπλέον πλεονεκτήματα όπως:

- α. μειώνεται η παραγωγή σκόνης κατά την δισκιοποίηση
- β. αποφεύγεται ο σχηματισμός συσσωματωμάτων κατά την αποθήκευση μιγμάτων υγροσκοπικών κόνεων
- γ. γίνεται ευκολότερος ο χειρισμός, η αποθήκευση, η μεταφορά του ημιετοίμου λόγω μειωμένου όγκου

5. Μέθοδοι κοκκοποίησης

Βιβλιογραφικά μπορούν να αναφερθούν οι παρακάτω μέθοδοι κοκκοποίησης, από τις οποίες όμως, μόνο κάποιες από αυτές έχουν πρακτική εφαρμογή στην βιομηχανία παραγωγής φαρμάκων:

A. Υγρή κοκκοποίηση

- i. Υγρή ανάμιξη
- ii. Ψεκάσμος ρευστοποιηθέντος στρώματος κόνεως
- iii. Κοκκοποίηση σε ξηραντήρες ψεκάσμου

B. Ξηρή κοκκοποίηση

- i. Προσυμπίεση (slugging)
- ii. Συμπίεση με κυλίνδρους

C. Άλλες μέθοδοι κοκκοποίησης

- i. Παραγωγή πυκνών κόκκων
 - Εξώθηση / σφαιροποίηση
 - Περιστροφική κοκκοποίηση
- ii. Ψεκάσμος τηγμένων υλικών

Από τις ανωτέρω μεθόδους κοκκοποίησης αυτή που έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως περίπτωση εφαρμογής του συστήματος HACCP είναι η μέθοδος της υγρής κοκκοποίησης που έχει επικρατήσει στη σύγχρονη φαρμακευτική παραγωγή καθώς καλύπτει ως μέθοδος τις απαιτήσεις του συνόλου των φαρμακευτικών σκευασμάτων που παράγονται σήμερα, συνδυάζοντας τόσο παραγωγικά όσο και οικονομικά πλεονεκτήματα .

4.5.1 Μέθοδος υγρής κοκκοποίησης

Από τις μεθόδους υγρής κοκκοποίησης αυτή που έχει ευρεία χρήση στη φαρμακοβιομηχανία είναι η μέθοδος της υγρής ανάμιξης. Η μέθοδος της προσυμπίεσης μπορεί να εφαρμοστεί αυτούσια αλλά και ως τμήμα ενδιάμεσης επεξεργασίας κατά την υγρή ανάμιξη για τη βελτίωση φυσικών ιδιοτήτων του κόκκου. Η μέθοδος της υγρής κοκκοποίησης εφαρμόζεται για μίγματα κόνεων που η κοκκοποίηση τους δεν είναι ικανοποιητική με άλλες μεθόδους και οι ά ύλες που αποτελούν το μίγμα κόνεων δεν είναι ευαίσθητες στην υγρασία και τη θερμοκρασία.

Σαν μέθοδος παρουσιάζει τα παρακάτω πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα :

A. Μειονεκτήματα :

- ❖ είναι αργή διαδικασία
- ❖ υπάρχουν απώλειες υλικού
- ❖ εμπλέκονται πολλές συσκευές

B. Πλεονεκτήματα :

- ❖ είναι αρκετά σταθερή διαδικασία
- ❖ προσδιορισμός του τέλους της ζύμωσης με απλή παρατήρηση

i) Τεχνική της Υγρής ανάμιξης

Στην τεχνική αυτή γίνεται προσθήκη του συνδετικού υγρού στο μίγμα κόνεων και ανάμιξη τους μέχρι να δημιουργηθεί μία εύπλαστη ομογενοποιημένη μάζα (εικόνα 4.1). Στη συνέχεια η μάζα αυτή τοποθετείται σε ταλαντευμένο κοκκοποιητή και ωθείται προς ένα κόσκινο με οπές συγκεκριμένου διαμετρήματος όπου και τεμαχίζεται προς κόκκους. Οι κόκκοι συλλέγονται σε δίσκους και ακολουθεί η ξήρανση τους σε ξηραντήρες ρευστοποιηθέντος στρώματος.

Τα στάδια που περιλαμβάνει η συγκεκριμένη διαδικασία παραγωγής παρουσιάζονται στο διάγραμμα 4.1 και αναλυτικά είναι τα παρακάτω:

Στάδιο 1^ο: Προ-ανάμιξη δραστικών και εκδόχων σε πλανητικό αναμικτήρα (εικόνα 4.2). Η σειρά ανάμιξης διαφοροποιείται από φάρμακο σε φάρμακο ,περιγράφεται δε αναλυτικά από το Τεχνικό Φάκελο Προϊόντος και μπορεί να πραγματοποιείται είτε σε μία φάση είτε σε περισσότερες ,ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες των ά υλών που απαρτίζουν το μίγμα κόνεων .

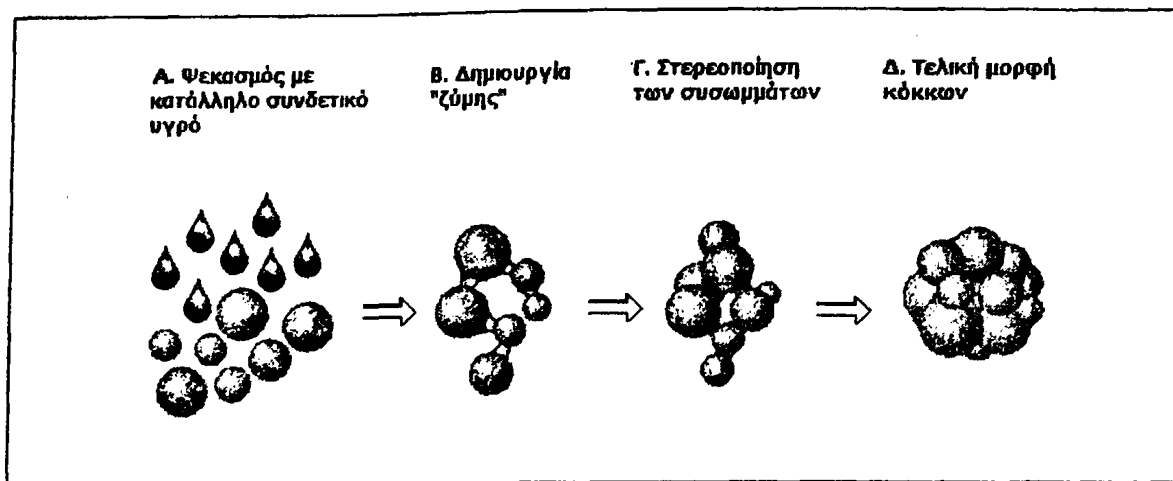
Στάδιο 2^ο : Προσθήκη κατάλληλου αραιωτικού στο μίγμα και ανάμιξη του, γεγονός που προσδίδει καλύτερη ομοιογένεια στο μίγμα .

Στάδιο 3^ο: Προσθήκη του αναγκαίου συνδετικού υγρού το οποίο μπορεί να είναι νερό εφόσον το φάρμακο είναι σταθερό στη παρουσία του ή πτητικοί διαλύτες όπως αιθανόλη και ισοπροπανόλη – δημιουργία εύπλαστης ομοιογενούς μάζας – εισαγωγή του μίγματος σε ταλαντευόμενο κοκκοποιητή - δίοδος του από κόσκινα σχηματίζοντας κόκκους ανάλογου μεγέθους με τη διάμετρο των οπών των κοσκίνων.(εικόνα 4.3)

Στάδιο 4^ο: Οι κόκκοι ξηραίνονται σε ξηραντήρα θερμού αέρα ή σε ξηραντήρες ρευστοποιηθέντος στρώματος κόνεως.

Στάδιο 5^ο: Κατάμνηση των κόκκων που έχουν παραχθεί προς μικρότερους με το επιθυμητό - μέγεθος και κοσκίνιση τους για διαχωρισμό τους.



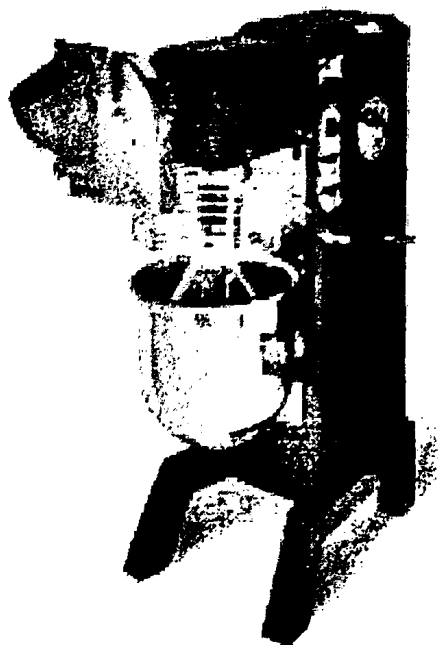


Εικόνα 4.1 Διαδικασία κοκκοποίηση με τη μέθοδο της υγρής ανάμιξης

Στάδιο 6^ο: Προσθήκη βοηθητικών ουσιών όπως είναι :

- ❖ λιπαντικό (→ μείωση τριβών)
- ❖ μέσα καταθρυμματισμού (→ βελτίωση αποσάθρωσης δισκίων)
- ❖ διολισθητικού (→ βελτίωση ροής κόκκων)

Στάδιο 7^ο: Συμπίεση των κόκκων για την δημιουργία δισκίων (εικόνα 4.5)



Εικόνα 4.2 Πλανητικός αναμικτήρας

Στάδιο 8^ο: Επικάλυψη των δισκίων (προαιρετικό στάδιο- εφόσον απαιτείται)

Οι συσκευές και τα υλικά που χρησιμοποιούνται στα διάφορα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας καθαρίζονται μετά από κάθε χρήση με κατάλληλα καθαριστικά και απολυμαντικά και ελέγχονται για τη σωστή λειτουργία τους . Το προσωπικό είναι κατάλληλα ενδεδυμένο σύμφωνα με τους κανονισμούς προς αποφυγή τόσο της έκθεσής

του σε επικίνδυνες ουσίες όσο και της αποφυγής της πιθανότητας επιμόλυνσης τους συστατικών του φαρμάκου.

Οι συσκευές που εμπλέκονται στην παραπάνω παραγωγική διαδικασία ανά στάδιο της υγρής ανάμιξης παρουσιάζονται στο διάγραμμα 4.1.

ii) Τεχνική του Ψεκασμού ρευστοποιηθέντος στρώματος κόνεως

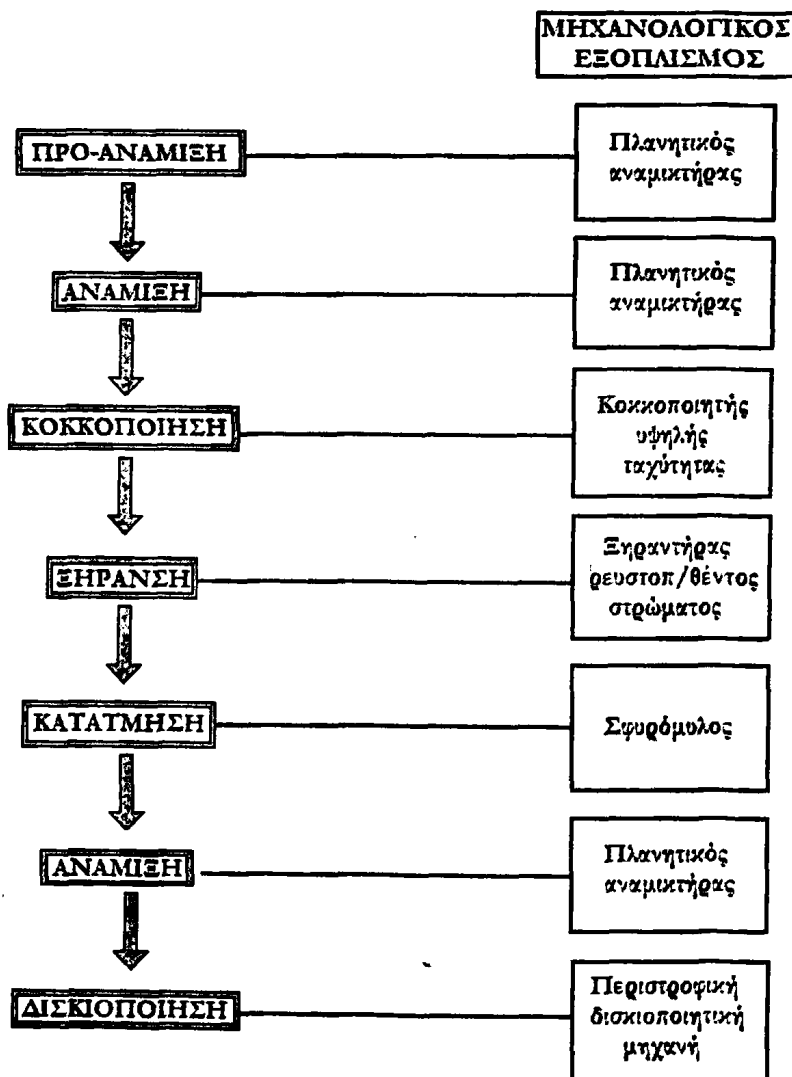
Η τεχνική αυτή πραγματοποιείται ουσιαστικά σε μία μηχανή γνωστή ως κοκκοποιητής ρευστοποιηθέντος στρώματος κόνεως και αποτελείται από τα παρακάτω στάδια:

Στάδιο 1^ο : Εισαγωγή θερμού αέρα υπό πίεση στο μίγμα προς κοκκοποίηση που ωθεί τα τεμαχίδια να αιωρηθούν

Στάδιο 2^ο : Ψεκασμός των τεμαχιδίων με το συνδετικό υγρό προκαλώντας συνένωση τους έως ότου σχηματισθούν κόκκοι ικανοποιητικού μεγέθους

Στάδιο 3^ο : Παύση του ψεκασμού και συνέχιση διοχέτευσης θερμού αέρα μέχρι οι κόκκοι να ξηρανθούν (εικόνα 1 παραρτήματος)

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.1
ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ σε ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟ ανά ΣΤΑΔΙΟ και ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ



Στάδιο 4^ο: Κατάτμηση των κόκκων που έχουν παραχθεί προς μικρότερους με το επιθυμητό μέγεθος και κοσκίνιση τους για διαχωρισμό τους.

Στάδιο 5^ο: Προσθήκη βοηθητικών ουσιών όπως είναι :

- ❖ λιπαντικό (→ μείωση τριβών)
- ❖ μέσα καταθρυμματισμού (→ βελτίωση αποσάθρωσης δισκίων)
- ❖ διολισθητικού (→ βελτίωση ροής κόκκων)

Στάδιο 6^ο: Συμπίεση των κόκκων για την δημιουργία δισκίων (εικόνα 4.5)

Στάδιο 8^ο: Επικάλυψη των δισκίων (προαιρετικό στάδιο- εφόσον απαιτείται)

Οι παράμετροι που επηρεάζουν τα χαρακτηριστικά των σχηματιζόμενων κόκκων με την τεχνική αυτή παρουσιάζονται στον πίνακα 12 του παραρτήματος.

Πλεονεκτήματα της τεχνικής αυτής είναι α) οι μηδενικές απώλειες υλικού β) αυτοματοποιημένη διαδικασία γ) γίνεται σε ένα στάδιο από μία μηχανή δ) χαμηλότερο κόστος κοκκοποίησης ε) ταχύτερη διαδικασία και ζ) δυνατότητα παρασκευής στοιβάδες κόκκων . Μειονεκτήματα της είναι α) υψηλό αρχικό κόστος εγκατάστασης και β) απαιτητική επεξεργασία των παραγόμενων κόκκων ανάλογα με το προϊόν.

iii) Τεχνική της Κοκκοποίησης σε Ξηραντήρες Ψεκασμού

Η τεχνική αυτή έχει ιδιαίτερα υψηλό κόστος εγκατάστασης και λειτουργίας. Χρησιμοποιείται μόνο όταν η κοκκοποίηση δεν μπορεί να γίνει με άλλη τεχνική και αποτελείται από τα παρακάτω στάδια:

Στάδιο 1^ο: το μίγμα διαλύεται στο συνδεδετικό υγρό σχηματίζοντας παχύρευστο υγρό που ψεκάζεται με τη βοήθεια ψεκαστήρα στο θάλαμο ξήρασης

Στάδιο 2^ο: Εισαγωγή συνεχούς ρεύματος αέρα για την εξάτμιση του επιπλέον συνδεδετικού υγρού και το σχηματισμό κόκκων

Στάδιο 3^ο: Ξήραση των κόκκων και καθίζηση τους στο πυθμένα του θαλάμου

Ακολουθούν τα στάδια 4,5,6,7 και 8 τα οποία έχουν αναφερθεί στη προηγούμενη διαδικασία κοκκοποίησης

4.6 Επικάλυψη – Μέθοδοι

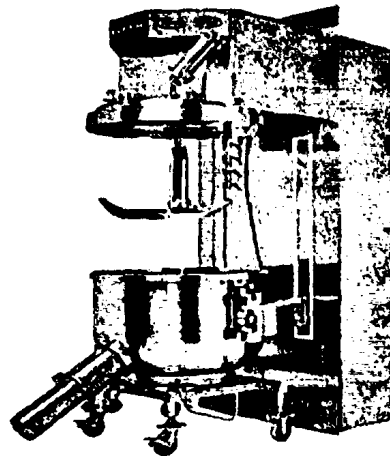
Αποτελεί το τελικό στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας δισκίων εφόσον απαιτείται και εξυπηρετεί πλήθος σκοπών όπως :

- ❖ βελτίωση της εμφάνισης
- ❖ κάλυψη δυσάρεστης οσμής και γεύσης
- ❖ βελτίωση της ανθεκτικότητας των δισκίων σε περιβαλλοντικούς παράγοντες
- ❖ εξασφάλιση της αποδέσμευσης της δραστικής στο γαστρεντερικό σωλήνα
- ❖ αποφυγή ερεθισμού παρακείμενων ιστών κατά την κατάποση
- ❖ ρύθμιση της αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας
- ❖ διαχωρισμό ασύμβατων φαρμάκων

Η επικάλυψη των δισκίων όπως έχει ήδη αναφερθεί είναι μία διαδικασία η οποία εφαρμόζεται σε κάποιες περιπτώσεις με σκοπό τη βελτίωση των οργανοληπτικών χαρακτηριστικών του δισκίου.

Τα δισκία δύναται να είναι επικαλυμμένα είτε με σάκχαρη (sugar coated tablets) είτε με υμένιο (film coated tablets) . Από τις δύο αυτές τεχνικές αυτή η οποία βρίσκει σήμερα ευρέως εφαρμογή στην φαρμακοβιομηχανία είναι η τεχνική επικάλυψης με υμένιο για λόγους που θα παρουσιάσουμε παρακάτω. Επικάλυψη μπορεί να εφαρμοσθεί περισσότερες της μίας φορές στο ίδιο δισκίο εξυπηρετώντας κυρίως είτε την καθυστέρηση της αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας , είτε στοχεύοντας το σημείο του οργανισμού στο

οποίο επιθυμείται να γίνει η αποδέσμευση της δραστικής είτε εξυπηρετώντας το τρόπο και το ρυθμός αποδέσμευσης της.



Εικόνα 4.3 Κοκκοποιητής υψηλής ταχύτητας

4.2 Δισκία με επικάλυψη σάκχαρης

Αποτελεί παλιά τεχνική και παρόλο που εφαρμόζεται ακόμα και σήμερα παρουσιάζει αρκετά μειονεκτήματα. Σαν διαδικασία είναι αρκετά πολύπλοκη και αποτελείται από τα παρακάτω στάδια (πίνακας 4.2)

Πίνακας 4.2 Διαδικασία Επικάλυψης Δισκίων με Σάκχαρη		
α/α	Φάση	Στόχος
I.	Στεγανοποίηση πυρήνων	Δημιουργία στεγνωτικού υμενίου-προστασία του δισκίου από το νερό
II.	↓ Υποκάλυψη	Στρογγυλοποίηση των άκρων των πυρήνων και αύξηση του μεγέθους τους
III.	↓ Επικάλυψη με σιρόπι	Λείανση της επιφάνειας του επικαλυμμένου δισκίου και χρωματισμός του
IV.	↓ Στίβλωση	Γυάλισμα των επικαλυμμένων δισκίων
V.	↓ Σήμανση	Εντύπωση γραμμάτων, σχεδίων, γραμμή τομής στα επικαλυμμένα δισκία

4.3 Δισκία με επικάλυψη υμενίου

Αποτελεί την ευρύτερα εφαρμοζόμενη τεχνική επικάλυψης στην φαρμακοβιομηχανία σήμερα. Η διαδικασία αυτή είναι απλή και πραγματοποιείται σε ένα στάδιο.

Τα δισκία εισάγονται στη εσωτερική κοιλότητα του μηχανήματος που ονομάζεται μπουράτο και φέρει ψεκάστρες. Στη συνέχεια τα δισκία ψεκάζονται με ένα πολυμερές διάλυμα ή εναιώρημα σχηματίζοντας έτσι ένα λεπτό υμένιο γύρω από τον πυρήνα και στην συνέχεια ακολουθεί εξάτμιση του διαλύτη με την διαβίβαση θερμού αέρα. Το πολυμερές αυτό υλικό θα πρέπει να παρουσιάζει καλή προσκολλητικότητα στο πυρήνα των δισκίων και ελαστικότητα έτσι ώστε να μην παρουσιάζονται προβλήματα κατά τους μετέπειτα χειρισμούς όπως η ξήρανση τους.

Συγκρινόμενες οι δύο παραπάνω τεχνικές παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές (πίνακας 4.3) δικαιολογώντας την επικράτηση της επικάλυψης με υμένιο ως βασικής τεχνικής επικάλυψης.

Η τεχνική της επικάλυψης των δισκίων με υμένιο εφαρμόζεται με κλειστού τύπου μηχανήματα (εικόνα 4.4) στα οποία ρυθμίζονται όλοι οι παράμετροι που επηρεάζουν την όλη διαδικασία και παρουσιάζονται αναλυτικότερα στον πίνακα 4.16

Πίνακας 4.3 Πλεονεκτήματα - Μειονεκτήματα τεχνικών επικάλυψης δισκίων		
	I. Επικάλυψη με Σάκχαρη	II. Επικάλυψη με Υμένιο
Μειονεκτήματα	<ul style="list-style-type: none"> • Πολύπλοκη διαδικασία –δυσκολία εφαρμογής των GMP • Πολλά στάδια παραγωγικής διαδικασίας • Απαιτείται εκτενής εκπαίδευση χειριστών • Ασθενής εντύπωση στοιχείων , γραμμή τομής στα δισκία • Αύξηση του βάρους των δισκίων από 30% έως 50% 	<ul style="list-style-type: none"> • Τα δισκία εμφανίζονται πιο θαμπά
Πλεονεκτήματα	<ul style="list-style-type: none"> • Τα δισκία είναι πιο λαμπερά 	<ul style="list-style-type: none"> • Απλή διαδικασία • Ένα στάδιο παραγωγικής διαδικασίας - ευκολότερη εφαρμογή των G.M.P • Ευκολότερη εκπαίδευση χειριστών • Έντονη εντύπωση στοιχείων , γραμμή τομής στα δισκία • Αύξηση του βάρους των δισκίων κατά 2%-3%

4.3.2 Απαιτήσεις σε χώρους κατά τη διαδικασία παραγωγής δισκίων

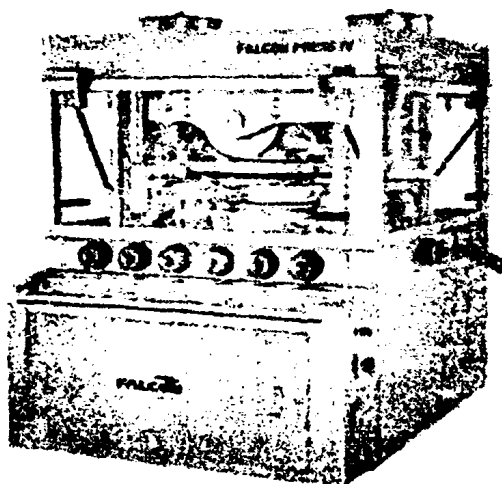
Η παραγωγική διαδικασία φαρμακευτικών σκευασμάτων υπό την μορφή δισκίων απαιτεί την ύπαρξη ειδικών υποδομών και μηχανημάτων (πίνακας 4.4) . Έτσι προκύπτουν και ειδικές απαιτήσεις όσον αφορά τις συνθήκες πίεσης , υγρασίας ,θερμοκρασίας , σωματιδιακού και μικροβιακού φορτίου που πρέπει να επικρατούν στους συγκεκριμένους χώρους.

Πίνακας 4.4: Χώροι παραγωγής διαδικασίας δισκίων	
α/α	ΧΩΡΟΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ
1	Ζυγιστήριο
2	Ζυμωτήριο
3	Ταχυξηραντήριο
4	Θρυμματισμού / Κοσκινίσματος
5	Δισμιοποίησης
6	Επικάλυψης
7	Εσωτερικής συσκευασίας
8	Εξωτερικής συσκευασίας

4.8 Διάγραμμα ροής διαδικασίας παραγωγής δισκίων

Το διάγραμμα ροής της παραγωγικής διαδικασίας φαρμακευτικών σκευασμάτων με τη μορφή δισκίων περιλαμβάνει, κοινές με τις άλλες μορφές φαρμάκων φάσεις, αλλά και διαφοροποιημένες φάσεις που ανταποκρίνονται στις ιδιαίτερες απαιτήσεις του κάθε σταδίου της παραγωγικής διαδικασίας.

Γενικά η διαδικασία παραγωγής φαρμάκων υπό τη μορφή χαπιών περιλαμβάνει εννέα φάσεις από τις οποίες οι πέντε πρώτες είναι κοινές για όλες τις κατηγορίες φαρμάκων, και στη συνέχεια διαφοροποιούνται λόγω των ιδιαίτερων απαιτήσεων των πρώτων υλών που μετέχουν στη παραγωγική διαδικασία, την τελική μορφή του φαρμακευτικού σκεύασματος αλλά και τη φύση των υλικών συσκευασίας που χρησιμοποιούνται.



Εικόνα 4.4 Περιστροφική δισκιοποιητική μηχανή

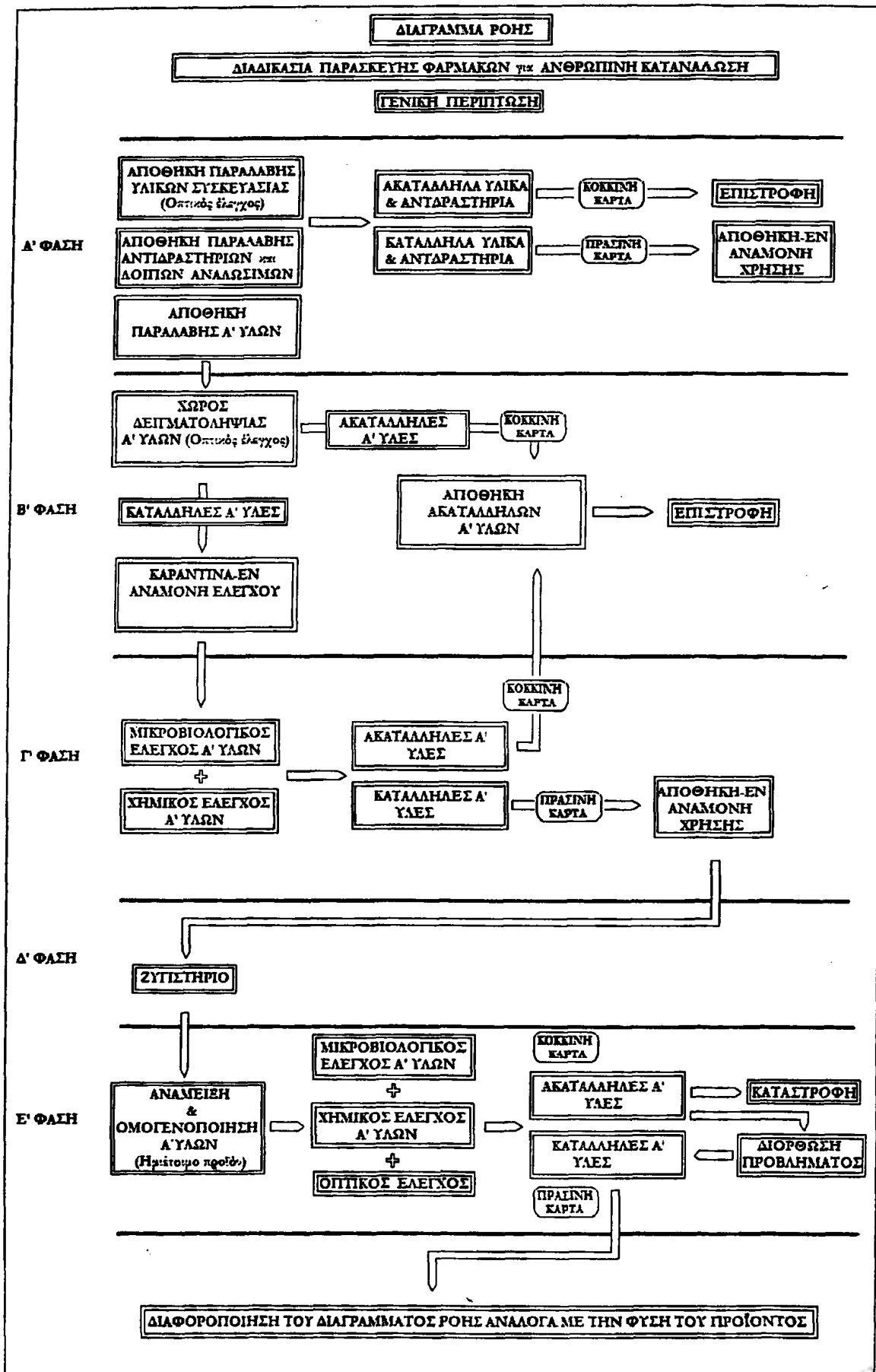
4.8.1 Κοινές φάσεις παραγωγικής διαδικασίας

Συγκεκριμένα στα κοινά αρχικά στάδια περιλαμβάνεται (βλέπε Διάγραμμα 4.2)

- ❖ η φάση της παραλαβής των ά υλών και υλικών συσκευασίας
- ❖ η φάση της δειγματοληψίας των ά υλών
- ❖ η φάση της ανάλυσης των ά υλών και ελέγχου των υλικών συσκευασίας
- ❖ η φάση της αποθήκευσης των κατάλληλων ά υλών και υλικών συσκευασίας
- ❖ η φάση της ζύγισης των συστατικών του φαρμάκου
- ❖ η φάση της ανάμιξης και ομογενοποίησης των ά υλών

Ακολουθούν οι διαφοροποιημένες φάσεις στη παραγωγική διαδικασία (παράγραφος 4.8.2) και στη συνέχεια η φάση της συσκευασίας, αποθήκευσης και μεταφοράς που είναι επίσης κοινές για όλους τους τύπους φαρμάκων.



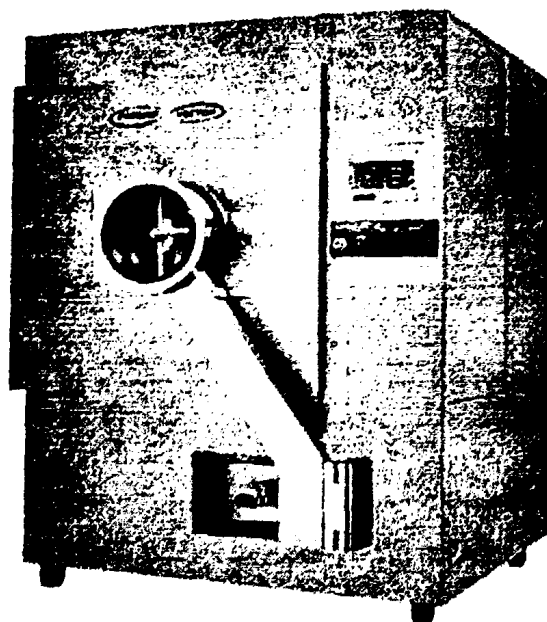


Διάγραμμα ροής 4.2 Κοινές φάσεις της παραγωγικής διαδικασίας



Στις διαφοροποιημένες φάσεις της παραγωγικής διαδικασίας περιλαμβάνονται:

- ❖ το στάδιο της επεξεργασίας των συστατικών του δισκίου
- ❖ το στάδιο της μορφοποίησης των δισκίων
- ❖ το στάδιο της επικάλυψης των δισκίων
- ❖ το στάδιο του γέμισματος του εσωτερικού περιέκτη
- ❖ το στάδιο της σήμανσης του εσωτερικού περιέκτη



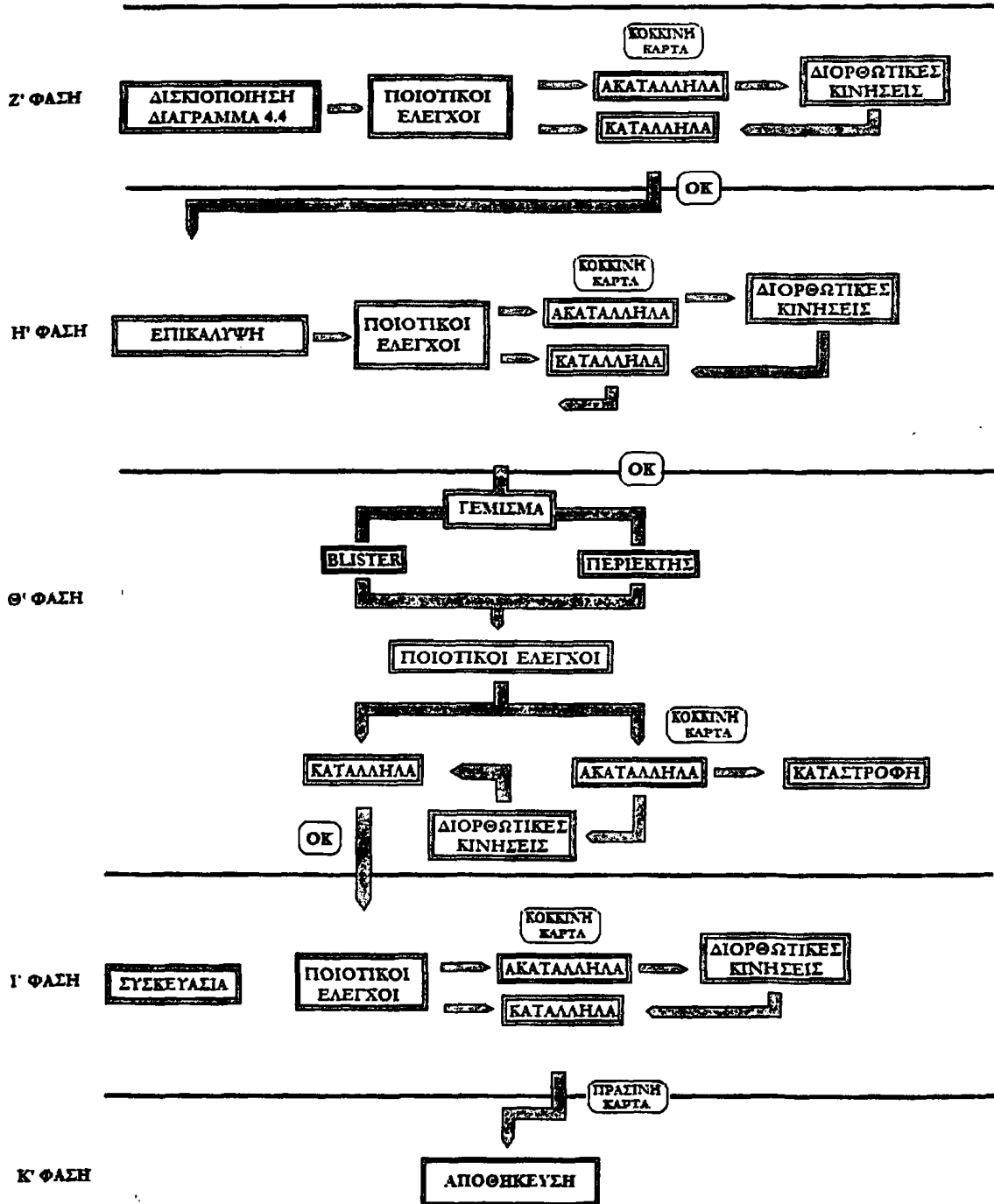
Εικόνα 4.5 Μηχανή επικάλυψης δισκίων με υμένιο

Η παραπάνω εσωτερική διαφοροποίηση της παραγωγικής διαδικασίας στις φαρμακοβιομηχανίες έχει ως αποτέλεσμα την ύπαρξη πολλαπλών διαγραμμάτων ροής που ανταποκρίνονται στις ιδιαιτερότητες που παρουσιάζει η παραγωγική διαδικασία των διαφόρων μορφών φαρμάκων που υπάρχουν.

Οι επόμενες τέσσερις φάσεις περιγράφονται στο παρακάτω διάγραμμα. Όπως φαίνεται και από το παρακάτω διάγραμμα 4.3 μετά την ανάμιξη και ομογενοποίηση των δραστικών και εκδόχων ακολουθεί η δισκιοποίηση (διάγραμμα 4.4.), η επικάλυψη εάν αυτή είναι απαραίτητη, το γέμισμα των εσωτερικών περιεκτών (blister ή των φιαλιδίων), η σήμανση των εσωτερικών περιεκτών και η τελική συσκευασία που περιλαμβάνει επίσης διαδικασία σήμανσης του εξωτερικού περιέκτη.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ 4.3

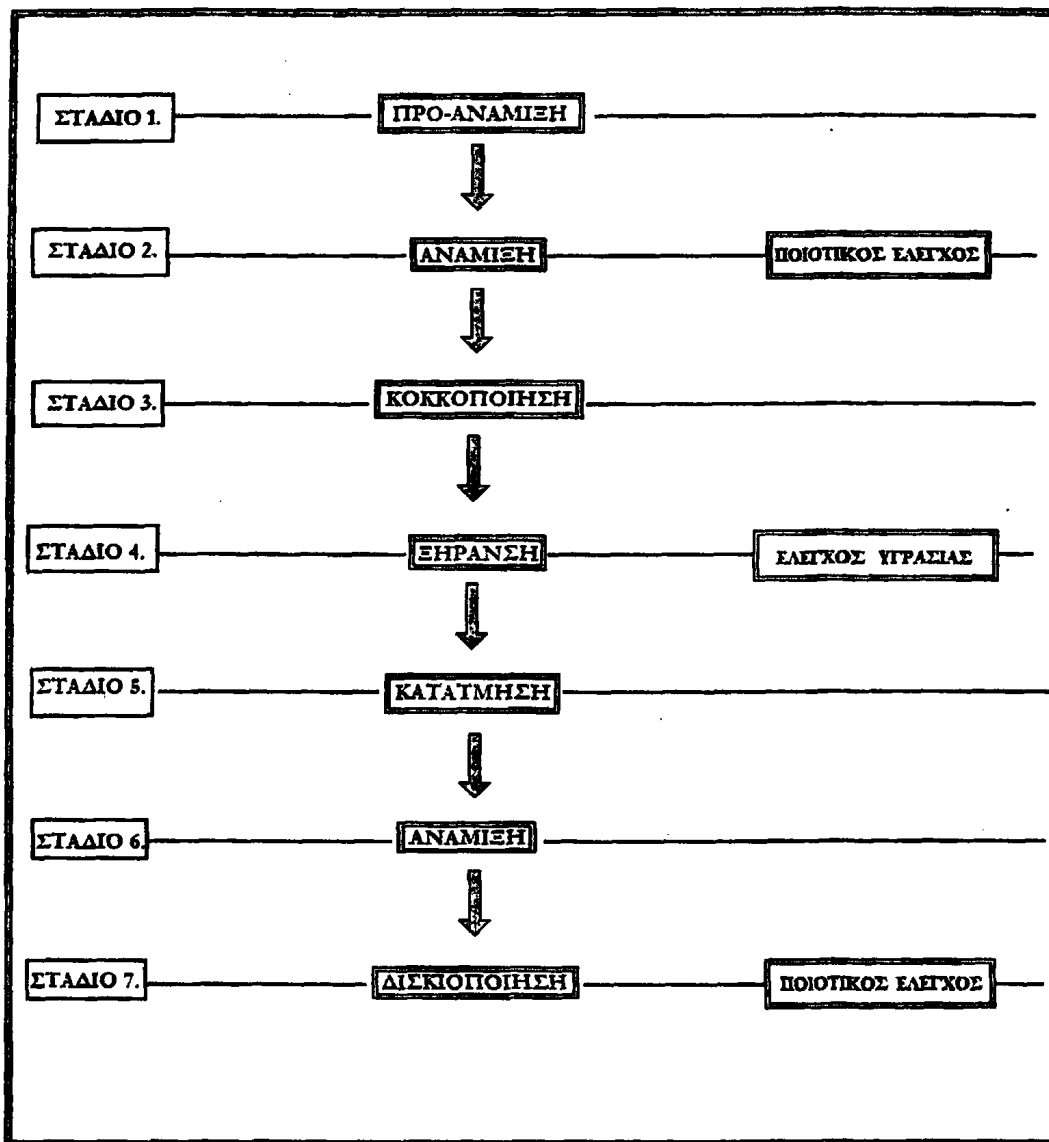
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ υπό τη μορφή ΔΙΣΚΙΩΝ



Η παραγωγή δισκίων περιλαμβάνει επιμέρους φάσεις ανάλογα με την μέθοδο που θα ακολουθηθεί . Στη προκειμένη περίπτωση η μέθοδος της υγρής ανάμιξης περιλαμβάνει 7 στάδια τα οποία περιγράφονται στο παρακάτω διάγραμμα .

ΥΠΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.4

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΔΙΣΚΙΩΝ με τη μέθοδο της ΥΓΡΗΣ ΑΝΑΜΙΞΗΣ



2. Η επαλήθευση του διαγράμματος ροής

Η επαλήθευση του διαγράμματος ροής είναι μία απαραίτητη διαδικασία στα πλαίσια της επιβεβαίωσης της ορθότητας των φάσεων που περιλαμβάνει η παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων υπό τη μορφή δισκίων. Η ακριβής περιγραφή έχει ως άμεσο αποτέλεσμα τον εντοπισμό των σημείων που αποτελούν εν δυνάμει κρίσιμα σημεία έτσι ώστε να καθορισθούν προληπτικοί έλεγχοι και διορθωτικές κινήσεις σε περίπτωση εμφάνισης αποκλίσεων

4.10 Ανάλυση κινδύνων

Παρακάτω θα γίνει μια γενική παρουσίαση των μικροβιολογικών, φυσικών και χημικών κινδύνων που είναι δυνατόν να προκύψουν κατά την παραγωγική διαδικασία των διαφόρων κατηγοριών φαρμάκων. Σε αυτή τη φάση θα γίνει επίσης αξιολόγηση τους, εν δυνάμει προληπτικά μέτρα, κρίσιμα όρια, η διαδικασία παρακολούθησης τους και διορθωτικά μέτρα που τυχόν μπορούν να ληφθούν. Στην συνέχεια θα γίνει μια αναλυτικότερη παρουσίαση του συνόλου των κινδύνων που αφορούν αυτή καθαυτή την διαδικασία παραγωγής δισκίων συμπεριλαμβανομένου και των κινδύνων που αφορούν την χρήση του φαρμάκου και ο καθορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου.

Ένα σημαντικό βήμα στην ανάλυση των κινδύνων είναι και η αξιολόγηση τους που χωρίζεται στην πιθανότητα της να εμφανιστεί και στη σοβαρότητα της. Έτσι όσον αφορά την πιθανότητα να εμφανισθεί ένας κίνδυνος έχουμε τις παρακάτω διαβαθμίσεις:

- ❖ Μηδενική πιθανότητα (O)
- ❖ Χαμηλή πιθανότητα (X)
- ❖ Μέτρια πιθανότητα (M)
- ❖ Υψηλή πιθανότητα (Y)

Όσον αφορά τη σοβαρότητα του κινδύνου, εφόσον παρουσιαστεί, έχουμε τις παρακάτω διαβαθμίσεις:

- ❖ Μηδενικής - πολύ μικρής σοβαρότητας κίνδυνος (O)
- ❖ Μικρής σοβαρότητας κίνδυνος (X)
- ❖ Μέτριας σοβαρότητας κίνδυνος (M)
- ❖ Υψηλής σοβαρότητας κίνδυνος (Y)

Όσον αφορά τους παράγοντες που θεωρούνται υπαίτιοι της εμφάνισης των κινδύνων αυτοί είναι ο ανθρώπινος και ο μηχανικός (πίνακες 5 έως 10 παραρτήματος)

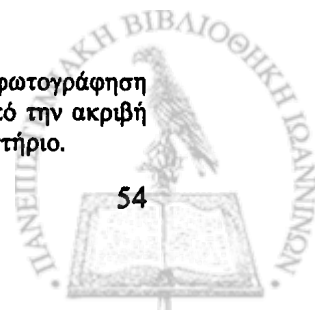
4.10.1 Ανάλυση κινδύνων στη φάση της παραλαβής των ά υλων

Στη φάση αυτή δεν υπάρχουν φυσικοί, χημικοί και μικροβιολογικοί κίνδυνοι. Μόνη εξαίρεση αφορά την περίπτωση που διαπιστώνεται ακαταλληλότητα της συσκευασίας της πρώτης ύλης, τυχόν φθορές και παρουσία ξένων σωμάτων και υγρασίας σε αυτούς. Τυχόν ακατάλληλη συσκευασία, φθορά της ή ελλείψεις στην στεγανότητα των περιεκτών μπορεί να θέσουν σε άμεσο μικροβιακό, φυσικό ή χημικό κίνδυνο τις παραληφθείσες ά υλες αλλά και την υγεία του προσωπικού μεταφοράς και αποθήκευσης των ουσιών αυτών (πίνακας 4.5). Η πιθανότητα να μην εντοπισθούν οι παραπάνω αποκλίσεις είναι πολύ μικρή έως μηδενική, μπορεί όμως να αποτελέσει σημαντικό κίνδυνο για τη παραγωγική διαδικασία.

Κατά την διαπίστωση οποιουδήποτε προβλήματος που θέτει σε κίνδυνο την πρώτη ύλη γίνεται ενημέρωση των τμημάτων Q.C και Q.A. Στη συνέχεια γίνεται καταγραφή¹ του προβλήματος, εντοπισμός της πηγής του, αξιολόγηση του και ακολουθεί ενημέρωση του παραγωγού και επιστροφή των προβληματικών περιεκτών.

Σε αυτή τη φάση οποιαδήποτε απόκλιση από τις προδιαγραφές μπορεί να οφείλεται είτε στον παραγωγό είτε στον μεσάζοντα είτε στην διαδικασία μεταφοράς της πρώτης ά υλης αλλά και στις γενικότερες συνθήκες παραλαβής τους. Εάν διαπιστωθεί υπαιτιότητα του παραγωγού συνεπάγεται την διατύπωση παραπόνου για απλές περιπτώσεις ή και την

¹ Αυτό περιλαμβάνει από αναφορά του προβλήματος σε ειδικό έντυπο αποκλίσεων μέχρι την φωτογράφιση των ελαττωματικών περιεκτών έτσι ώστε το παράπονο που θα διαβιβαστεί να συνοδεύεται από την ακριβή αποτύπωση του προβλήματος για την εύρεση τόσο λύσης όσο και της χρησιμότητας της ως πειστήριο.



Πίνακας 4.5 ΦΑΣΗ ΠΑΡΑΛΑΒΗΣ Α' ΥΛΩΝ - ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
Α. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ	Β. ΦΥΣΙΚΟΙ	Γ. ΧΗΜΙΚΟΙ
ΚΙΝΔΥΝΟΣ (ΠΗΓΗ / ΑΙΤΙΑ)		
Δεν υπάρχουν μικροβιολογικοί κίνδυνοι εφόσον η συσκευασία παραμείνει ακέραιη	Δεν υπάρχουν φυσικοί κίνδυνοι εφόσον η συσκευασία παραμείνει ακέραιη	Δεν υπάρχουν χημικοί κίνδυνοι εφόσον η συσκευασία παραμείνει ακέραιη
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ		
0/0	0/0	0/0
ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ		
<ul style="list-style-type: none"> • προσεκτικοί χειρισμοί των περιεκτών - αποφυγή φθορών • κατάλληλοι περιέκτες ανάλογα με τις ιδιαίτερες απαιτήσεις των ά υλών • κατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης κατά τη μεταφορά • προσεχτικός έλεγχος των περιεκτών κατά την παραλαβή τους προς εντοπισμό φθορών και ενδείξεων επιμολύνσεων 		

επαναξιολόγηση του για σοβαρότερες περιπτώσεις. Επαναλαμβανόμενη έλλειψη συμμόρφωσης προς υποδείξεις μπορεί να οδηγήσει επίσης σε διακοπή της συνεργασίας . Σε κάθε περίπτωση ο παραγωγός λαμβάνει γνώση του προβλήματος που προέκυψε.

4.10.2. Ανάλυση κινδύνων στη φάση της προσωρινής αποθήκευσης των ά υλών.

Η φάση αυτή είναι ένα μεταβατικό στάδιο κατά το οποίο οι πρώτες ύλες αποθηκεύονται προσωρινά σε ειδικό χώρο μέχρις ότου γίνει η δειγματοληψία και ολοκληρωθεί ο χημικός και μικροβιολογικός έλεγχος των δραστικών και εκδόχων και χαρακτηριστούν ως κατάλληλα ή ακατάλληλα (πίνακας 4.7). Η διάρκεια αποθήκευσης των ά υλών στο στάδιο αυτό δεν είναι καθορισμένη και για το λόγο αυτό ενδέχεται η παραμονή τους στο χώρο αυτό να διαρκέσει αρκετές μέρες .Για το λόγο αυτό οι συνθήκες αποθήκευσης είναι μεγάλης σημασίας για το μικροβιακό φορτίο και τη χημική σταθερότητα των ά υλών .

4.10.3 Ανάλυση κινδύνων στη φάση της παραλαβής και αποθήκευσης υλικών συσκευασίας και λοιπών βοηθητικών υλικών

Η διαδικασία αυτή περιγράφεται επαρκώς στον πίνακα 4.6 . Θα πρέπει όμως να τονιστούν ορισμένες ιδιαιτερότητες που προκύπτουν κατά την συσκευασία των δισκίων λόγω της φύσης των υλικών που χρησιμοποιούνται .Τα δισκία τοποθετούνται σε δύο κυρίως τύπους εσωτερικών περιεκτών α. blister και β. πλαστικά φιαλίδια .

Έτσι η διαδικασία ανάλυσης κινδύνων στη φάση της παραλαβής των υλικών συσκευασίας για φαρμακευτικά σκευάσματα τύπου δισκίων περιλαμβάνει τους παρακάτω επιπλέον ελέγχους.

Το blister είναι ένα σύνθετο υλικό συσκευασίας το οποίο αποτελείται είτε από το αλουμινόφυλλο και από ένα διαφανές πολυμερές υλικό είτε από δύο αλουμινόφυλλα. Δημιουργείται αρχικά με την εφαρμογή είτε πίεσης είτε θερμοκρασίας ή και των δύο ενεργειών ταυτόχρονα και στη συνέχεια ακολουθεί η φάση της τοποθέτησης των δισκίων στις θήκες πολυμερούς ή αλουμινένιου υλικού και την κάλυψή τους από αλουμινόφυλλο

που φέρει και τα στοιχεία - πληροφορίες του φαρμακευτικού σκευάσματος. Τα πλαστικά φιαλίδια είναι περιέκτες κυλινδρικού ή τετραγωνισμένου σχήματος με ειδικά καπάκια που επιτρέπουν την αποτελεσματική προστασία του περιεχομένου από συνθήκες αυξημένης υγρασίας και βεβαρημένου ατμοσφαιρικού περιβάλλοντος. Η διαδικασία δειγματοληψίας των υλικών συσκευασίας και των βοηθητικών υλικών γίνεται βάση συγκεκριμένων κανονισμών τα σημαντικότερα εκ των οποίων είναι το Military Standard 105E και το ISO 2859.

Επίσης μαζί με τα υλικά που μετέχουν στην διαδικασία της συσκευασίας παραλαμβάνονται και άλλα βοηθητικά υλικά όπως:

α. οδηγίες χρήσης του φαρμάκου

β. ετικέτες

γ. σήματα ΕΟΦ

Τέλος έχουμε τον εξωτερικό περιέκτη ο οποίος είναι κατά κύριο λόγο χάρτινος με κατάλληλη σήμανση σύμφωνα με την χρήση για την οποία προορίζεται.

Όλα τα ανωτέρω υλικά υπόκεινται σε οπτικό και όχι μόνο έλεγχο (πίνακας 4.8) σύμφωνα με τις ισχύουσες διατάξεις και κανονισμούς έτσι ώστε να διασφαλιστεί η αποτελεσματική μελλοντικής τους χρήση. Ο οπτικός έλεγχος αφορά την καθαριότητα των υλικών, την ευκρίνεια και ακρίβεια των τυπωμένων στοιχείων, την συμβατότητα τους με το φάρμακο, την ύπαρξη φθορών κλπ. Λοιποί έλεγχοι μη οπτικοί αφορούν το μικροβιακό τους φορτίο, την ταυτοποίησή τους (αφορά κυρίως υλικά που προορίζονται για τους εσωτερικούς περιέκτες τύπου Blister).

Πίνακας 4.6 ΦΑΣΗ ΠΑΡΑΛΑΒΗΣ & ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗΣ ΥΛΙΚΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ - ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
Α. ΜΙΚΡΟΒ/ΓΙΚΟΙ	Β. ΦΥΣΙΚΟΙ	Γ. ΧΗΜΙΚΟΙ
ΚΙΝΔΥΝΟΣ (ΠΗΓΗ / ΑΙΤΙΑ)		
Εξωτερικοί μικροβιακοί κίνδυνοι λόγω ελλιπούς καθαριότητας των περιεκτών των υλικών συσκευασίας ή από την ύπαρξη εντόμων και τρωκτικών	Δεν υπάρχουν φυσικοί κίνδυνοι στη φάση αυτή	Δεν υπάρχουν χημικοί κίνδυνοι στη φάση αυτή
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ		
X/Y	O/O	O/O
ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ		
<ul style="list-style-type: none"> ● τακτικός καθαρισμός των χώρων και των περιεκτών ● αποκλεισμός -καταπολέμηση εντόμων και τρωκτικών ● κατάλληλη ενδυμασία και συνθήκες υγιεινής του προσωπικού 		

Πίνακας 4.7 ΦΑΣΗ ΠΡΟΣΩΡΙΝΗΣ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗΣ Α' ΥΛΩΝ - ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
Α. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ	Β. ΦΥΣΙΚΟΙ	Γ. ΧΗΜΙΚΟΙ
ΚΙΝΔΥΝΟΣ (ΠΗΓΗ / ΑΙΤΙΑ)		
Ανάπτυξη μικροβιακού φορτίου – ενδοτοξινών λόγω κακών συνθηκών αποθήκευσης	Δεν υπάρχουν φυσικοί κίνδυνοι στη φάση αυτή	Αλλοίωση των χημικών χαρακτηριστικών της ά υλης λόγω κακών συνθηκών αποθήκευσης
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ		
M/Y	O/O	M/Y
ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ		
<ul style="list-style-type: none"> • κατάλληλες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας • προσεκτικοί χειρισμοί των περιεκτών - αποφυγή φθορών • έλεγχος των ειδικών απαιτήσεων αποθήκευσης των ά υλών 		

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.8 ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ σχετικών με ΥΛΙΚΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ και ΒΟΗΘΗΤΙΚΑ ΥΛΙΚΑ κατά τη παραλαβή									
a/a	Εσωτερικός περιέκτης τύπου Blister	Γραφή Brail	Γενική εμφάνιση	Στεγανότητα	Στοιχεία	Φυσικοί	Χημικοί	Μικροβιολογικοί	Ταυτοποίηση
1.	Κάλυμμα αλουμινοφύλλου	Δ.Ε	√	Δ.Ε	√	√	√	√	√
2.	Θήκη από αλουμινοφύλλο	Δ.Ε	√	Δ.Ε	Δ.Ε	√	√	√	√
3.	Θήκη πολυμερούς υλικού	Δ.Ε	√	Δ.Ε	Δ.Ε	√	√	√	√
a/a	Εσωτερικός περιέκτης τύπου φιαλιδίου								
	Φιαλίδιο	Δ.Ε	√	√*		√	√	√	√
	Καπάκι ασφαλείας	Δ.Ε	√		Δ.Ε	√	√	√	√
a/a	Εξωτερικός περιέκτης								
	Χάρτινο κουτί	√	√	Δ.Ε	√		Δ.Ε		Δ.Ε
a/a	Λοιπά βοηθητικά υλικά								
1.	Ετικέτα	Δ.Ε	√	Δ.Ε	√		Δ.Ε		√
2.	Οδηγία	Δ.Ε	√	Δ.Ε	√		Δ.Ε		√
3.	Σήμανση ΕΟΦ	Δ.Ε	√	Δ.Ε	√		Δ.Ε		√
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ									
M/Y									
ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ									
<ul style="list-style-type: none"> - Διασταυρούμενος έλεγχος στοιχείων/κατάστασης υλικών κατά την παραλαβή - Διαχωρισμός παρτίδων υλικών και φαρμάκων - Ταυτοποίηση υλικών συσκευασίας - Έλεγχος καταλληλότητας υλικών συσκευασίας και συνοδευτικών υλικών 									
*Εφαρμόζεται συνδυαστικά									

10.4 Ανάλυση κινδύνων στη φάση της δειγματοληψίας των ά υλών

Στη φάση αυτή λαμβάνει χώρα η δειγματοληψία των ά υλών τα οποία χωρίζονται σε έκδοχα και δραστικές ουσίες . Πραγματοποιείται σε ειδικό χώρο , απομονωμένο από τις υπόλοιπες εγκαταστάσεις του εργοστασίου. Στο χώρο δειγματοληψίας θα πρέπει να επικρατούν συνθήκες που δεν θα θέτουν σε κίνδυνο , μικροβιακό , φυσικό ή χημικό την ά ύλη που υπόκειται σε δειγματοληψία.

Έτσι στο χώρο αυτό θα πρέπει να υπάρχει ειδικό σύστημα αερισμού για την ρύθμιση της υγρασίας και της θερμοκρασίας αλλά και σύστημα ρύθμισης της ατμοσφαιρικής πίεσης για την αποφυγή επιμόλυνσης του χώρου με σωματίδια που μπορεί να μεταφερθούν από το υπόλοιπο εργοστάσιο.

Εξασφαλίζοντας τους παραπάνω παράγοντες , εκμηδενίζουμε την πιθανότητα αλλοίωσης και φυσικής και χημικής επιμόλυνσης της ά ύλης από τις επικρατούσες στο χώρο συνθήκες.

Ένας άλλος πολύ σημαντικός παράγοντας που εμπλέκεται στην διαδικασία δειγματοληψίας είναι ο ανθρώπινος. Ο ρόλος του είναι εξίσου σημαντικός με τους υπολοίπους . Οποιοσδήποτε λάθος χειρισμός εκ μέρους του ανθρώπινου δυναμικού που εμπλέκεται στην διαδικασία μπορεί να επιφέρει τα ίδια καταστρεπτικά αποτελέσματα με αυτά της μη σωστής λειτουργίας του συστήματος ρύθμισης των ατμοσφαιρικών συνθηκών του χώρου δειγματοληψίας.

Το άτομο που πραγματοποιεί την δειγματοληψία θα πρέπει να πληρεί τις παρακάτω προϋποθέσεις :

- ❖ να ελέγχεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα από ιατρό για μεταδοτικά νοσήματα
- ❖ να έχει εκπαιδευτεί κατάλληλα για τον τρόπο που πρέπει να πραγματοποιείται μία δειγματοληψία σύμφωνα με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής .
- ❖ να διακατέχεται από αίσθημα ευθύνης του ρόλου που διαδραματίζει στη παραγωγική διαδικασία παρασκευής ενός φαρμάκου
- ❖ Η φάση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική στη διαδικασία παραγωγής ενός φαρμάκου για πολλούς λόγους. Η διασφάλιση ότι η δειγματοληψία πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τα GMPs εξασφαλίζει ότι:
- ❖ η ά ύλη μετά την δειγματοληψία, θα συνεχίσει να είναι κατάλληλη για φαρμακευτική χρήση
- ❖ τυχόν αποκλίσεις (χημικές, φυσικές , μικροβιολογικές) που διαπιστώθηκαν κατά τον έλεγχο των πρώτων υλών δεν προήλθαν από λάθος χειρισμούς του προσωπικού δειγματοληψίας
- ❖ τα δείγματα που ελήφθησαν κατά την δειγματοληψία είναι αντιπροσωπευτικά του συνόλου της εισαχθείσας ποσότητας της εκάστοτε ά ύλης και συνεπώς αντικατοπτρίζουν τις προδιαγραφές που έχει η ά ύλη στο σύνολό της. Οι προδιαγραφές αυτές καθορίζονται από συγκεκριμένους οργανισμούς οι οποίοι εκδίδουν ειδικά έντυπα που ενημερώνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Πίνακας 4.9 ΦΑΣΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ Α' ΥΛΩΝ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
Α. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ	Β. ΦΥΣΙΚΟΙ	Γ. ΧΗΜΙΚΟΙ
ΚΙΝΔΥΝΟΣ (ΠΗΓΗ / ΑΙΤΙΑ)		
Ανάπτυξη μικροβιακού φορτίου λόγω : ● δειγματοληψίας με μολυσμένα σκεύη ● προβληματική λειτουργία του συστήματος αερισμού του χώρου ● κακοί κανόνες υγιεινής προσωπικού	Σωματιδιακό φορτίο λόγω: ● κακής λειτουργίας του συστήματος αερισμού ● ελλιπούς καθαρισμού χώρου και των σκευών δειγματοληψίας ● κακοί κανόνες υγιεινής προσωπικού	Διασταυρούμενη επιμόλυνση από υπολείμματα α υλών ή άλλους χημικούς παράγοντες όπως καθαριστικά χώρου
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ		
M/Y	X/Y	M/Y
ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ		
<ul style="list-style-type: none"> ● χρήση αποστειρωμένων σκευών δειγματοληψίας ● καθαρισμός και απολύμανση του χώρου ● κατάλληλες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας , πίεσης και αερισμού του χώρου ● υγιές προσωπικό ● χρήση εγκεκριμένων καθαριστικών – απολυμαντικών διαλυμάτων ● χρήση κατάλληλου ρουχισμού 		

4.10.5 Ανάλυση κινδύνων στη φάση του εργαστηριακού ελέγχου των υλών

Στην φάση αυτή οι εν δυνάμει μικροβιακοί , φυσικοί και χημικοί κίνδυνοι αφορούν τα δείγματα που έχουν ληφθεί προς ανάλυση. Έτσι ουσιαστικός κίνδυνος για τις πρώτες ύλες με την κλασική έννοια του όρου δεν υπάρχει. Δεδομένου όμως του ότι τυχόν αποκλίσεις έστω και στα προς ανάλυση δείγματα μπορεί να έχει ως συνέπεια μια σειρά από παρενέργειες όπως αυξημένο κόστος αναλύσεων και καθυστέρηση της παραγωγικής διαδικασίας , κρίνεται απαραίτητη η τήρηση όλων των διαδικασιών εκείνων που θα εξασφαλίσουν την εξάλειψη της παραμικρής πιθανότητας εμφάνισης αποκλίσεων στα προς ανάλυση δείγματα που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρά προβλήματα στη παραγωγική διαδικασία. (πίνακας 4.10)

Οι επικρατούσες συνθήκες και οι κανονισμοί που πρέπει να τηρούνται κατά τον εργαστηριακό έλεγχο των πρώτων υλών καθορίζονται από τα τις διαδικασίες γνωστές ως Ορθές Εργαστηριακές Πρακτικές (Good Laboratory Practices , GLPs)

Κάποιες ιδιότητες των πρώτων υλών που συνήθως ελέγχονται βάση καθορισμένων προδιαγραφών είναι:

- ❖ ταυτοποίηση
- ❖ η εμφάνιση
- ❖ η διαλυτότητα σε ορισμένους διαλύτες
- ❖ η περιεκτικότητα
- ❖ η υγρασία
- ❖ τυχόν προσμίξεις
- ❖ ειδικό βάρος
- ❖ σχετική πυκνότητα
- ❖ στροφική ικανότητα
- ❖ βαρέα μέταλλα
- ❖ μικροβιακό φορτίο
- ❖ ενδοτοξίνες
- ❖ οξύτητα / αλκαλικότητα

Πίνακας 4.10 ΦΑΣΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ Α' ΥΛΩΝ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
Α. ΜΙΚΡΟΒ/ΓΙΚΟΙ	Β. ΦΥΣΙΚΟΙ	Γ. ΧΗΜΙΚΟΙ
ΚΙΝΔΥΝΟΣ (ΠΗΓΗ / ΑΙΤΙΑ)		
<ul style="list-style-type: none"> Επιμόλυνση λόγω κακών χειρισμών κατά τη διαδικασία ελέγχου μικροβιακού φορτίου της Α' ύλης 	<ul style="list-style-type: none"> Ξένες ύλες λόγω κακών χειρισμών κατά τη διαδικασία ελέγχου χημικών και μικροβιολογικών χαρακτηριστικών της ά ύλης 	<ul style="list-style-type: none"> Διασταυρούμενη επιμόλυνση από άλλες ά ύλες λόγω κακών χειρισμών κατά τη διαδικασία ελέγχου τήρησης των απαιτούμενων προδιαγραφών βάση του ASMF*
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ		
Υ/Ο	Μ/Ο	Υ/Ο
ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ		
<ul style="list-style-type: none"> χρήση κατάλληλου ρουχισμού καθαρισμός του χώρου και των συσκευών που συμμετέχουν στις αναλύσεις κατάλληλες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας και αερισμού υγιές προσωπικό χρήση αποστειρωμένων υλικών ανάλυσης 		

* Active Substance Master File

Είναι δεδομένο ότι η αδυναμία σωστού υπολογισμού πχ του μικροβιακού φορτίου μίας ουσίας θα έχει καταστροφικά αποτελέσματα στη περαιτέρω πορεία της παραγωγικής διαδικασίας.

4.10.6 Ανάλυση κινδύνων στη φάση αποθήκευσης των κατάλληλων πρώτων υλών

Οι κίνδυνοι που διατρέχουν οι κατάλληλες πρώτες ύλες στη φάση αυτή είναι οι ίδιοι με αυτούς που υπάρχουν κατά την προσωρινή τους αποθήκευση. Έτσι ο πίνακας 4.6 καλύπτει πλήρως τους κινδύνους που την αφορούν.

Είναι το επόμενο στάδιο από αυτό της ολοκλήρωσης των εργαστηριακών και μικροβιολογικών ελέγχων. Η πρώτη ύλη έχει περάσει με επιτυχία όλους του ελέγχους και μπορούν πλέον να χαρακτηριστεί ως κατάλληλη και να οδηγηθεί στις αντίστοιχες αποθήκες.

Η φάση αυτή είναι επίσης αρκετά απλή και συνεπώς εύκολα διαχειρίσιμη όσον αφορά τους παράγοντες που πιθανόν να θέσουν σε κίνδυνο την ποιότητα της πρώτης ύλης και συνεπώς τη παραγωγική διαδικασία.

Εκτός από τους φυσικοχημικούς και μικροβιολογικούς κινδύνους που αναφέρονται στον πίνακα 4.6, υπάρχουν και αυτοί που προκύπτουν από τη μη σωστή τήρηση των διαδικασιών. Τέτοιοι κίνδυνοι είναι οι παρακάτω:

- ❖ Ασαφής ή φθαρμένη σήμανση των κατάλληλων περιεκτών
- ❖ Λανθασμένη ημερομηνία λήξης ή επανελέγχου της ά ύλης
- ❖ Μη έγκαιρη απομάκρυνση των ά υλών που έχει λήξει η διάρκεια ζωής τους
- ❖ Ανάμιξη διαφορετικών παρτίδων της ίδιας ά ύλης

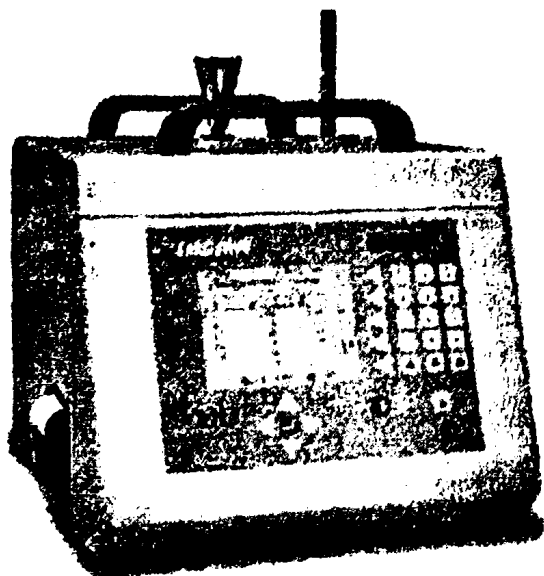
Οι παραπάνω κίνδυνοι οφείλονται αποκλειστικά στον ανθρώπινο παράγοντα και αυτό καταδεικνύει τη σημαντικότητα του στην πορεία της όλης διαδικασίας

Προληπτικά μέτρα για την ελαχιστοποίηση των παραπάνω κινδύνων πρέπει να εφαρμόζονται.

- ❖ Έτσι κάθε καταστραμμένη ή ασαφής κάρτα σήμανσης θα πρέπει να αντικαθίσταται εγκαίρως
- ❖ Περιοδικός έλεγχος των ημερομηνιών λήξης ή επανέλεγχου των ά υλών
- ❖ Άμεση σήμανση και απομάκρυνση των ληγμένων ή των υπό επανέλεγχο ά υλών και την τοποθέτηση τους είτε στην αποθήκη ακατάλληλων ά υλών ή στη καραντίνα αν απαιτείται επανέλεγχος

Παραγωγή και ανάλυση κινδύνων του συγκεκριμένου σταδίου της παραγωγικής διαδικασίας

Αποτελεί το τελευταίο κοινό στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας φαρμακευτικών σκευασμάτων . Οι ανάλυση κινδύνων του συγκεκριμένου σταδίου της παραγωγικής διαδικασίας παρουσιάζεται στον πίνακα 4.11



Εικόνα 4.6 Φορητός μετρητής σωματιδιακού φορτίου

ΠΡΩΤΗ ΦΑΣΗ ΖΥΓΙΣΗΣ ΑΥΛΩΝ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΩΝ

Α. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ

Β. ΦΥΣΙΚΟΙ

Γ. ΧΗΜΙΚΟΙ

ΚΙΝΔΥΝΟΣ (ΠΗΓΗ / ΑΙΤΙΑ)

<p>Επιμόλυνση λόγω :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ελλιπούς καθαρισμού – αποστείρωσης σκευών και ζυγών • κακούς κανόνες υγιεινής του προσωπικού • ακατάλληλης ενδυμασίας • προβληματικής λειτουργίας του συστήματος εξαερισμού 	<p>Διάφορα μικροσωματίδια λόγω :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ελλιπούς καθαρισμού σκευών και ζυγών • προβληματικής λειτουργίας του συστήματος εξαερισμού • ακατάλληλης ενδυμασίας 	<p>Διασταυρούμενη επιμόλυνση από άλλες ά ύλες , χημικούς παράγοντες όπως ακατάλληλα καθαριστικά των χώρων</p>
---	--	---

ΛΕΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Υ/Υ

Μ/Υ

Υ/Υ

ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

<ul style="list-style-type: none"> • χρήση αποστειρωμένου ρουχισμού • χρήση αποστειρωμένων υλικών ζύγισης • καθαρισμός του χώρου και συσκευών ζύγισης • κατάλληλες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας • υγιές προσωπικό ζυγίσεως • κατάλληλες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας και αερισμού 	<ul style="list-style-type: none"> • χρήση καθαρών στολών • χρήση καθαρών υλικών ζύγισης • καθαρισμός του χώρου και συσκευών που συμμετέχουν στην διαδικασία ζυγίσεως • κατάλληλες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας και αερισμού 	<ul style="list-style-type: none"> • χρήση καθαρού ρουχισμού • χρήση καθαρών υλικών ζύγισης • καθαρισμός του χώρου και των συσκευών που συμμετέχουν στην διαδικασία ζυγίσεως • κατάλληλες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας και αερισμού
---	--	---

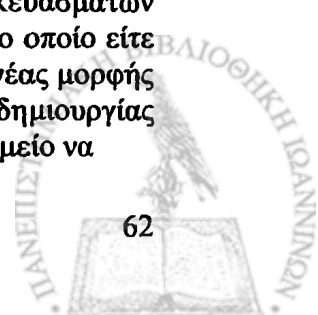
Εκτός των ανωτέρω φυσικοχημικών και μικροβιολογικών κινδύνων υπάρχουν και αυτοί που οφείλονται στην μη σωστή εφαρμογή των εγκεκριμένων διαδικασιών όπως :

- ❖ Λανθασμένη ζύγιση των ποσοτήτων λόγω μη σωστής λειτουργίας των ζυγών
- ❖ Ανάμιξη ά υλών που έχουν ξεπεράσει το όριο ζωής τους ή απαιτούν επανέλεγχο πριν τη χρήση τους
- ❖ Ανάμιξη διαφορετικών παρτίδων από την ίδια ά ύλη αλλά από διαφορετικούς παραγωγούς

Σε περιπτώσεις που επιλέγεται κάποιος νέος κάποιος νέος παραγωγός για μία ά ύλη την πρώτη φορά που γίνεται παραγωγή θα πρέπει να ακολουθείται με ιδιαίτερη προσοχή η παραγωγική διαδικασία διότι ενδεχομένως να δημιουργηθεί κάποιο πρόβλημα . Συνήθως τέτοια προβλήματα προκύπτουν από την διαφορετική παραγωγική διαδικασία που ακολουθείται από το κάθε εργοστάσιο παραγωγής της ά ύλης που ενδεχομένως επηρεάζει την κοκκομετρία της και άλλες ιδιότητες της .

ΠΡΩΤΟ ΣΤΑΔΙΟ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗ ΦΑΣΗ ΤΗΣ ΑΥΛΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Αποτελεί το πρώτο διαφοροποιημένο στάδιο της παραγωγής φαρμακευτικών σκευασμάτων αφού σε αυτή τη φάση δημιουργείται το ημιέτοιμο προϊόν δηλαδή το μείγμα το οποίο είτε θα χρησιμοποιηθεί αυτούσιο είτε θα μορφοποιηθεί περαιτέρω προς απόκτηση νέας μορφής όπως συμβαίνει με την περίπτωση των δισκίων. Σημαντική παράμετρος της δημιουργίας του ημιετούμου είναι η ομογενοποίηση του μείγματος έτσι ώστε σε κάθε του σημείο να



υπάρχει το ίδιο ποσοστό δραστηκής και εκδόχων. Το ημιέτοιμο που θα δημιουργηθεί από την διαδικασία της ομογενοποίησης είναι με τη μορφής ζύμης αρχικά.

Είναι μία πολύ κρίσιμη φάση της διαδικασίας παραγωγής φαρμακευτικών σκευασμάτων διότι η ανάμιξη και ομογενοποίηση γίνεται σε καζάνια ανοιχτού τύπου σε ελεγχόμενες όμως συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας. Από τη στιγμή που η δραστηκή και τα έκδοχα τοποθετηθούν στα καζάνια γίνεται ανάμιξή τους για χρονικό διάστημα που καθορίζεται από το φάκελο παραγωγής του προϊόντος. Η σειρά προσθήκης των συστατικών, ο χρόνος ενδιάμεσης ανάδευσης μετά τη προσθήκη του καθενός από αυτά καθώς και η ποσότητα τους είναι σημαντικότεροι παράμετροι της διαδικασίας.

Πίνακας 4.12 ΦΑΣΗ της ΥΓΡΗΣ ΑΝΑΜΙΞΗΣ		
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
Α. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ	Β. ΦΥΣΙΚΟΙ	Γ. ΧΗΜΙΚΟΙ
ΚΙΝΔΥΝΟΣ (ΠΗΓΗ / ΑΙΤΙΑ)		
<ul style="list-style-type: none"> ● Επιμόλυνση λόγω κακής αποστείρωσης μηχανημάτων και εργαλείων ● Ανάπτυξη μικροβίων λόγω υψηλών θερμοκρασιών και Υγρασίας ● Ακατάλληλη ενδυμασία ● Κακή υγιεινή προσωπικού ● κατάλληλες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας και αερισμού 	<ul style="list-style-type: none"> ● Ξένες ύλες λόγω ελλιπούς καθαρισμού στολών, εργαλείων και μηχανημάτων ● ακατάλληλες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας και αερισμού ● Ακατάλληλη ενδυμασία ● Κακή υγιεινή προσωπικού 	<ul style="list-style-type: none"> ● Διασταυρούμενη επιμόλυνση λόγω κακού καθαρισμού των χρησιμοποιούμενων μηχανημάτων και εργαλείων ● ακατάλληλες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας και αερισμού ● Ακατάλληλη ενδυμασία ● Κακή υγιεινή προσωπικού
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ		
Υ/Υ	Μ/Υ	Υ/Υ
ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ		
<ul style="list-style-type: none"> ● χρήση αποστειρωμένου ρουχισμού ● χρήση αποστειρωμένων υλικών ανάμιξης ● καθαρισμός του χώρου και συσκευών ανάμιξης και ομογενοποίησης ● κατάλληλες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας ● υγιές προσωπικό 	<ul style="list-style-type: none"> ● χρήση καθαρών στολών ● χρήση καθαρών υλικών ανάμιξης ● καθαρισμός του χώρου και συσκευών που συμμετέχουν στην διαδικασία ανάμιξης 	<ul style="list-style-type: none"> ● χρήση καθαρού ρουχισμού ● χρήση καθαρών σκευών ανάμιξης ● καθαρισμός του χώρου και των συσκευών που συμμετέχουν στην διαδικασία ανάμιξης και ομογενοποίησης ● κατάλληλες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας

4.10.9. Ανάμιξη κινδύνων στη φάση της δισκιοποίησης

Όπως έχει ήδη αναφερθεί στη περιγραφή της παραγωγικής διαδικασίας η δισκιοποίηση πραγματοποιείται κυρίως με την εφαρμογή πίεσης στην ομογενοποιημένη σκόνη η οποία τοποθετείται μέσα σε μήτρες. Το ημιέτοιμο που παρασκευάστηκε στο προηγούμενο στάδιο αφού περάσει από τους συγκεκριμένους ελέγχους και αποδειχθεί κατάλληλο σημαίνεται ως τέτοιο και δίνεται η έγκριση για να προωθηθεί στο επόμενο στάδιο, αυτό της δισκιοποίησης.

Υπάρχουν δύο διαφορετικές προσεγγίσεις όσον αφορά την πορεία που πρέπει να ακολουθηθεί σε αυτό το στάδιο.

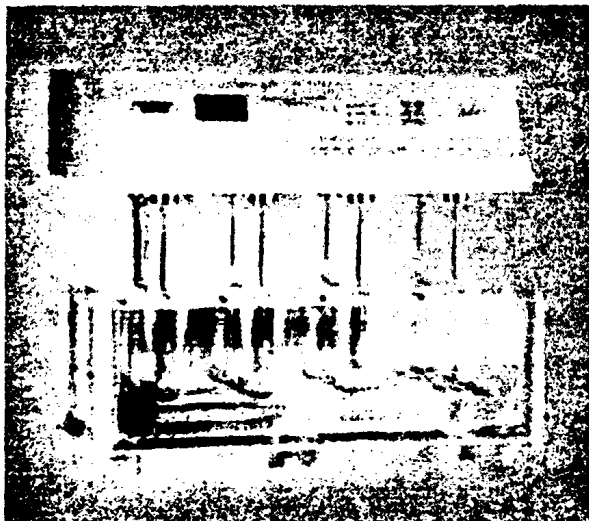
Η πρώτη αφορά την ολοκλήρωση της παραγωγικής διαδικασίας για όλη την προγραμματισμένη παρτίδα χωρίς διακοπή και στη συνέχεια ο έλεγχος των ποιοτικών παραμέτρων. Η λογική πίσω από αυτή την επιλογή βρίσκεται στην πεποίθηση ότι εφόσον όλοι οι παράγοντες που επηρεάζουν την παραγωγική διαδικασία είναι ελεγχόμενοι δεν υπάρχουν περιθώρια για αποκλίσεις και συνεπώς κίνδυνος για το τελικό προϊόν. Κάτι τέτοιο φαντάζει λογικό αλλά δεν αποκλείει την τυχαία εμφάνιση παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν την παραγωγική διαδικασία και να επιφέρουν αποκλίσεις από τα καθορισμένα όρια. Όταν όλοι οι παράμετροι που επηρεάζουν τη παραγωγική διαδικασία είναι σταθεροί όπως :

- ❖ προμήθεια ά υλών πάντα από τον ίδιο εγκεκριμένο παραγωγό και εργοστάσιο
- ❖ χρησιμοποίηση συγκεκριμένων μηχανημάτων μικρής ηλικίας και με άριστη συντήρηση
- ❖ και απόλυτος έλεγχος των συνθηκών της παραγωγικής διαδικασίας

είναι δυνατή η εφαρμογή της παραγωγής ολόκληρης της παρτίδας των δισκίων και στη συνέχεια ο ποιοτικός έλεγχος όλων των παραμέτρων .

Όμως στη κοινή πρακτική και στα πλαίσια των συνεχόμενων ενεργειών για μείωση του κόστους παραγωγής συχνά κάποιες από τις παραπάνω παραμέτρους δεν μπορούν να κρατηθούν σταθεροί με συνέπεια την αύξηση του κινδύνου να παρουσιασθούν αποκλίσεις. Έτσι στις περιπτώσεις που η παραγωγική διαδικασία

- α. πραγματοποιείται σε πολλά στάδια
- β. περιλαμβάνει πολλά και διαφορετικού τύπου μηχανήματα
- γ. γίνεται σε διαφορετικούς χώρους
- δ. απαιτεί μηχανική μορφοποίηση του ημιετοιμού
- ε. περιλαμβάνει ά υλες από διαφορετικούς παραγωγούς , κρίνεται σωστό να αποφεύγεται η παραπάνω διαδικασία.



Εικόνα 4.7 Μηχάνημα ελέγχου διαλυτοποίησης δισκίων

Εναλλακτική προσέγγιση είναι αυτή κατά την οποία θα παραχθεί μια μικρή ποσότητα από την συνολική παρτίδα του φαρμάκου , αρκετή για να ελεγχθούν όλοι οι ποιοτικοί παράμετροι και στην συνέχεια και εφόσον πληρούνται τα καθορισμένα όρια να προχωρήσει στη παραγωγή της συνολικής ποσότητας του φαρμάκου . Στη περίπτωση αυτή το μόνο μειονέκτημα είναι ότι η διαδικασία παραγωγής σταματάει αναγκαστικά έως ότου ολοκληρωθούν οι προγραμματισμένοι έλεγχοι στην αρχικά παραχθείσα ποσότητα, διακοπή

αναγκαία μεν αλλά πάντα με μία μικρή πιθανότητα απορρυθμίσεως της διαδικασίας λόγω κυρίως των μηχανημάτων που μετέχουν . Η πιθανότητα αυτή είναι πολύ μικρή για να εξουδετερώσει το μεγάλο πλεονέκτημα που προσφέρει , δηλαδή την εξαρχής πιστοποίηση της παραγωγικής διαδικασίας .

Η συμπύεση που εφαρμόζεται στο στάδιο στο ημιέτοιμο αποτελεί μια πολύ κρίσιμη διεργασία με πολλές συνέπειες στο τελικό προϊόν στην περίπτωση που δεν εφαρμοστεί σωστά βάση πάντα των απαιτήσεων του Τεχνικού Φακέλου Προϊόντος. Έχει άμεση σχέση με πληθώρα ποιοτικών παραμέτρων όπως η γενική εμφάνιση , το βάρος το σχήμα κλπ.

Πίνακας 4.13 ΦΑΣΗ ΔΙΣΚΙΟΠΟΙΗΣΗΣ - ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
Α. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ	Β. ΦΥΣΙΚΟΙ	Γ. ΧΗΜΙΚΟΙ
ΚΙΝΔΥΝΟΣ (ΠΗΓΗ / ΑΙΤΙΑ)		
<ul style="list-style-type: none"> • Επιμόλυνση λόγω κακής απολύμανσης του εξοπλισμού και των μηχανών • Κακή υγιεινή του προσωπικού • Προβληματική λειτουργία του συστήματος ρύθμισης υγρασίας , θερμοκρασίας και αερισμού • Ακατάλληλη ενδυμασία 	<ul style="list-style-type: none"> • Παρουσία ξένων σωματιδίων λόγω ελλιπούς καθαρισμού του χώρου και των μηχανών • Ακατάλληλη ενδυμασία • Προβληματική λειτουργία του συστήματος ρύθμισης υγρασίας , θερμοκρασίας , αερισμού και πίεσης 	<ul style="list-style-type: none"> • Διασταυρούμενη επιμόλυνση • Λόγω ελλιπούς καθαρισμού των μηχανημάτων και του χώρου • Ακατάλληλη ενδυμασία • Προβληματική λειτουργία του συστήματος ρύθμισης υγρασίας , θερμοκρασίας και αερισμού
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ		
M/Y	M/Y	M/Y
ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ		
<ul style="list-style-type: none"> • χρήση αποστειρωμένου ρουχισμού –μασκών –γαντιών • απολύμανση του χώρου και συσκευών της δισκιοποίησης • κατάλληλες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας μέσω του συστήματος κλιματισμού • υγιές προσωπικό 	<ul style="list-style-type: none"> • χρήση καθαρών στολών • σωστή λειτουργία του συστήματος ελέγχου ατμοσφαιρικής πίεσης 	<ul style="list-style-type: none"> • χρήση καθαρού ρουχισμού • καθαρισμός του χώρου και των συσκευών που συμμετέχουν στην διαδικασία • σωστή λειτουργία του συστήματος ελέγχου ατμοσφαιρικής πίεσης

4.10.10 Ανάλυση κινδύνων στη φάση της επικάλυψης των δισκίων

Ως μελέτη περίπτωσης θα χρησιμοποιήσουμε την τεχνική επικάλυψης με υμένιο καθ' ότι είναι , όπως προαναφέρθηκε , ή πλέον χρησιμοποιούμενη στην σύγχρονη φαρμακευτική πρακτική. Στο παρακάτω πίνακα γίνεται ανάλυση των μικροβιολογικών , φυσικών και χημικών κινδύνων που είναι πιθανόν να προκύψουν κατά την διαδικασία επικάλυψης των δισκίων με υμένιο .

Πίνακας 4.14		
ΦΑΣΗ ΕΠΙΚΑΛΥΨΗΣ ΔΙΣΚΙΩΝ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
Α. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ	Β. ΦΥΣΙΚΟΙ	Γ. ΧΗΜΙΚΟΙ
ΚΙΝΔΥΝΟΣ (ΠΗΓΗ / ΑΙΤΙΑ)		
Επιμόλυνση λόγω κακής απολύμανσης του εξοπλισμού	Παρουσία ξένων σωματιδίων κατά την εισαγωγή των δισκίων στο τύμπανο	Κακός καθαρισμός της μηχανής και των υλικών που χρησιμοποιούνται
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ		
M/Y	X/Y	M/Y
ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ		
<ul style="list-style-type: none"> • χρήση αποστειρωμένου ρουχισμού –μασκών –γαντιών • απολύμανση του χώρου και των μηχανημάτων ψεκασμού • κατάλληλες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας μέσω του συστήματος κλιματισμού • υγιές προσωπικό 	<ul style="list-style-type: none"> • χρήση καθαρών στολών • σωστή λειτουργία του συστήματος ελέγχου ατμοσφαιρικής πίεσης 	<ul style="list-style-type: none"> • χρήση καθαρού ρουχισμού • καθαρισμός του χώρου και των συσκευών που συμμετέχουν στην διαδικασία με κατάλληλα καθαριστικά υλικά • σωστή λειτουργία του συστήματος ελέγχου ατμοσφαιρικής πίεσης

Η επικάλυψη των δισκίων από τη στιγμή που τα δισκία εισαχθούν στο τύμπανο, είναι ουσιαστικά μια κλειστή διαδικασία, δηλαδή κανένας άλλος παράγοντας πλην του μηχανής δεν μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητά της. Για το λόγο αυτό, η σωστή ρύθμιση της μηχανής, είναι ιδιαίτερα σημαντική. Έτσι κρίνεται απαραίτητο να αναφερθούν οι μεταβλητές εκείνες οι οποίες παίζουν ρόλο στην επιτυχία της επικάλυψης (πίνακας 4.15).

Πίνακας 4.15 Μηχανολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν την επιτυχία της επικάλυψης			
		Μεταβλητές Διαδικασίας Επικάλυψης	Επιπτώσεις στην Διαδικασία
Σημεία σχετικά με τις μεταβλητές	III. Διάλυμα Επικάλυψης	<ul style="list-style-type: none"> • Ρυθμός τροφοδοσίας του διαλύματος επικάλυψης • Πρότυπο ψεκασμού • Βαθμός διάσπασης του υγρού επικάλυψης σε σταγονίδια 	<ul style="list-style-type: none"> -Ομοιομορφία επικάλυψης των δισκίων -Επάρκεια επικάλυψης -Μείωση απόδοσης διαδικασίας -Απώλεια ψεκαστικού υλικού
	II. Αέρα Ξήρανσης	<ul style="list-style-type: none"> • Θερμοκρασία • Όγκος του δισκίου • Ρυθμός εισαγωγής του αέρα • Υγρασία • Ισορροπία παροχής -απαγωγής 	<ul style="list-style-type: none"> -Αποτελεσματικότητα ξήρανσης των δισκίων -Απώλεια διαλύτη στο περιβάλλον
	I. Τύμπανο	<ul style="list-style-type: none"> • Σχήμα του τυμπάνου • Υπαρξη ανακλαστήρες • Ταχύτητα περιστροφής του τυμπάνου • Ποσότητα δισκίων 	<ul style="list-style-type: none"> -Ομοιομορφία επικάλυψης των δισκίων -Τοπική υπερύγρανση -Προσκόλληση των δισκίων είτε μεταξύ τους είτε στα τοιχώματα -Τραχιά επιφάνεια δισκίων

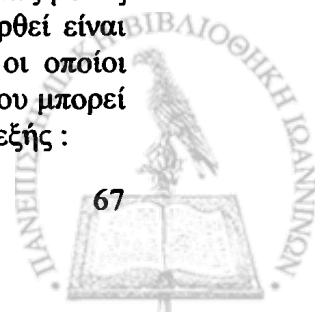
4.10.11 Ανάλυση κινδύνων στη φάση του γεμίσματος των εσωτερικών περιεκτών

Στη παρούσα φάση γίνεται η τοποθέτηση του δισκίου στους εσωτερικούς περιέκτες οι οποίοι όπως έχει ήδη αναφερθεί μπορεί να είναι τύπου blister ή τύπου φιαλιδίου. Έτσι εκτός από την ανάλυση κινδύνων φυσικής - χημικής και μικροβιολογικής προέλευσης που παρουσιάζονται στον πίνακα 4.16, υπάρχουν και οι κίνδυνοι να κάνουν με τις τεχνικές προδιαγραφές των εσωτερικών περιεκτών και των λοιπών υλικών συσκευασίας που έχουν ήδη αναφερθεί στο πίνακα 4.8. Επίσης σε αυτό το στάδιο γίνεται συνήθως και η επικόλληση της ετικέτας για τους περιέκτες τύπου φιαλιδίου και η τύπωση στοιχείων στους περιέκτες τύπου Blister.

Πίνακας 4.16 ΦΑΣΗ ΓΕΜΙΣΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΕΣΩΤΕΡΙΚΩΝ ΠΕΡΙΕΚΤΩΝ για ΔΙΣΚΙΑ		
ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
A. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ	B. ΦΥΣΙΚΟΙ	Γ. ΧΗΜΙΚΟΙ
ΚΙΝΔΥΝΟΣ (ΠΗΓΗ / ΑΙΤΙΑ)		
<ul style="list-style-type: none">• Επιμόλυνση από το προσωπικό που συμμετέχει στη διαδικασία• Ελλιπής αποστείρωση των μηχανημάτων που μετέχουν στην διαδικασία	<ul style="list-style-type: none">• Ελλιπής καθαρισμός των μηχανημάτων που μετέχουν στην διαδικασία και του χώρου• Ακατάλληλη ενδυμασία	<ul style="list-style-type: none">• Ελλιπής καθαρισμός των μηχανών και του χώρου• Διασταυρούμενη επιμόλυνση από το προσωπικό που συμμετέχει στη διαδικασία
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ		
Υ/Υ	Μ/Υ	Υ/Υ
ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ		
<ul style="list-style-type: none">• χρήση αποστειρωμένου ρουχισμού• χρήση αποστειρωμένων περιεκτών• καθαρισμός του χώρου, συσκευών και μηχανημάτων• κατάλληλες συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας• υγιές προσωπικό• σωστή λειτουργία του συστήματος ελέγχου ατμοσφαιρικής πίεσης του γεμιστηρίου	<ul style="list-style-type: none">• χρήση καθαρών στολών• καθαρισμός του χώρου, συσκευών και μηχανημάτων• συντήρηση σε τακτά χρονικά διαστήματα• σωστή λειτουργία του συστήματος ελέγχου ατμοσφαιρικής πίεσης του γεμιστηρίου	<ul style="list-style-type: none">• χρήση αποστειρωμένου ρουχισμού• καθαρισμός του χώρου και των συσκευών που συμμετέχουν στην διαδικασία γεμίσματος• σωστή λειτουργία του συστήματος ελέγχου ατμοσφαιρικής πίεσης του γεμιστηρίου

4.10.12 Ανάλυση κινδύνων στη φάση της τελικής συσκευασίας

Ακολουθεί την φάση του γεμίσματος των εσωτερικών περιεκτών. Είναι διαδικασία κατά την οποία το φάρμακο έχει πλέον βρεθεί σε ελεγχόμενο από την υγρασία και ατμόσφαιρα περιβάλλον και πλέον απομένει η τελική του συσκευασία που έχει να κάνει κυρίως με τις εμπορικές πλέον απαιτήσεις του. Η τελική συσκευασία όπως έχει ήδη αναφερθεί είναι κατά κύριο λόγο χάρτινη και στο στάδιο αυτό πραγματοποιούνται έλεγχοι οι οποίοι κρίνονται επίσης ως σημαντικοί για την υγεία του καταναλωτή. Οι αποκλίσεις που μπορεί να εμφανιστούν στη φάση αυτή και αφορούν τη παραγωγική διαδικασία είναι οι εξής :



- ❖ λανθασμένη ονομασία προϊόντος, στοιχείων (περιεκτικότητα σε δραστική, έκδοχα κλπ.)
- ❖ φθαρμένη συσκευασία και στοιχεία
- ❖ λανθασμένη παρτίδα προϊόντος
- ❖ ασαφής ή λανθασμένη ημερομηνίας λήξης / παραγωγής
- ❖ μη ύπαρξη απαιτούμενης γραφής Brail
- ❖ λανθασμένος κωδικός φαρμάκου
- ❖ προβληματική σήμανση ΕΟΦ (μη αναγνωρίσιμα στοιχεία από την ηλεκτρονική μηχανή ανάγνωσης barcode
- ❖ λανθασμένες οδηγίες χρήσης

Η ανάλυση των φυσικοχημικών και μικροβιολογικών κινδύνων στη φάση αυτή για τα φαρμακευτικά σκευάσματα υπό τη μορφή χαπιών δεν διαφοροποιείται από τις υπόλοιπες κατηγορίες , παρουσιάζεται δε στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 4.17 ΦΑΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ - ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ	
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΩΝ	
ΚΑΤΑΝΑΛΩΤΙΚΟΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ	
ΚΙΝΔΥΝΟΣ (ΠΗΓΗ / ΑΙΤΙΑ)	
<ul style="list-style-type: none"> ● υπερδοσολογία / ελλιπής δοσολογία λόγω λανθασμένης σήμανσης φαρμακευτικής ισχύος ● παρενέργειες από λανθασμένη ημερομηνίας λήξης ● παρενέργειες από λανθασμένες οδηγίες εφαρμογής του φαρμάκου 	
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	
	M/Y
ΠΡΟΔΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ	
<ul style="list-style-type: none"> ● εντατικοί περιοδικοί έλεγχοι κατά την σήμανση των περιεκτών ● εντατικοί περιοδικοί έλεγχοι κατά την συσκευασία των περιεκτών ● διασταύρωση στοιχείων που αφορούν την ημερομηνία λήξης του φαρμάκου 	

4.10 Ανάλυση κινδύνου στη φάση της αποθήκευσης των φαρμάκων

Στη φάση της αποθήκευσης των φαρμάκων οι κίνδυνοι που ελλοχεύουν είναι κοινοί για όλους τους τύπους φαρμακευτικών σκευασμάτων . Οι κίνδυνοι που υπάρχουν κατά την αποθήκευση των φαρμακευτικών προϊόντων είναι οι ίδιοι που υπάρχουν και στη φάση προσωρινής αποθήκευσης των πρώτων υλών και οι οποίοι περιγράφονται από τον πίνακα 4.7

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.18 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΩΝ ΣΤΙΣ ΜΕΤΑΦΟΡΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Αποτελεί το τελικό στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας κατά το οποίο το φάρμακο συσκευασμένο πλέον μεταφέρεται , πάντα σε ελεγχόμενες συνθήκες στους χώρους πώλησης του . Αποτελεί κοινή διαδικασία για όλους τους τύπους φαρμάκων . Διαφοροποίηση μπορεί να υπάρξει όσον αφορά τις ιδιαίτερες απαιτήσεις αποθήκευσης του εκάστοτε φαρμάκου (υγρασία , θερμοκρασίας κλπ) . Οι κίνδυνοι αυτοί αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 4.18 ΦΑΣΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ - ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΩΝ		
Α. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ	Β. ΦΥΣΙΚΟΙ	Γ. ΧΗΜΙΚΟΙ
ΚΙΝΔΥΝΟΣ (ΠΗΓΗ / ΑΙΤΙΑ)		
<ul style="list-style-type: none"> • Ενδογενείς παράγοντες (ευαισθησία α' ύλης) 	Κανένας εφόσον η συσκευασία είναι ακεραιή	<ul style="list-style-type: none"> • Ενδογενείς παράγοντες (ευαισθησία α' ύλης)
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ		
M/Y	O/O	M/Y
ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ		
<ul style="list-style-type: none"> • έλεγχος συνθηκών υγρασίας και θερμοκρασίας • αποφυγή διάρρηξης της συσκευασίας κατά την μεταφορά και φόρτωση του φαρμάκου 	<ul style="list-style-type: none"> • έλεγχος ακεραιότητας των συσκευασιών • σωστή τοποθέτηση των περιεκτών και ασφάλιση τους σε σταθερές θέσεις 	<ul style="list-style-type: none"> • έλεγχος ακεραιότητας των συσκευασιών • έλεγχος συνθηκών υγρασίας και θερμοκρασίας • αποφυγή διάρρηξης της συσκευασίας κατά την μεταφορά και φόρτωση του φαρμάκου

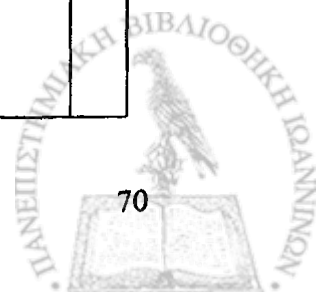
4.11 Συνολική ανάλυση κινδύνων - Καθορισμός Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι οι κίνδυνοι που εγκυμονούν από την εισαγωγή των ά υλών και των βοηθητικών υλικών είναι πολλοί και ποικίλης φύσεως .Όλοι παίζουν ρόλο στη παραγωγική διαδικασία αλλά έχουν διαφορετική βαρύτητα όσον αφορά τις επιπτώσεις τους στην ποιότητα του τελικού προϊόντος.

Στο πίνακα 4.19 παρουσιάζονται αναλυτικότερα το σύνολο κινδύνων που αφορούν τη διαδικασία παραγωγής φαρμακευτικών σκευασμάτων υπό τη μορφή δισκίων από τη στιγμή της εισαγωγής των ά υλών και υλικών έως τη στιγμή που θα γίνει μεταφορά του φαρμάκου στο τόπο πώλησης του . Γίνεται καθορισμός των σημείων ελέγχου (Control Points, CPs) και των κρίσιμων σημείων ελέγχου (Critical Control Points,CCPs) .

Τα φάρμακα είναι μια ειδική κατηγορία προϊόντων τα οποία απευθύνονται σε ιδιαίτερα ευπαθείς ομάδες ατόμων . Η ύπαρξη αποκλίσεων δεν αφορά μόνο τους φυσικοχημικούς και μικροβιολογικούς κινδύνους που μπορεί να υπάρχουν σε αυτό αλλά πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπ όψιν και ο ρόλος που επικαλείται να εκτελέσει σε κάθε περίπτωση . Έτσι υπάρχουν φαρμακευτικά σκευάσματα των οποίων η δράση είναι τόσο σημαντική που η παράληψη πρόσληψης τους να είναι πολύ επιβαρυντική για το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

ΣΤΑΔΙΟ	Πίνακας 4.19 ΚΙΝΔΥΝΟΙ ανά ΣΤΑΔΙΟ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΔΙΣΚΙΩΝ καθορισμός CPs και CCPs		
	ΦΥΣΙΚΟΣ	ΧΗΜΙΚΟΣ	ΜΙΚΡΟΒ/ΚΟ
ΠΑΡΑΛΑΒΗ Α ΥΛΩΝ και ΥΛΙΚΩΝ	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί των ΓΕΝΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ		
	<ul style="list-style-type: none"> • ανεπαρκής λειτουργία του συστήματος αερισμού, υγρασίας, θερμοκρασίας και πίεσης (CP) • ανεπαρκής λειτουργία του συστήματος αεροκουρτίνας (CP) • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση των χώρων παραλαβής (CP) • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση των παραληφθέντων περιεκτών (CP) • ακαταλληλότητα ενδυμασίας και τήρησης κανόνων υγιεινής του προσωπικού (CP) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓
ΠΑΡΑΛΑΒΗ Α ΥΛΩΝ και ΥΛΙΚΩΝ	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί της ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ		
	<ul style="list-style-type: none"> • αναντιστοιχία του δελτίου αποστολής - ποσότητες - αντικείμενα - κωδικοί προϊόντων με τις παραληφθείσες ά ύλες και υλικά (CP) • ακαταλληλότητα ή κακή κατάσταση περιεκτών των ά υλών και υλικών (CP) • ασάφεια ή ελλιπής ή λανθασμένη σήμανση των περιεκτών (όνομα - παρτίδα - παραγωγός - κωδικός προϊόντος) (CP) • αναντιστοιχίες στο πιστοποιητικό του εγκεκριμένου παραγωγού (μονογραφία -ημερομηνίες παραγωγής και λήξης) (CP) 		
ΠΡΟΣΩΡΙΝΗ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ Α ΥΛΩΝ και ΥΛΙΚΩΝ	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί των ΓΕΝΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ		
	<ul style="list-style-type: none"> • ανεπαρκής λειτουργία του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, πίεσης, θερμοκρασίας και αερισμού (CCP1) • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση των χώρων αποθήκευσης (CP) • ακαταλληλότητα ενδυμασίας και ελλιπής τήρηση κανόνων υγιεινής του προσωπικού (CP) • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση των παραληφθέντων περιεκτών (CP) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓
ΠΡΟΣΩΡΙΝΗ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ Α ΥΛΩΝ και ΥΛΙΚΩΝ	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί της ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ		
	<ul style="list-style-type: none"> • φθορά των περιεκτών ά υλών και υλικών συσκευασίας κατά τη μεταφορά (CP) • ελλιπής ή φθαρμένη σήμανση περιεκτών με την κάρτα « υπό αναμονή ελέγχου » (CP) • μη τήρηση των ειδικών απαιτήσεων αποθήκευσης των ά υλών και υλικών συσκευασίας (CCP2) 		
ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ Α ΥΛΩΝ και ΥΛΙΚΩΝ	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί των ΓΕΝΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ		
	<ul style="list-style-type: none"> • ανεπαρκής λειτουργία του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, θερμοκρασίας, πίεσεως και αερισμού (CCP3) • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση των σκευών δειγματοληψίας και περιεκτών αποθήκευσης των δειγμάτων (CCP4) • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση του χώρου δειγματοληψίας (CCP5) • ακαταλληλότητα ενδυμασίας και ελλιπής τήρηση κανόνων υγιεινής του προσωπικού (CCP6) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓
ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ Α ΥΛΩΝ και ΥΛΙΚΩΝ	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί της ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ		
	<ul style="list-style-type: none"> • κακή κατάσταση της εσωτερικής συσκευασίας αποθήκευσης της ά ύλης και των υλικών (CP) • διαπίστωση στοιχείων που φανερώνουν απόκλιση από τις ποιοτικές προδιαγραφές - πχ υπαρκτή υγρασίας, συσσωματωμάτων, μεταχρωματισμών, ξένων υλών κλπ (CP) • αποτυχία λήψης αντιπροσωπευτικών δειγμάτων ά ύλης (CCP7) • μη τήρηση των ειδικών απαιτήσεων αποθήκευσης των δειγμάτων των ά υλών και των αρχικών περιεκτών (CCP8) 		
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ Α ΥΛΩΝ και ΥΛΙΚΩΝ	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί των ΓΕΝΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ		
	<ul style="list-style-type: none"> • προβληματική λειτουργία των μηχανημάτων αναλύσεων(CP) • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση των σκευών και μηχανημάτων (CCP9) • χρήση ακατάλληλων αντιδραστηρίων (CP) • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση των χώρων (CP) • ανεπαρκής λειτουργία συστήματος αερισμού, θερμοκρασίας, υγρασίας (CP) 	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓



ΑΠΟΘΗΚΗ ΚΑΤΑΛΛΗΛΩΝ Α ΥΛΩΝ και ΥΛΙΚΩΝ	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί της ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ					
	<ul style="list-style-type: none"> • μη αποτελεσματικός μικροβιολογικός έλεγχος των α' υλών και υλικών συσκευασίας (CCP10) • αποκλίσεις στα χημικά χαρακτηριστικά της α' ύλης (CCP11) • ελλιπής έλεγχος στοιχείων της α' ύλης όπως όνομα, παρτίδα, πιστοποιητικό παραγωγού (CP) 					
ΖΥΓΙΣΤΗΡΙΟ	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί των Γενικών Διαδικασιών					
	<ul style="list-style-type: none"> • ανεπαρκής λειτουργία του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, πίεσης αερισμού και θερμοκρασίας (CCP12) • ανεπαρκής λειτουργία του συστήματος αεροκουρτίνας (CP) • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση των χώρων αποθήκευσης (CP) • ακατάλληλότητα ενδυμασία και ελλιπής τήρηση κανόνων υγιεινής του προσωπικού (CP) 	√	√	√		
	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί της ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ					
<ul style="list-style-type: none"> • κακή κατάσταση των περιεκτών α' υλών και υλικών συσκευασίας (CP) • ελλιπής ή φθαρμένη σήμανση περιεκτών με την κάρτα « υπό αναμονή ελέγχου » (CP) • μη τήρηση των ειδικών απαιτήσεων αποθήκευσης των α' υλών και υλικών (CCP13) 						
ΖΥΓΙΣΤΗΡΙΟ	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί των Γενικών Διαδικασιών					
	<ul style="list-style-type: none"> • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση του χώρου του ζυγιστηρίου (CCP14) • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση των υλικών και των ζυγών (CCP15) • χρήση ακατάλληλων υλικών καθαρισμού (CCP16) • ακατάλληλη ενδυμασία του προσωπικού και ελλιπείς κανόνες υγιεινής του προσωπικού (CCP17) • αποκλίσεις μηχανών ζύγισης (CCP18) • ανεπαρκής λειτουργία του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, θερμοκρασίας, αερισμού και ατμοσφαιρικής πίεσης (CCP19) 	√	√	√		
	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί της ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ					
<ul style="list-style-type: none"> • χρήση ακατάλληλης α' ύλης (CCP20) • εσφαλμένες ποσότητες δραστικής ουσίας και εκδόχων (CCP21) • κακοί χειρισμοί κατά την αποθήκευση των ζυγισμένων δειγμάτων (CCP22) 				√	√	√

ΣΤΑΔΙΟ	(Συνέχεια Πίνακα 4.19) ΚΙΝΔΥΝΟΙ ανά ΣΤΑΔΙΟ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΔΙΣΚΙΩΝ καθορισμός CPs και CCPs	ΦΥΣΙΚΟΣ	ΧΗΜΙΚΟΣ	ΜΙΚΡΟΒ/ΚΟΣ
ΑΝΑΜΙΚΤΗΡΙΟ (ημιετοίμο προϊόν)	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί των ΓΕΝΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ			
	<ul style="list-style-type: none"> • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση του χώρου ανάμιξης (CCP23) • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση των σκευών και των ζυμωτηρίων (CCP24) • χρήση ακατάλληλων υλικών καθαρισμού (CCP25) • ακατάλληλη ενδυμασία και ελλιπείς κανόνες υγιεινής του προσωπικού (CCP26) • ελλιπής συντήρηση –κακή λειτουργία των πλανητικών αναμικτήρων (CP) • προβληματική λειτουργία του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, θερμοκρασίας, αερισμού και ατμοσφαιρικής πίεσης του αναμικτηρίου (CCP27) 	✓	✓	✓
	<ul style="list-style-type: none"> • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση των σκευών και των ζυμωτηρίων (CCP24) • χρήση ακατάλληλων υλικών καθαρισμού (CCP25) • ακατάλληλη ενδυμασία και ελλιπείς κανόνες υγιεινής του προσωπικού (CCP26) • ελλιπής συντήρηση –κακή λειτουργία των πλανητικών αναμικτήρων (CP) • προβληματική λειτουργία του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, θερμοκρασίας, αερισμού και ατμοσφαιρικής πίεσης του αναμικτηρίου (CCP27) 	✓	✓	✓
ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΡΙΟ (δισκοποίηση)	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί της ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ			
	<ul style="list-style-type: none"> • αποκλίσεις στον ποσοτικό προσδιορισμό δραστικής -προσμίξεις (CCP28) • ελλιπής ομογενοποίηση του μίγματος (CP) • μη τήρηση διαδικασία ανάμιξης μεταξύ των κάθε νέων προσθηκών όπως χρόνοι ανάμιξης, σειρά προσθήκης ά υλών (CCP29) • υγρασία ημιετοίμου μίγματος (CP) • μικροβιολογικός φορτίο του ημιετοίμου μίγματος (CP) 	✓	✓	✓
	<ul style="list-style-type: none"> • αποκλίσεις στον ποσοτικό προσδιορισμό δραστικής -προσμίξεις (CCP28) • ελλιπής ομογενοποίηση του μίγματος (CP) • μη τήρηση διαδικασία ανάμιξης μεταξύ των κάθε νέων προσθηκών όπως χρόνοι ανάμιξης, σειρά προσθήκης ά υλών (CCP29) • υγρασία ημιετοίμου μίγματος (CP) • μικροβιολογικός φορτίο του ημιετοίμου μίγματος (CP) 	✓	✓	✓
ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΡΙΟ (δισκοποίηση)	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί των ΓΕΝΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ			
	<ul style="list-style-type: none"> • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση του χώρου δισκοποίησης (CCP30) • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση των σκευών και των μηχανημάτων του παρασκευαστηρίου (CCP31) • ελλιπής συντήρηση των μηχανών κοκκοποίησης, ξήρανσης, κατάρτησης, ανάμιξης και δισκοποίησης (CCP32) • χρήση ακατάλληλων υλικών καθαρισμού (CCP33) • ακατάλληλη ενδυμασία και ελλιπείς κανόνες υγιεινής του προσωπικού (CCP34) • ανεπαρκής λειτουργία του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, θερμοκρασίας, αερισμού και ατμοσφαιρικής πίεσης του αναμικτηρίου (CCP35) 	✓	✓	✓
	<ul style="list-style-type: none"> • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση του χώρου δισκοποίησης (CCP30) • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση των σκευών και των μηχανημάτων του παρασκευαστηρίου (CCP31) • ελλιπής συντήρηση των μηχανών κοκκοποίησης, ξήρανσης, κατάρτησης, ανάμιξης και δισκοποίησης (CCP32) • χρήση ακατάλληλων υλικών καθαρισμού (CCP33) • ακατάλληλη ενδυμασία και ελλιπείς κανόνες υγιεινής του προσωπικού (CCP34) • ανεπαρκής λειτουργία του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, θερμοκρασίας, αερισμού και ατμοσφαιρικής πίεσης του αναμικτηρίου (CCP35) 	✓	✓	✓
ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΡΙΟ (δισκοποίηση)	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί της ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ			
	<p>Ποιοτικά χαρακτηριστικά των δισκίων : (CCP36)</p> <ul style="list-style-type: none"> -κακή εμφάνιση των δισκίων - αποκλίσεις στο βάρος των δισκίων - αποκλίσεις στην ευθρυπτότητα - ανομοιομορφία δόσης /μάζας/ περιεχομένου - αποκλίσεις στην αποσάθρωση - αποκλίσεις στη διαλυτοποίηση - περιεκτικότητα σε υγρασία 			

ΧΩΡΟΣ	(Συνέχεια Πίνακα 4.19) ΚΙΝΔΥΝΟΙ ανά ΣΤΑΔΙΟ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΔΙΣΚΙΩΝ καθορισμός CPs και CCPs	ΦΥΣΙΚΟΣ	ΧΗΜΙΚΟΣ	ΜΙΚΡΟΒ/ΚΟΣ
	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί των ΓΕΝΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ			
ΕΠΙΚΑΛΥΨΗ	<ul style="list-style-type: none"> • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση του χώρου της επικάλυψης (CCP37) • ελλιπής καθαριότητα και απολύμανση των σκευών και του τυμπάνου (CCP38) • χρήση ακατάλληλων υλικών καθαρισμού (CCP39) • ακατάλληλη ενδυμασία και ελλείψεις κανόνες υγιεινής προσωπικού (CCP40) • ανεπαρκής λειτουργία του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, θερμοκρασίας, αερισμού και ατμοσφαιρικής πίεσης (CCP41) • ελλιπής συντήρηση και ρύθμιση των τυμπάνων (CCP42) 	√	√	√
	<p>ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί της ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ</p> <p>Ποιοτικά χαρακτηριστικά των δισκίων επικάλυψης : (CCP43)</p> <ul style="list-style-type: none"> -κακή εμφάνιση των δισκίων -αποκλίσεις στο βάρος των δισκίων -αποκλίσεις στην ευθρυπτότητα -ανομοιομορφία δόσης /μάζας/περιεχομένου -αποκλίσεις στην αποσάθρωση -αποκλίσεις στη διαλυτοποίηση -αυξημένη περιεκτικότητα σε υγρασία 			
ΓΕΜΙΣΜΑ ΕΣΩΤΕΡΙΚΩΝ ΠΕΡΙΕΚΤΩΝ (Φιαλίδιο ή blister)	<p>ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί των ΓΕΝΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ</p> <ul style="list-style-type: none"> • ελλιπής καθαρισμός και απολύμανση του χώρου γεμίσματος (CCP44) • ελλιπής καθαρισμός και απολύμανση των σκευών και των μηχανημάτων (CCP45) • χρήση ακατάλληλων υλικών καθαρισμού (CCP46) • ακατάλληλη ενδυμασία και ελλείψεις κανόνες υγιεινής του προσωπικού (CCP47) • ανεπαρκής λειτουργία του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, θερμοκρασίας, αερισμού και ατμοσφαιρικής πίεσης (CCP48) • ελλιπής συντήρηση και ρύθμιση των μηχανών γεμίσματος (CP) 	√	√	√
	<p>ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί της ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ</p> <ul style="list-style-type: none"> • λανθασμένα ή ασαφή στοιχεία (παρτίδα, φαρμακευτική ισχύς, ημερομηνία παραγωγής / λήξης κλπ) (CCP49) • αποκλίσεις στο μικροβιολογικό φορτίο (CP) • αποκλίσεις στον αριθμό των χαπιών (CCP50) • ελλιπής στεγανότητα (CCP51) 	√	√	√
ΕΤΙΚΕΤΑ	<p>ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί της ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ</p> <p>Λανθασμένα ή ασαφή στοιχεία όσον αφορά:</p> <ul style="list-style-type: none"> • τον αριθμό παρτίδας (CP) • τη φαρμακευτική ισχύς (CCP52) • την ημερομηνία παραγωγής / λήξης (CP)/(CCP53) 			

ΧΩΡΟΣ	(Συνέχεια Πίνακα 4.19) ΚΙΝΔΥΝΟΙ ανά ΣΤΑΔΙΟ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΔΙΣΚΙΩΝ καθορισμός CPs και CCPs
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί της ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ <ul style="list-style-type: none"> • κακή εμφάνιση της συσκευασίας (CP) • λανθασμένες οδηγίες χρήσης (CCP54) • προβληματική σήμανση ΕΟΦ (CCP55) • λανθασμένα ή ασαφή στοιχεία (παρτίδα, φαρμακευτική ισχύς, ημερομηνίες παραγωγής /λήξης) (CCP56) • απουσία γραφής Brail (όταν απαιτείται)(CCP57)
ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί της ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ <ul style="list-style-type: none"> • ανεπαρκής λειτουργία του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, θερμοκρασίας, αερισμού (CCP58) • ανεπαρκής λειτουργία συστήματος ελέγχου παρασίτων και τρωκτικών (Δολωματικοί σταθμοί) (CP) • ελλιπής συντήρηση των εγκαταστάσεων για την ύπαρξη φθορών (πχ. διαρροές στην στέγη) (CP) • ελλιπής καθαρισμός και απολύμανση του χώρου (CP) • χρήση ακατάλληλης ενδυμασίας και ελλιπής τήρηση κανόνων υγιεινής (CP)
ΜΕΤΑΦΟΡΑ	ΚΙΝΔΥΝΟΙ επί της ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ <ul style="list-style-type: none"> • ανεπαρκής λειτουργία του συστήματος κλιματισμού του χώρου αποθήκευσης των φαρμάκων κατά την μεταφορά (CCP59) • ελλιπής καθαρισμός και απολύμανση των μεταφορικών μέσων (CP) • χρήση ακατάλληλης ενδυμασίας και ελλιπής τήρηση κανόνων υγιεινής (CP)

4.12 Προληπτικά μέτρα στα Κρίσιμα Σημεία Ελέγχου τεχνικής φύσεως

Τα προληπτικά μέτρα που αφορούν τα κρίσιμα σημεία ελέγχου Φυσικοχημικών και μικροβιολογικών κινδύνων έχουν αναφερθεί στις προηγούμενες αντίστοιχες αναλύσεις κινδύνων της κάθε παραγωγικής φάσης.

Δεν έγινε όμως και το ίδιο και για τους τεχνικής φύσεως κινδύνους που αναφέρθηκαν στη συνέχεια. Τους κινδύνους εκείνους δηλαδή που αφορούν τη παραγωγική διαδικασία και τις τεχνικές παραμέτρους των παραγόμενων δισκίων.

Προληπτικά μέτρα στα σημεία αυτά είναι κυρίως :

- ❖ Όσον αφορά τις ποιοτικές παραμέτρους όπως αυτές που αναφέρονται στον πίνακα 4.28, η επαλήθευση των ρυθμίσεων των μηχανημάτων κοκκοποίησης, δισκιοποίησης και επικάλυψης και η διασταύρωση των αποτελεσμάτων που ελήφθησαν κατά των έλεγχο πιέσεων, βάρους, διαλυτοποίησης κλπ
- ❖ Όσον αφορά τα στοιχεία, τους εσωτερικούς περιέκτες, τις ετικέτες, τις οδηγίες και το λοιπό βοηθητικό υλικό, η διασταύρωση των προδιαγραφών από συγκεκριμένα άτομα στα πλαίσια του In Process Control πλην αυτών του παραγωγικού τμήματος κρίνεται επιβεβλημένη και αποδοτική διαδικασία προληπτικού ελέγχου. Αναλυτικότερα τα προληπτικά μέτρα παρουσιάζονται στους πίνακες 5 έως 10 του παραρτήματος.

4.13 Καθορισμός των κρίσιμων ορίων στα Κρίσιμα Σημεία Ελέγχου

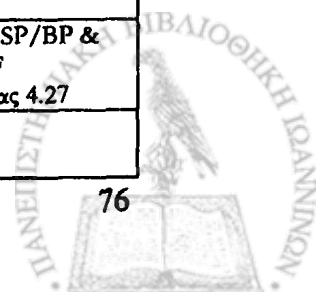
Ο καθορισμός των κρίσιμων ορίων στα κρίσιμα σημεία είναι το επόμενο βήμα στην κατασκευή ενός συστήματος HACCP. Στον πίνακα 4.20 παρουσιάζονται τα κρίσιμα σημεία των φυσικών, χημικών, μικροβιολογικών και παραγωγικών αποκλίσεων καθώς και οι αντίστοιχες παραπομπές σε διεθνή νομοθεσία και κανονισμούς. Όσον αφορά τα κρίσιμα σημεία ελέγχου παρατηρούμε ότι πολλά από αυτά είναι επαναλαμβανόμενα λόγω των ιδιαιτέρων χειρισμών που πραγματοποιούνται κατά την παραγωγική διαδικασία. Στο πίνακα που ακολουθεί αναφέρονται κανονισμοί βάση της οποίας έχουν καθορισθεί τα όρια για τις ά ύλες οι οποίοι είναι για τη χώρα μας η Ευρωπαϊκή (ΕΡ), η Βρετανική (ΒΡ), και η Αμερικάνικη Φαρμακοποιία (USP) καθώς και ο φάκελος δεδομένων δραστηκής ουσίας (ΑΣΜΦ). Όσον αφορά το τελικό προϊόν οι προδιαγραφές ορίζονται είτε από τη ΒΡ είτε από το Τεχνικό Φάκελο του Προϊόντος (ΡΤD).

Όσον αφορά τους καταναλωτικούς κινδύνους, αυτοί αποτελούν μία μετρήσιμη ομάδα κινδύνων που υπάγονται στους χημικούς κινδύνους, με την έννοια ότι οποιαδήποτε διαφοροποίηση του φαρμακευτικού σκευάσματος από τις αναγραφόμενες στο ΡΤD έχει ως συνέπεια την πρόσληψη χημικών ουσιών ακατάλληλων για τον σκοπό τον οποίον παρασκευάστηκαν και συνεπώς χωρίς το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Σε περιπτώσεις δε σοβαρών παθήσεων δεν απαιτείται μόνο το φάρμακο να είναι κατάλληλο για την πάθηση που προορίζεται αλλά να έχει και την ανάλογη με την αναγραφόμενη δραστηκότητα. Έτσι στα πλαίσια της συνεχιζόμενης διαδικασίας ελέγχου των φαρμακευτικών σκευασμάτων καθ' όλη τη διάρκεια ζωής τους, υπάρχουν και οι λεγόμενοι έλεγχοι σταθερότητας. Ο έλεγχος δηλαδή του φαρμάκου σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα σε συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας ανάλογες των οδηγιών αποθήκευσης τους αλλά και ευρύτερων με σκοπό τον έλεγχο της δραστηκότητας και συνεπώς της θεραπευτικής ικανότητας του στο πέρασμα του χρόνου.

Τα όρια που παραθέτονται παρακάτω είναι τα γενικά προαπαιτούμενα από τη νομοθεσία, αλλά εξατομικεύοντας τη κάθε περίπτωση φαρμάκου θα μπορούσαν να υιοθετηθούν στενότερα όρια βάση του ΡΤD.



ΣΤΑΔΙΟ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ / ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΗ ΧΩΡΩΝ Βάσει ΚΑΘΑΡΟΤΗΤΑΣ	Πίνακας 4.20 ΚΡΙΣΙΜΑ ΣΗΜΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ και ΚΡΙΣΙΜΑ ΟΡΙΑ						
	ΟΡΙΑ ανά ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ						
	ΚΡΙΣΙΜΟ ΣΗΜΕΙΟ ΕΛΕΓΧΟΥ	ΦΥΣΙΚΟΣ	Όρια όπως τα ορίζει η αντιστοιχη Διεθνής Νομοθεσία και Πρότυπα	ΧΗΜΙΚΟΣ	Όρια όπως τα ορίζει η αντιστοιχη Διεθνής Νομοθεσία και Πρότυπα	ΜΙΚΡΟΒ /ΚΟΣ	Όρια όπως τα ορίζει η αντιστοιχη Διεθνής Νομοθεσία και Πρότυπα
ΠΡΟΣΩΡΙΝΗ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ (Αδειοβάθμησης)	CCP 1			√	-Σχετική υγρασία <60% -Θερμοκρασίες 15-25°C -προδιαγραφές EP/BP/USP/ASMF	√	-Σχετική υγρασία <60% -Θερμοκρασίες 15-25°C -προδιαγραφές EP/BP/USP/ASMF -Πίνακας 4.27
	CCP 2			√	EP/USP/BP/ASMF & προδιαγραφές παραγωγού	√	EP/USP/BP/ASMF & προδιαγραφές παραγωγού Πίνακας 4.27
ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ (Βεθμίδα C)	CCP 3	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22 & 4.24	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23 & 4.24 & 4.27 -Σχετική υγρασία <60% -Θερμοκρασίες 15-25°C
	CCP 4	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	Απουσία χημικών παραγόντων	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23 & 4.25
	CCP 5	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	Απουσία χημικών παραγόντων	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23 & 4.27
	CCP 6	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	Απουσία χημικών παραγόντων	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23 & 4.24 & 4.27
	CCP 7			√	EP/USP/BP/ASMF & GMPs	√	EP/USP/BP/ASMF & GMPs
	CCP 8			√	EP/USP/BP/ASMF & προδιαγραφές παραγωγού	√	EP/USP/BP/ASMF & προδιαγραφές παραγωγού
	CCP 9		ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22 & 4.24	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.24
ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (Βεθμίδα D)	CCP 10					√	EP/USP/BP & ASMF Πίνακας 4.27
	CCP 11			√	EP/USP/BP & ASMF		



ΑΠΟΘΗΚΗ (Αδιαβόητος)	CCP 12			√	-Σχετική υγρασία <60% -Θερμοκρασίες 15-25°C -προδιαγραφές EP/BP/USP/ASMF	√	-Σχετική υγρασία <60% -Θερμοκρασίες 15-25°C -προδιαγραφές EP/BP/USP/ASMF – πίνακας 4.27
	CCP 13			√	-Σχετική υγρασία <60% -Θερμοκρασίες 15-25°C -προδιαγραφές EP/BP/USP/ASMF	√	-Σχετική υγρασία <60% -Θερμοκρασίες 15-25°C -προδιαγραφές EP/BP/USP/ASMF
ΖΥΓΙΣΤΗΡΙΟ (Βαθμίδα C)	CCP 14	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22 & 4.24	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23 & 4.24 & 4.27
	CCP 15	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22 & 4.24	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23 & 4.24
	CCP 16			√	Απουσία χημικών παραγόντων		
	CCP 17	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.20	√	Απουσία χημικών παραγόντων	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22 & 4.23 & 4.24 & 4.27
	CCP 18			√	Τα εγκεκριμένα ανώτατα όρια αποκλίσεων του ζυγού		
	CCP 19	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22 & 4.24	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23 & 4.24
	CCP 20			√	Παραγωγικός κίνδυνος – προδιαγραφές ASMF/PTD	√	Παραγωγικός κίνδυνος – προδιαγραφές ASMF
	CCP 21			√	Παραγωγικός κίνδυνος – προδιαγραφές ASMF/PTD		
	CCP 22					√	-προδιαγραφές EP/BP/USP/ASMF
ΑΝΑΜΕΙΚΤΗΡΙΟ (Βαθμίδα D)	CCP 23	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	Απουσία χημικών παραγόντων	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23
	CCP 24	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	Απουσία χημικών παραγόντων	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23
	CCP 25			√	Απουσία χημικών παραγόντων		



	CCP 26	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	Απουσία χημικών παραγόντων	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23 & 4.24
	CCP 27	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22 & 4.24	√	-Σχετική υγρασία<60% -Θερμοκρασίες 15-25°C ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23 & 4.24&4.25&4.26 &4.27
	CCP 28			√	Παραγωγικός κίνδυνος- προδιαγραφές PTD		
	CCP 29			√	Παραγωγικός κίνδυνος - προδιαγραφές PTD		
ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΡΙΟ (Βαθμίδα D)	CCP 30	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	Απουσία χημικών παραγόντων	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23
	CCP 31	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	Απουσία χημικών παραγόντων	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23
	CCP 32	√	Απουσία ξένων σωματιδίων	√	Παραγωγικός κίνδυνος - προδιαγραφές PTD		
	CCP 33			√	Απουσία χημικών παραγόντων		
	CCP 34	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	Απουσία χημικών παραγόντων	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23 & 4.24
	CCP 35	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22 & 4.24	√	-Σχετική υγρασία<60% -Θερμοκρασίες 15-25°C ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23 & 4.24&4.25&4.26 &4.27
ΕΠΙΚΑΛΥΨΗ (Βαθμίδα D)	CCP 36			√	Καθορίζονται από τη BP & PTD Πίνακας 4.28		
	CCP 37	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	Απουσία χημικών παραγόντων	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22
	CCP 38	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	Απουσία χημικών παραγόντων	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23
	CCP 39			√	Απουσία χημικών παραγόντων		

	CCP 40	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	Απουσία χημικών παραγόντων	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23 & 4.24
	CCP 41	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22 & 4.24	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23 & 4.24 &4.25&4.26
	CCP 42			√	Παραγωγικός κίνδυνος - προδιαγραφές PTD		
	CCP 43			√	Καθορίζονται από τη BP & PTD Πίνακας 4.28		
ΓΕΜΙΣΜΑ ΕΣΩΤΕΡΙΚΩΝ ΠΕΡΙΕΚΤΩΝ (Βαθμίδα D)	CCP 44	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	Απουσία χημικών παραγόντων	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23
	CCP 45	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	Απουσία χημικών παραγόντων	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23
	CCP 46			√	Απουσία χημικών παραγόντων		
	CCP 47	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	Απουσία χημικών παραγόντων	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23 & 4.24
	CCP 48	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22	√	ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.22 & 4.24	√	-Σχετική υγρασία<60% -Θερμοκρασίες 15-25°C ISO 14644 GMP Annex 1 Πίνακας 4.23 & 4.24 &4.25&4.26
	CCP 49			√	Καταναλωτικός κίνδυνος- καθορίζονται από το PTD		
	CCP 50			√	Καταναλωτικός Κίνδυνος- καθορίζονται βάση PTD		
	CCP 51			√	Καθορίζονται βάση του PTD	√	Βάση του PTD
	CCP 52			√	Καταναλωτικός κίνδυνος- καθορίζονται από το PTD		
ΕΤΙΚΕΤΑ (Βαθμίδα D)				√	Καταναλωτικός κίνδυνος- καθορίζονται από το PTD		

ΤΕΛΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (Βαθμίδα D)	CCP 53		√	Καταναλωτικός κίνδυνος- μη καθορισμένα όρια	
	CCP 54		√	Τεχνικός κίνδυνος-μη καθορισμένα όρια	
	CCP 55		√	Εμπορικός κίνδυνος- καθορισμένα όρια βάση του ΡΤD	
	CCP 56		√	Εμπορικός- Καταναλωτικός κίνδυνος	
ΑΠΟΘΗΚΗ (Αδιαβρόητος)	CCP 57		√	-Σχετική υγρασία<60% -Θερμοκρασίες 15-25°C -προδιαγραφές ΡΤD	√ -Σχετική υγρασία<60% -Θερμοκρασίες 15-25°C -προδιαγραφές ΡΤD
ΜΕΤΑΦΟΡΑ (Αδιαβρόητος)	CCP 58		√	-Σχετική υγρασία<60% -Θερμοκρασίες 15-25°C -προδιαγραφές ΕΡ/ΒΡ/ΥΣΡ/ΡΤD	√ -Σχετική υγρασία<60% -Θερμοκρασίες 15-25°C -προδιαγραφές ΕΡ/ΒΡ/ΥΣΡ/ΡΤD

Στη προσπάθεια να γίνουν αντιληπτά τα κρίσιμα όρια στα κρίσιμα σημεία ελέγχου του παραπάνω πίνακα , θα πρέπει να γίνει και μια αναφορά στους χώρους παραγωγής και την διαβάθμιση τους ανάλογα με την καθαρότητα που θα πρέπει να παρουσιάζουν κατά την παραγωγική διαδικασία. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει την διαβάθμιση αυτή βάση των Ευρωπαϊκών Καλών Παραγωγικών Πρακτικών .

Πίνακας 4.21 ΧΩΡΟΙ ΕΡΓΟΣΤΑΣΙΟΥ και ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΗ ΚΑΘΑΡΟΤΗΤΑΣ κατά EU GMPs Annex -1			
α/α	ΧΩΡΟΣ	ΒΑΘΜΙΑ ΧΩΡΟΥ	
1.	Χώρος παραλαβής	Αδιαβάθμητος	
2.	Καραντίνας	Αδιαβάθμητος	
3.	Δειγματοληψίας	C	
4.	Εργαστηρίου	D	
5.	Αποθήκευσης ά υλών & υλικών	Αδιαβάθμητος	
6.	Ζυγιστηρίου	ΧΩΡΟΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ	C
7.	Ζυμωτηρίου		D
8.	Ταχυξηραντηρίου		D
9.	Αλεστηρίου- Κοσκινίσματος		D
10.	Δισκιοποίησης		D
11.	Επικάλυψης		D
12.	Εσωτερικής συσκευασίας		D
13.	Εξωτερικής συσκευασίας		D
14.	Διάδρομοι χώρων παραγωγής		D
15.	Αποθήκης		Αδιαβάθμητος

Κάποιοι από τους παραπάνω χώρους είναι αδιαβάθμητοι όσον αφορά τον καθαρότητά τους. Αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι οι χώροι αυτοί δεν είναι ελεγχόμενοι ή ότι μέτρα για την καθαριότητα τους δεν λαμβάνονται . Οι χώροι αυτοί παρότι αδιαβάθμητοι πρέπει να πληρούν ορισμένα όρια όσον αφορά την θερμοκρασία και την υγρασία – όρια ίδια με των διαβαθμισμένων εγκαταστάσεων. Έτσι οι θερμοκρασίες στους χώρους της παραγωγής θα πρέπει να κυμαίνονται μεταξύ 15 έως 25 °C ενώ η σχετική υγρασία δεν θα πρέπει να ξεπερνάει το 60%. Υπάρχουν πάντα βέβαια και ειδικές απαιτήσεις υγρασίας και θερμοκρασίας για ορισμένες ά ύλες οι οποίες καθορίζονται από το ASMF και τις ισχύουσες φαρμακοποιίες . Όσον αφορά τη διαφορά πίεσης μεταξύ χώρων διαφορετικής βαθμίδας καθαρότητας , αυτή θα πρέπει να είναι στους 15Pa έτσι ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος διασταυρούμενης επιμόλυνσης . Η θετική διαφορά πίεσης που εφαρμόζεται στους καθαρότερους χώρους παραγωγής σε σχέση με τους χαμηλότερης βαθμίδας γειτνιάζοντες μπορεί να κυμαίνεται και μεταξύ 5 και 15 . Σε τέτοιες περιπτώσεις θα ήταν σκόπιμο να εφαρμόζεται κάποιος “σιωπηλός συναγερμός” όταν η διαφορά πίεσης πλησιάζει κάποια εγκεκριμένα χαμηλά όρια με στόχο την πρόληψη απώλειας θετικής πίεσεως στους καθαρούς χώρους και τη πιθανότητα διασταυρούμενης επιμόλυνσης .

Πίνακας 4.22 Μέγιστος επιτρεπτός αριθμός μικροσωματιδίων ανά m ³ (EU GMP, Annex 1)				
Βαθμίδα καθαρότητας χώρου	Σε παύση ²		Σε λειτουργία ³	
	0.5μm	5.0 μm	0.5μm	5.0 μm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Δεν καθορίζεται	Δεν καθορίζεται

Πίνακας 4.23 Προτεινόμενα όρια για μικροβιολογική επιμόλυνση (Σε λειτουργία) ²				
Βαθμίδα καθαρότητας χώρου	Δείγμα αέρα (cfu/m ³)	Σε μικροβιολογικά τριβλία (διαμέτρου 90mm) cfu/4 ώρες	Σε πλάκες επαφής (διαμέτρου 55mm) cfu/ πλάκα	Σε αποτυπώματα γαντιού cfu/ γάντι ⁴
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Πίνακας 4.24 Παράμετροι σχετικοί με τον αερισμό ⁵ ανά βαθμίδα καθαρότητας χώρου			
Βαθμίδα καθαρότητας χώρου	Μέση ταχύτητα αέρα (m/sec)	Ρυθμός ανανέωσης αέρα (φορές/ώρα)	Ποσοστό κάλυψης της οροφής με φίλτρα HEPA ⁶ (%)
D	0.005 - 0.041	5 - 48	5 - 15
C	0.051 - 0.076	60 - 90	15 - 20

Κάποιοι από τους κινδύνους που παρουσιάστηκαν στο πίνακα 4.20 δεν υπάγονται άμεσα στους φυσικούς, χημικούς και μικροβιολογικούς κινδύνους αλλά εμμέσως επηρεάζουν την ποιότητα του φαρμάκου με διάφορους τρόπους. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την λειτουργικότητα του δισκίου και συνεπώς το προσδοκώμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα αναφέρονται στον πίνακα 4.28.

² Κατάσταση κατά την οποία τα μηχανήματα λειτουργούν κανονικά χωρίς όμως τη παρουσία του ανάλογου προσωπικού

³ Κατάσταση κατά την οποία τα μηχανήματα λειτουργούν κανονικά με την παρουσία του αντίστοιχου προσωπικού

⁴ αναφέρεται σε μέσες τιμές

⁵ Για χώρους με βαθμίδα C και D ή ροή αέρα είναι συνήθως τυρβώδης, δηλαδή ο εισερχόμενος αέρας δεν έχει σταθερή ροή και κατεύθυνση

⁶ High Efficiency Particulate Air (Φίλτρο Σωματιδίων Υψηλής Απόδοσης)

Πίνακας 4.25 Μικροβιολογική ποιότητα φαρμακευτικών προϊόντων φυτικής προέλευσης ⁷ (EP 8.0)		ΕΙΔΙΚΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ			
ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΦΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ για ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ	TAMC (CFU/gr ή CFU/ml)	TYMC (CFU/gr ή CFU/ml)	ESCHERICHIA COLI	SALMONELLA	BILE-TOLERANT GRAM (-) BACTERIA
Α. Φυτικής προέλευσης φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φυτικής προέλευσης δραστικές ουσίες με ή χωρίς την παρουσία εκδόχων με σκοπό την έκχυση και εκχύλιση με τη χρήση βραστού νερού (όπως τα διάφορα είδη τσαγιού με την προσθήκη ή μη γλυκαντικών γεύσεων)	Αποδεκτό όριο 10 ⁷ CFU/g Μέγιστο αποδεκτό μικροβιακό φορτίο 50000000 CFU/g	Αποδεκτό όριο 10 ⁵ CFU/g Μέγιστο αποδεκτό μικροβιακό φορτίο 500000 CFU/g	Αποδεκτό όριο 10 ³ CFU/g	Απουσία (25g)	
Β. Φυτικής προέλευσης φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν για παράδειγμα εκχυλίσματα / φυτικές δραστικές ουσίες με ή χωρίς έκδοχα όπου κατά την επεξεργασία ή όπου είναι απαραίτητη η προκατεργασία (προκειμένου για φυτικές δραστικές ουσίες), επιτυγχάνεται μείωση του αριθμού των μικροοργανισμών κάτω από τα όρια που έχουν καθορισθεί για την κατηγορία αυτή	Αποδεκτό όριο 10 ⁴ CFU/g ή ml Μέγιστο αποδεκτό μικροβιακό φορτίο 50000 CFU/g ή ml	Αποδεκτό όριο 10 ² CFU/g ή ml Μέγιστο αποδεκτό μικροβιακό φορτίο 500 CFU/g ή ml	Απουσία (σε 1g ή ml)	Απουσία (σε 25g ή ml)	Αποδεκτό όριο 10 ² CFU/g ή ml
Γ. Φυτικής προέλευσης φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν για παράδειγμα εκχυλίσματα / φυτικές δραστικές ουσίες με ή χωρίς έκδοχα όπου μπορεί να αποδειχτεί ότι η μέθοδος επεξεργασίας δεν μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τα επίπεδα των μικροοργανισμών έτσι ώστε να εκπληρωθούν οι απαιτήσεις της κατηγορίας Β	Αποδεκτό όριο 10 ⁵ CFU/g Μέγιστο αποδεκτό μικροβιακό φορτίο 500000 CFU/g	Αποδεκτό όριο 10 ⁴ CFU/g ή ml Μέγιστο αποδεκτό μικροβιακό φορτίο 50000 CFU/g ή ml	Απουσία (σε 1g ή ml)	Απουσία (σε 25g ή ml)	Αποδεκτό όριο 10 ⁴ CFU/g ή ml

⁷ Ο παρακάτω πίνακας δεν είναι δεσμευτικός και μπορεί να τροποποιηθεί (διευρυνθεί) όσον αφορά τους υπό έλεγχο μικροοργανισμούς. Σε αυτή την περίπτωση σημαντικός παράγοντας καθορισμού των μικροοργανισμών που θα ελεγχθούν είναι η φύση της ύλης και η παραγωγική διαδικασία

Πίνακας 4.26 Αποδεκτά όρια όσον αφορά το μικροβιολογικό φορτίο μη στειρών σκευασμάτων

ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	TAMC ⁸		ΕΙΔΙΚΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ¹⁰ (ανά gr ή ml)					
	TYMC ⁹		Escherichia coli	Staphylococcus aureus	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Salmonella	Bile tolerant gram(-) bacteria
Στοματική - Υδατικά σκευάσματα	10 ²	10 ¹	Απουσία					
Στοματική - Μη υδατικά σκευάσματα	10 ³	10 ²	Απουσία					
Ειδικά σκευάσματα ¹¹	10 ⁴	10 ²	Απουσία	Απουσία	Δ.Π	Δ.Π	Απουσία	max 10 ³

*ΔΠ: δεν προβλέπεται από τη νομοθεσία

Πίνακας 4.27 Γενικά αποδεκτά κριτήρια όσον αφορά το μικροβιακό φορτίο μη στειρών ουσιών για φαρμακευτική χρήση

	TAMC CFU/gr ή CFU/ml	TYMC CFU/gr ή CFU/ml
Μη στειρές ουσίες για Φαρμακευτική χρήση	10 ³	10 ²

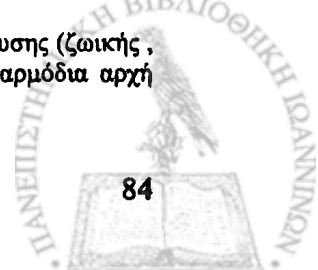
Ένας ακόμα παράγοντας που παίζει σημαντικότατο ρόλο στη ποιότητα των παραγόμενων φαρμάκων είναι η ποιότητα του χρησιμοποιούμενου νερού στη παραγωγική διαδικασία. Το νερό αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους διαλύτες στις σύγχρονες φαρμακευτικές πρακτικές και για το λόγο αυτό η ποιότητα του παίζει σπουδαίο ρόλο τόσο για στείρα όσο και μη στείρα φαρμακευτικά προϊόντα. Έτσι το νερό που προορίζεται για φαρμακευτική χρήση θα πρέπει να πληροί ορισμένες προδιαγραφές οι οποίες παρουσιάζονται στον πίνακα 4.29. Επίσης το νερό χρησιμοποιείται και στον καθαρισμό συσκευών και εξαρτημάτων με συνέπεια η καθαρότητα του να επηρεάζει την πιθανότητα επιμόλυνσης τους. Λόγω των αυξημένων ποιοτικών προδιαγραφών του, το νερό που χρησιμοποιείται στη παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων χαρακτηρίζεται ως "υπερκάθαρο".

⁸ TAMC: (Total Aerobic Microbial Count), Συνολικό αερόβιο μικροβιακό φορτίο, εκφραζόμενο σε CFU/gr ή CFU/ml (Διευκρίνιση: 10¹ CFU: μέγιστος αποδεκτός αριθμός =20, 10² CFU: μέγιστος αποδεκτός αριθμός =200, ομοίως και για τις επόμενες δυνάμεις του 10)

⁹ TYMC: (Total Yeast / Moulds Count), Συνολικό φορτίο μούχλας / ζύμες, εκφραζόμενο σε CFU/gr ή CFU/ml

¹⁰ Ο παρακάτω πίνακας δεν είναι δεσμευτικός και μπορεί να τροποποιηθεί (διευρυνθεί) όσον αφορά τους υπό έλεγχο μικροοργανισμούς. Σε αυτή την περίπτωση σημαντικός παράγοντας καθορισμού των μικροοργανισμών που θα ελεγχθούν είναι η φύση της ά ύλης και η παραγωγική διαδικασία

¹¹ Αφορά μορφές δόσεων εφαρμοζόμενες δια της στοματικής οδού που περιέχουν ά ύλες φυσικής προέλευσης (ζωικής, φυτικής, ανόργανης) για τις οποίες η μικροβιακή επεξεργασία δεν είναι εφικτή και για τις οποίες η αρμόδια αρχή αποδέχεται τη τιμή TAMC να υπερβαίνει το 10³ CFU/gr ή CFU/ml



Πίνακας 4.28 ΚΡΙΣΙΜΑ ΟΡΙΑ- ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ & ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ στα ΔΙΣΚΙΑ		ΤΟΙΣΙΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ						
		Ομοιομορφία δόσης ¹²	Ομοιομορφία μάζας ¹³	Ομοιομορφία περιεχομένου ¹⁴	Διαλυτοπ/ση ¹⁵	Αποσάθρωση ¹⁶	Ευθρυπ/τα	Μέγεθος διασποράς
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΔΙΣΚΙΩΝ		ΚΡΙΣΙΜΑ ΟΡΙΑ (Βάση EP 8.0 & Producer Technical Dossier)						
1	Επικαλυμμένα με:							
	• λεπτό υμένιο • απλή επικάλυψη	PTD		PTD		30 min	PTD	
2	Μη επικαλυμμένα	PTD		PTD		60 min	PTD	
						15 min	PTD	
3	Αναβράζοντα	PTD		PTD		5 min	PTD	
4	Μασώμενα	PTD		PTD		Δ.Α.	PTD	
5	Υδατοδιαλυτά	PTD		PTD		3 min	PTD	
6	Γαστροανθεκτικά	PTD		PTD	PTD ¹⁷	60 min	PTD	
7	Ελεγχόμενης αποδέσμευσης:							
	• παρατεταμένης • βραδείας • περιοδικής	PTD		PTD	PTD	PTD	PTD	
8	Διασπώμενα στο νερό	PTD		PTD		3 min	PTD	<710 μm
9	Διασπώμενα στο στόμα	PTD	PTD			3 min	PTD	
10	Παρειακά υπογλώσσια	PTD	PTD			3 min	PTD	PTD

¹² Φυτικής προέλευσης δραστικές και παράγωγα δεν υπάγονται στη παρούσα προδιαγραφή

¹³ Εκτός του ελέγχου ομοιομορφίας δόσης είναι δυνατόν να απαιτηθεί και ο έλεγχος ομοιομορφίας μάζας (πλην της περιπτώσεως που έχει ήδη γίνει έλεγχος περιεχομένου)

¹⁴ Εκτός του ελέγχου ομοιομορφίας δόσης είναι δυνατόν να απαιτηθεί και ο έλεγχος ομοιομορφίας περιεχομένου. Αφορά δισκία στα οποία η δραστική έχει βάρος μικρότερο των 2μm ή λιγότερο του 2% της συνολικής μάζας εκτός αν καθορίζονται διαφορετικά όρια από το PTD

¹⁵ Η διαλυτοποίηση είναι ο έλεγχος της αποδέσμευσης της / των δραστικών ουσιών στο προβλεπόμενο από το PTD χρόνο

¹⁶ Όπου εφαρμόζεται διαλυτοποίηση δεν απαιτείται ο έλεγχος της αποσάθρωσης που ελέγχει τον ρυθμό με τον οποίο το δισκίο αποσαθρώνεται

¹⁷ Το μέγεθος διασποράς είναι μία παράμετρος που αφορά δισκία που αποτελούνται από γκράνουλα ή σωματίδια καλυμμένα με γαστροανθεκτικό περίβλημα.



Η ομοιομορφία δόσης σαν ποιοτική παράμετρος έχει μεγάλη σημασία για δισκία στα οποία υπάρχει χαραγή με σκοπό την υποδιαίρεση των δόσεων σύμφωνα με τις θεραπευτική αγωγή.

Πίνακας 4.29 Προδιαγραφές υπερκάθαρου νερού στη φαρμακευτική παραγωγή		
α/α	Χημικοφυσικοί παράμετροι	Όρια
1	Εμφάνιση - περιγραφή	Διαυγές, άχρωμο άοσμο και άγευστο υγρό
2	PH	Από 5.0 έως 7.0
3	Ηλεκτρική αγωγιμότητα	Όχι περισσότερο από 1μS/cm
4	Οξύτητα /Αλκαλικότητα	Με τη προσθήκη διαλύματος Methyl red το διάλυμα που προκύπτει δεν χρωματίζεται κόκκινο Με τη προσθήκη διαλύματος Bromothymol Blue το διάλυμα που προκύπτει δεν χρωματίζεται μπλε
5	Ιόντα Αμμωνίου	Το προς ανάλυση διάλυμα δεν πρέπει να είναι πιο έντονα χρωματισμένο συγκρινόμενο με πρότυπο διάλυμα
6	Ιόντα Ασβεστίου και Μαγνησίου	Παράγεται ένα διαυγές μπλε διάλυμα
7	Βαρέα μέταλλα	Όχι περισσότερα από 0.1 ppm
8	Ιόντα χλωρίου	Η εμφάνιση του διαλύματος δεν θα πρέπει να αλλάζει για τουλάχιστον 15 λεπτά
9	Νιτρικά	Όχι περισσότερα από 0.2 ppm
10	Θειικά	Η εμφάνιση του διαλύματος δεν πρέπει να αλλάζει για τουλάχιστον 1 ώρα
11	Οξειδωτικές ουσίες	Το υπό εξέταση διάλυμα παραμένει ελαφρώς ροζ
12	Απώλεια εξάτμισης	Όχι περισσότερο από 0.001%
α/α	Μικροβιολογικοί παράμετροι⁴	Όρια
1	Ολικός αριθμός βακτηρίων	Όχι περισσότερα από 100 cfu/ml
2	Ολικός αριθμός μυκήτων I	Όχι περισσότερα από 10 cfu/ml
3	Escherichia Coli	Απουσία
4	Salmonella Aureus	Απουσία
5	Pseudomonas	Απουσία
6	Staphylococcus Aureogenosa	Απουσία

4.13.1 Διαδικασίες παρακολούθησης στα Κρίσιμα Σημεία Ελέγχου

Η διαδικασία παρακολούθησης στα κρίσιμα σημεία ελέγχου είναι ουσιαστικά το σύνολο των ελέγχων που πραγματοποιούνται σε πραγματικό χρόνο, δηλαδή από την στιγμή που οι πρώτες ύλες ζυγιστούν και αναμιχθούν μέχρι την στιγμή που το έτοιμο πλέον φάρμακο συσκευαστεί, σημανθεί και καταστεί πλέον έτοιμο για εμπορία και κατανάλωση, που έχουν ως στόχο τον έγκαιρο εντοπισμό των αποκλίσεων που ενδέχεται να παρουσιαστούν. Αποτελεί ίσως την σημαντικότερη διαδικασία ελέγχου που λαμβάνει χώρα σε μία φαρμακοβιομηχανία. Σκοπός της είναι ο έγκαιρος και έγκυρος εντοπισμός αποκλίσεων από τις προδιαγραφές, τόσο όσο αφορά τους φυσικοχημικούς και μικροβιολογικούς κινδύνους όσο και των λειτουργικών χαρακτηριστικών του προϊόντος. Στόχος η ελαχιστοποίηση της πιθανότητας παρασκευής φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αποτελέσουν πηγή κινδύνου για τον καταναλωτή όχι μόνο λόγω της ύπαρξης κάποιου μικροβιακού, χημικού, φυσικού παράγοντα, αλλά και λόγω της μη αποτελεσματικότητας του.



Στη διαδικασία αυτή συμμετέχουν το σύνολο του εργατικού δυναμικού που απασχολείται στην παραγωγική , αυτή κάθε αυτή, διαδικασία από τον απλό εργάτη έως το επιστημονικό προσωπικό όπως χημικοί , παρασκευαστές , βιολόγοι κλπ.

Η αποτελεσματικότητα της διαδικασίας αυτής βασίζεται κυρίως στο αίσθημα ευθύνης και επαγγελματισμό των εμπλεκόμενων στην ανωτέρω διαδικασία αλλά και την διάθεση και τη δέσμευση της διοίκησης να τηρήσει τους κανονισμούς που ορίζονται από τα GMPs .

Στην πράξη η διαδικασία αυτή θα μπορούσαμε άτυπα να την χωρίσουμε σε δύο κατηγορίες

A. Στη πρώτη περιλαμβάνονται όλοι εκείνοι οι έλεγχοι που αφορούν διαδικασίες που πραγματοποιούνται άπαξ (πχ ζύγιση, ανάμιξη) κατά την παραγωγική διαδικασία. Σκοπός να μην έχουμε απώλειες σε δραστική ουσία και έκδοχα όπως επίσης αστοχία στην ζύγιση λόγω κακού υπολογισμού ή αποκλίσεων των ζυγών , επιμόλυνση των πρώτων υλών από άλλες ουσίες, μικρόβια ή ξένα σώματα κλπ. Στο στάδιο αυτό θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή από τους εμπλεκόμενους στην διαδικασία λόγω της μη αναστρέψιμης πολλές φορές κατάστασης που έχει ως αποτέλεσμα την απόρριψη των χρησιμοποιηθέντων α' υλών.

B. Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει τα υπόλοιπα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας του κάθε τύπου φαρμάκου από την ανάμιξη των α υλών έως την συσκευασία του φαρμάκου. Στα στάδια αυτά, τα οποία είτε μπορεί να πραγματοποιούνται ακόμα και ταυτόχρονα κατά την ίδια ημέρα για το ίδιο είδος φαρμάκου αλλά διαφορετικής παρτίδας είτε μπορεί να αφορά περισσότερα του ενός φάρμακα αλλά σε διαφορετικό στάδιο της παραγωγικής τους διαδικασίας, πραγματοποιούνται συνεχείς έλεγχοι (In Process Control, IPC) κατά τακτά χρονικά διαστήματα ώστε να διασφαλίζεται η τήρηση των προδιαγραφών στα κρίσιμα σημεία ελέγχου και η έγκαιρη διαπίστωση των αποκλίσεων που τυχόν παρουσιασθούν για την άμεση λήψη διορθωτικών μέτρων .

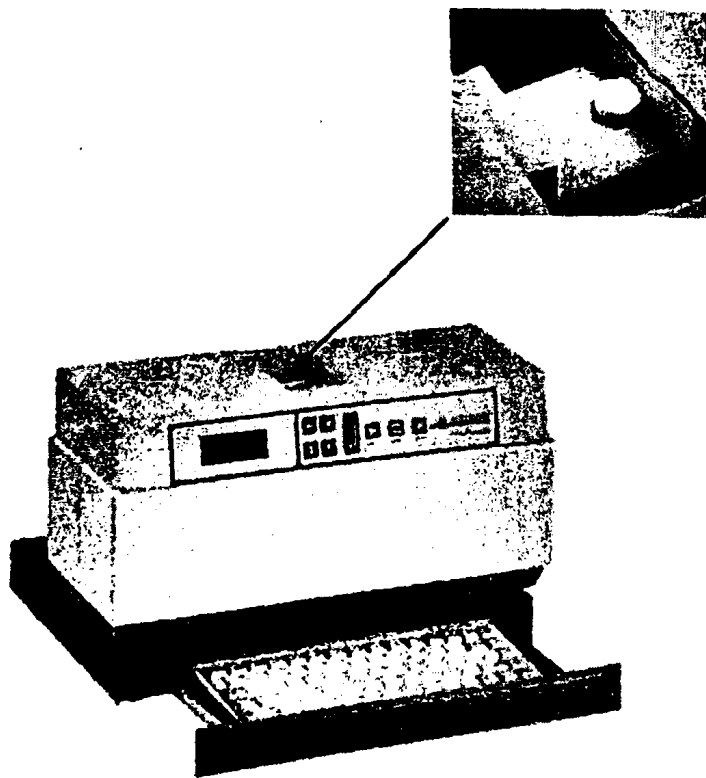
Παρακάτω παρουσιάζονται οι έλεγχοι που πραγματοποιούνται στα πλαίσια της παρακολούθησης των κρίσιμων σημείων ελέγχου της διαδικασίας παραγωγής δισκίων.

ΣΤΑΔΙΟ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ	Πίνακας 4.30 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ C.C.P.s ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ υπό την ΜΟΡΦΗ ΔΙΣΚΙΩΝ	
ΠΡΟΣΩΡΙΝΗ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ	<ul style="list-style-type: none"> έλεγχος σωστής λειτουργίας του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, θερμοκρασίας και αερισμού (CCP1) έλεγχος των ειδικών απαιτήσεων αποθήκευσης των α' υλών και υλικών συσκευασίας (CCP2) 	
ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ	<ul style="list-style-type: none"> έλεγχος σωστής λειτουργίας του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, θερμοκρασίας, πίεσεως και αερισμού (CCP3) έλεγχος καθαριότητας και απολύμανση των σκευών δειγματοληψίας και περιεκτών αποθήκευσης των δειγμάτων (CCP4) έλεγχος τήρησης του προγράμματος καθαριότητας και απολύμανσης του χώρου δειγματοληψίας (CCP5) έλεγχος καταλληλότητας ενδυμασίας και τήρηση κανόνων υγιεινής του προσωπικού (CCP6) λήψης αντιπροσωπευτικών δειγμάτων α' ύλης (CCP7) έλεγχος τήρησης των ειδικών απαιτήσεων αποθήκευσης των δειγμάτων των α' υλών και των αρχικών περιεκτών (CCP8) 	
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	<ul style="list-style-type: none"> έλεγχος τήρησης του προγράμματος καθαριότητας και απολύμανση των σκευών και μηχανημάτων (CCP9) αποτελεσματικός μικροβιολογικός έλεγχος των α' υλών και υλικών (CCP10) αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των χημικών αναλύσεων (CCP11) 	
ΑΠΟΘΗΚΗ	<ul style="list-style-type: none"> έλεγχος σωστής λειτουργίας του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, πίεσης αερισμού και θερμοκρασίας (CCP12) έλεγχος τήρησης των ειδικών απαιτήσεων αποθήκευσης των α' υλών και υλικών (CCP13) 	
ΖΥΓΙΣΤΗΡΙΟ	Έλεγχος χώρου & προσωπικού	<ul style="list-style-type: none"> έλεγχος τήρησης του προγράμματος καθαρισμών και απολύμανσης του ζυγιστηρίου και των υλικών και των ζυγών CCP (14)/(15) έλεγχος της καταλληλότητας των υλικών καθαρισμού CCP(16) έλεγχος καταλληλότητας ενδυμασίας και τήρησης κανόνων υγιεινής του προσωπικού του ζυγιστηρίου CCP(17) έλεγχος τήρησης προγράμματος βαθμονόμησης των ζυγαριών CCP(18) έλεγχος σωστής λειτουργίας του συστήματος ρύθμισης αερισμού, υγρασίας, θερμοκρασίας και ατμοσφαιρικής πίεσης CCP(19)
	<ul style="list-style-type: none"> έλεγχος ταυτότητας και καταλληλότητας δραστικών και εκδόχων που θα χρησιμοποιηθούν CCP(20) έλεγχος ποσοτήτων που θα χρησιμοποιηθούν CCP(21) έλεγχος της σωστής τοποθέτησης των ζυγισμένων α' υλών σε σακούλες CCP(22) 	
ΑΝΑΜΕΙΚΤΗΡΙΟ (ημιέτοιμο προϊόν)	Έλεγχος χώρου & προσωπικού	<ul style="list-style-type: none"> έλεγχος τήρησης του προγράμματος καθαρισμών του χώρου ανάμιξης και των συσκευών που υπάρχουν CCP(23)/(24) έλεγχος καταλληλότητας υλικών καθαρισμού CCP(25) έλεγχος καταλληλότητας ενδυμασίας και τήρησης κανόνων υγιεινής του προσωπικού του αναμικτηρίου CCP(26) έλεγχος σωστής λειτουργίας του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, θερμοκρασίας, αερισμού και ατμοσφαιρικής πίεσης CCP(27)
	<ul style="list-style-type: none"> ποσοτικός προσδιορισμός δραστηριότητας του ημιετούμου και παρουσία προσμίξεων CCP(28) επιβεβαίωση των ειδικών παραμέτρων της διαδικασίας ανάμιξης των δραστικών και εκδόχων CCP(29) 	

ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣ ΤΗΡΙΟ (δισκιοποίηση)	Έλεγχος χώρου & προσωπικού	<ul style="list-style-type: none"> έλεγχος τήρησης του προγράμματος καθαρισμών και απολύμανσης του χώρου δισκιοποίησης και των σκευών και μηχανών CCP(30)/(31) έλεγχος τήρησης προγράμματος συντήρησης και βαθμονόμησης των μηχανών κοκκοποίησης, ξήρανσης, κατάτμησης και δισκιοποίησης CCP(32) έλεγχος καταλληλότητας υλικών καθαρισμού CCP(33) έλεγχος καταλληλότητας ενδυμασίας και τήρησης κανόνων υγιεινής του προσωπικού CCP(34) έλεγχος σωστής λειτουργίας του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, θερμοκρασίας και ατμοσφαιρικής πίεσης CCP(35) 				
		ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ (I.P.C) - CCP(36)				
	Βάρους	Πίεσης	Διαλ/ποίησης	Ευθρυπ/τητας	Αποσάθρωσης	
	Υγρασίας	Ομοιομορφία δόσης	Ομοιομορφία μάζας	Ομοιομορφία περιεχομένου	Μέγεθος διασποράς	
ΕΠΙΚΑΛΥΨΗ	Έλεγχος χώρου & προσωπικού	<ul style="list-style-type: none"> έλεγχος τήρησης του προγράμματος καθαρισμών του χώρου επικάλυψης και των σκευών και μηχανών CCP(37)/(38) έλεγχος καταλληλότητας υλικών καθαρισμού CCP(39) έλεγχος καταλληλότητας ενδυμασίας και τήρησης κανόνων υγιεινής του προσωπικού CCP(40) έλεγχος σωστής λειτουργίας του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, θερμοκρασίας και ατμοσφαιρικής πίεσης CCP(41) έλεγχος τήρησης προγράμματος συντήρησης και βαθμονόμησης των μηχανών επικάλυψης CCP(42) 				
		ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ (I.P.C) - CCP(43)				
	Βάρους	Πίεσης	Διαλ/ποίησης	Ευθρυπ/τητας	Αποσάθρωσης	
	Υγρασίας	Ομοιομορφία δόσης	Ομοιομορφία μάζας	Ομοιομορφία περιεχομένου	Μέγεθος διασποράς	
ΓΕΜΙΣΜΑ ΠΕΡΙΕΚΤΩΝ (φιαλίδιο ή blister)	Έλεγχος χώρων & προσωπικού	<ul style="list-style-type: none"> έλεγχος τήρησης του προγράμματος καθαρισμών του χώρου γεμίσματος των δισκίων και του εξοπλισμού CCP(44)/(45) έλεγχος καταλληλότητας υλικών καθαρισμού CCP(46) έλεγχος καταλληλότητας ενδυμασίας και τήρησης κανόνων υγιεινής του προσωπικού CCP(47) έλεγχος σωστής λειτουργίας του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, θερμοκρασίας και ατμοσφαιρικής πίεσης CCP(48) 				
		ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ (I.P.C)				
	Στοιχείων CCP (49)		Αριθμού χαπιών CCP (50)		Στεγανότητας CCP (51)	
ΕΤΙΚΕΤΑ	Οπτικός έλεγχος ορθότητας των στοιχείων της ετικέτας όπως η περιεκτικότητα σε δραστική και η ημερομηνία λήξης CCP(52)					
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ	ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ (I.P.C)					
	Οπτικός έλεγχος που αφορά: <ul style="list-style-type: none"> έλεγχος καταλληλότητας οδηγιών χρήσης του φαρμάκου CCP(53) έλεγχος σήμανσης ΕΟΦ CCP(54) έλεγχος στοιχείων CCP(55) ύπαρξη γραφής Brail CCP(56) 					
ΑΠΟΘΗΚ/ΣΗ	έλεγχος σωστής λειτουργίας του συστήματος ρύθμισης υγρασίας, θερμοκρασίας, αερισμού CCP(57)					
ΜΕΤΑΦΟΡΑ	έλεγχος συστήματος κλιματισμού του χώρου τοποθέτησης των φαρμάκων κατά την μεταφορά CCP(58)					

Στο καθορισμό των διορθωτικών ενεργειών θα λάβουμε υπ όψιν τον πίνακα 4.31 όπου και γίνεται ομαδοποίηση των CCPs ανάλογα με τις κατηγορίες του κινδύνου που αντιπροσωπεύουν .

Έτσι διαμορφώνονται 10 κύριες ομάδες CCPs στις οποίες περιλαμβάνονται τα 55 από τα 58 ενώ υπάρχουν και 3 CCPs οποία δεν μπορούν να ενταχθούν σε κάποια από τις παραπάνω ομάδες.



Εικόνα 4.8 Μετρητής μηχανικής αντοχής (πίεσης) δισκίων

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΠΟΚΛΙΣΕΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΗΜΕΙΑ		ΔΙΟΡΘΩΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ	
Ομάδα	CCPs	ΕΙΛΟΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ	Αναστολή εργασιών & έλεγχος συστημάτων (Validation) .Εκ νέου ρύθμιση προβληματικών παραμέτρων . Μείωση των ορίων επιφυλακής των αντιστοιχών παραμέτρων που παρουσίασαν απόκλιση – παρακολούθηση του συστήματος μέχρι ομαλοποίησής .
Ομάδα Α	Συστήματα έλεγχου (αερισμού/υγρασίας/θερμοκρασίας/πίεσης) CCP No: (1)/(3)/(12)/(19)/(27)/(35)/(41)/(48)/	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Ελλιπής αερισμός χώρων ❖ Αυξημένο σωματιδιακό φορτίο ❖ Αυξημένο μικροβιακό φορτίο ❖ Μικρή διαφορά πίεσης ❖ Αυξημένη θερμοκρασία & υγρασία 	Ενεργοποίηση συστήματος αερισμού. Εκ νέου καθαρισμός & απολύμανση του χώρου και του εξοπλισμού βάση των ισχυουσών SOP.
Ομάδα Β	Καθαριότητα & απολύμανση συσκευών και χώρων εργασίας CCP No: (4)/(5)/(9)/(14)/(15)/(23)/(24)/(30)/(31)/(37)/(38)/(44)/(45)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Πριν τη χρήση του χώρου: ❖ Αυξημένο σωματιδιακό φορτίο ❖ Ενδείξεις χημικών παραγόντων ❖ Αυξημένο μικροβιακού φορτίου 	Μέτρηση σωματιδιακού και μικροβιακού φορτίου του χώρου . Επανεκπαίδευση του συνεργείου καθαρισμού στις διαδικασίες καθαρισμού καθαρών χώρων
Ομάδα Γ	Κατάλληλότητα ενδυμασίας & κανόνες υγιεινής CCP No: (6)/(17)/(26)/(34)/(40)/(47)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Αυξημένο σωματιδιακό φορτίο ❖ Ενδείξεις χημικών παραγόντων ❖ Αυξημένο μικροβιακού φορτίου 	Χρήση αποστειρωμένων στολών εργασίας και λοιπού ρουχισμού . Επανεκπαίδευση του προσωπικού στους κανόνες υγιεινής & στις διαδικασίες εισόδου σε καθαρούς χώρους
Ομάδα Δ	Κατάλληλότητα υλικών Καθαρισμού CCP No: (16)/(25)/(33)/(39)/(46)	Παρουσία χημικών παραγόντων	Επανελέγχος διαδικασίας καθαρισμού καθαρών χώρων. Καθορισμός-διαχωρισμός διαλυμάτων καθαρισμού για καθαρούς χώρους . Επανεκπαίδευση του συνεργείου καθαρισμού
Ομάδα Ε	Κατάλληλότητα των συνθηκών αποθήκευσης των α υλών και υλικών συσκευασίας CCP No: (2)/(8)/(13)/(58)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Αυξημένη θερμοκρασία & υγρασία χώρου ❖ Αυξημένος φυσικός φωτισμός 	Επανελέγχος του συστήματος αερισμού. Εντοπισμός πιθανών διαρροών της θερμοκρασίας των χώρων αποθήκευσης . Τακτικός έλεγχος των θερμομέτρων και υγρασιόμετρων του χώρου . Έλεγχος των ειδικών απαιτήσεων αποθήκευσης της κάθε α ύλης και επισήμανση κατά την παραλαβή των απαιτήσεων αυτών

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΣΗΜΕΙΩΝ ΕΛΕΙΧΟΥ		ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΠΙΝΑΚΑ 4.31		ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΠΟΚΛΕΙΣΘΕΝΤΩΝ ΚΡΙΣΙΜΑ ΣΗΜΕΙΑ	
ΕΙΔΟΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ		ΔΙΟΡΘΩΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ			
Ομάδα Ζ	Διαδικασία ελέγχου ά υλών CCP No: (10)/(11)/(28)	Αναλυτικά σφάλματα που αφορούν χημικό και μικροβιολογικό προσδιορισμό της ά ύλης	Επανεξέταση των κανόνων Καλών Εργαστηριακών Πρακτικών (Good Laboratory Practice) . Επανεκπαίδευση του προσωπικού . Αξιολόγηση της λειτουργίας των μηχανημάτων. Σε περιπτώσεις διαφορούμενων αποτελεσμάτων – απαραίτητη εκτίμηση από έμπειρο προσωπικό , της μεθοδολογίας των αναλύσεων –διασταύρωση με τις διαδικασίες	Ελεγχος της σήμανσης των περιεκτών της ά ύλης – έλεγχος πληροφοριακών στοιχείων σχετικά με τη λήξη και την καταλληλότητα προς χρήση. Έλεγχος των υλικών συσκευασίας των ζυγισθέντων ά υλών και επαρκής σήμανση τους για το περιεχόμενο και τη ποσότητα τους. Διασταύρωση των ποσοτήτων ά υλών με αυτές του φακέλου παραγωγής του προϊόντος . Επανεκπαίδευση του προσωπικού του ζυγιστηρίου.	Επανεξέταση του προγράμματος συντήρησης του εξοπλισμού – διενέργεια stress test του εξοπλισμού σε συνθήκες αυξημένων λειτουργικών απαιτήσεων . Τακτικότερη διενέργεια των βαθμονομήσεων
Ομάδα Η	Διαδικασία βάση PTD CCP No:(20)(21)/(29)	Φαρμακοτεχνικά σφάλματα	Φαρμακοτεχνικά σφάλματα	Ελεγχος της σήμανσης των περιεκτών της ά ύλης – έλεγχος πληροφοριακών στοιχείων σχετικά με τη λήξη και την καταλληλότητα προς χρήση. Έλεγχος των υλικών συσκευασίας των ζυγισθέντων ά υλών και επαρκής σήμανση τους για το περιεχόμενο και τη ποσότητα τους. Διασταύρωση των ποσοτήτων ά υλών με αυτές του φακέλου παραγωγής του προϊόντος . Επανεκπαίδευση του προσωπικού του ζυγιστηρίου.	Επανεξέταση του προγράμματος συντήρησης του εξοπλισμού – διενέργεια stress test του εξοπλισμού σε συνθήκες αυξημένων λειτουργικών απαιτήσεων . Τακτικότερη διενέργεια των βαθμονομήσεων
Ομάδα Θ	Διαδικασία συντήρησης μηχανών CCP No: (18)/(32)/(42)	Αποκλίσεις μηχανολογικού εξοπλισμού	Αποκλίσεις μηχανολογικού εξοπλισμού	Επανεξέταση του προγράμματος συντήρησης του εξοπλισμού – διενέργεια stress test του εξοπλισμού σε συνθήκες αυξημένων λειτουργικών απαιτήσεων . Τακτικότερη διενέργεια των βαθμονομήσεων	Επανεξέταση του προγράμματος συντήρησης του εξοπλισμού – διενέργεια stress test του εξοπλισμού σε συνθήκες αυξημένων λειτουργικών απαιτήσεων . Τακτικότερη διενέργεια των βαθμονομήσεων
Ομάδα Ι	Ποιοτικοί παράμετροι	Φαρμακοτεχνικές αποκλίσεις CCP No: (36)/(43)	Φαρμακοτεχνικές αποκλίσεις CCP No: (36)/(43)	Διορθωτικά μέτρα όσον αφορά τις φαρμακοτεχνικής φύσεως αποκλίσεις αφορούν τη ρύθμιση των μεταβλητών εκείνων που επηρεάζουν τους καθορισμένους από το PTD ποιοτικούς παράγοντες η πίεση δισκιοποίησης που έχει επιπτώσεις στην αποσάθρωση και διαλυτοποίηση. Ενδεικτικά μπορεί να γίνει η παραγωγή μικρής ποσότητας δισκίων τα οποία θα ελεγχθούν στις παραπάνω ποιοτικές παραμέτρους κα εφόσον βρεθούν όλα σύμφωνα με τις προδιαγραφές να προχωρήσει η κανονική παραγωγή (αναλυτικότερα βλέπε πίνακες 4.31 & 4.32)	Διορθωτικά μέτρα όσον αφορά τις φαρμακοτεχνικής φύσεως αποκλίσεις αφορούν τη ρύθμιση των μεταβλητών εκείνων που επηρεάζουν τους καθορισμένους από το PTD ποιοτικούς παράγοντες η πίεση δισκιοποίησης που έχει επιπτώσεις στην αποσάθρωση και διαλυτοποίηση. Ενδεικτικά μπορεί να γίνει η παραγωγή μικρής ποσότητας δισκίων τα οποία θα ελεγχθούν στις παραπάνω ποιοτικές παραμέτρους κα εφόσον βρεθούν όλα σύμφωνα με τις προδιαγραφές να προχωρήσει η κανονική παραγωγή (αναλυτικότερα βλέπε πίνακες 4.31 & 4.32)
Ομάδα Κ	Πληροφοριακά στοιχεία	Καταναλωτικοί κίνδυνοι CCP No: (49)(52)/(53)/(56)/(57)	Καταναλωτικοί κίνδυνοι CCP No: (49)(52)/(53)/(56)/(57)	Ανατύπωση προβληματικών στοιχείων – αντικατάσταση προβληματικών συσκευασιών και οδηγιών-Επιθεώρηση των εκτυπωτικών μηχανών	Ανατύπωση προβληματικών στοιχείων – αντικατάσταση προβληματικών συσκευασιών και οδηγιών-Επιθεώρηση των εκτυπωτικών μηχανών

ΣΗΜΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ		ΕΙΔΟΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ		Μη «επαναλαμβανόμενα» Σημεία Έλεγχου	
ΣΗΜΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ		ΕΙΔΟΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ		ΔΙΟΡΘΩΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ	
Λήψη αντιπροσωπευτικών δειγμάτων α υλών & υλικών CCP 7	Αναλυτικές αποκλίσεις – αποτυχία τεκμηρίωσης	Λήψη δειγμάτων βάση των απαιτήσεων των GMP's σχέδιο δειγματοληψίας , αριθμός δειγμάτων (πχ κανόνας $\sqrt{n + 1}$) κλπ			
Αριθμός δισκίων CCP 50	Ανεπαρκής θεραπευτική αγωγή	Σταμάτημα του γεμίσματος των φιαλιδίων – ρύθμιση της μηχανής – επανέλεγχος λειτουργία της – παρακολούθηση για επαρκές χρονικό διάστημα – συντήρηση της			
Ασφάλεια συσκευασίας CCP 51	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Μικροβιακό φορτίο ❖ Σταθερότητα φαρμάκου ❖ Χημική επιμόλυνση 	Σταμάτημα του γεμίσματος .Ρύθμιση της μηχανής συγκόλληση των blister η του κουμπώματος των καπακιών των φιαλιδίων – επανέλεγχος στεγανότητας και παρακολούθηση της .			



ΠΙΝΑΚΑΣ 4.32 ΕΙΔΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ στο ΗΜΙΕΤΟΙΜΟ ΠΡΟΪΟΝ

για

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΤΥΠΟΥ ΔΙΣΚΙΟΥ

α/α	ΕΙΔΟΣ ΠΟΙΟΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ	ΠΟΡΕΙΑ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ			ΑΠΟΚΛΙΣΗ	ΔΙΟΡΘΩΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ
		ΑΡΧΗ	ΜΕΣΗ **	ΤΕΛΟΣ ***		
1	Ποσοτικός προσδιορισμός	Δ.Ε	√	√	Assay (+)	Δεν υπάρχουν *
					Assay (-)	Προσθήκη δραστικής
2	Υγρασίας	√	√	√	Περίσσεια	Ξήρανση ημιετοιμού
3	Μικροβιολογικός	√	Δ.Ε	√	Θετικό / εκτός ορίων	Δεν υπάρχουν
4	Εμφάνιση	√	√	√	-Ανομοιομορφία -Παρουσία σβόλων	-Ανάμιξη -Κοσκίνισμα

* ο μόνος τρόπος για την "διόρθωση" μίας τέτοιας απόκλισης είναι η τροποποίηση της τελικής ποσότητας του ημιετοιμού, η εκ των υστέρων δηλαδή αύξηση της παρτίδας του παραγόμενου φαρμακευτικού σκευάσματος γεγονός που δεν αποτελεί πανάκεια δεδομένου ότι η παραγωγή φαρμάκων γίνεται ύστερα από μελέτη του κόστους παραγωγής, ζήτηση της αγοράς, συγκεκριμένων συμφωνιών εάν πρόκειται για παραγωγές τρίτων. Έτσι η "λύση" αυτή δεν είναι η ιδανική.

**φάση ολοκλήρωσης του ημιετοιμού

*** το πότε τελειώνει η ομογενοποίηση των υλών καθορίζεται από το φάκελο παραγωγής του προϊόντος (απαιτούμενος χρόνος ανάδευσης) αλλά είναι απαραίτητος και ο οπτικός έλεγχος του ημιετοιμού προτού γίνει δειγματοληψία για τις τελικές ποιοτικές αναλύσεις.

Πίνακας 4.33 ΔΙΟΡΘΩΤΙΚΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ σε ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΑΠΟΚΛΙΣΕΩΝ

α/α	ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΑΙΤΙΑ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ	ΔΙΟΡΘΩΤΙΚΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ
1.	Ομοιομορφία δόσης	-Ανεπαρκής ανάδευση ημιετοίμου	Περαιτέρω ανάδευση του ημιετοίμου , έλεγχος των προβλεπόμενων χρόνων ανάδευσης βάση του ΡΤD
2.	Ομοιομορφία μάζας	<u>Κακή ροή της σκόνης</u> → κακή πλήρωση της μήτρας των δισκίων → χαμηλή πίεση Ανεπαρκής ανάδευση ημιετοίμου	❖ Περαιτέρω ανάδευση του ημιετοίμου , έλεγχος των προβλεπόμενων χρόνων ανάδευσης βάση του ΡΤD ❖ Ρύθμιση της δισκιοποιητικής μηχανής
3.	Ομοιομορφία περιεχομένου	-Ανεπαρκής ανάδευση ημιετοίμου	Περαιτέρω ανάδευση του ημιετοίμου , έλεγχος των προβλεπόμενων χρόνων ανάδευσης βάση του ΡΤD
4.	Διαλυτοποίηση	Χαμηλή /Υψηλή πίεση	Ρύθμιση της πίεσης της δισκιοποιητικής μηχανής
5.	Αποσάθρωση	Χαμηλή /Υψηλή πίεση	Ρύθμιση της πίεσης της δισκιοποιητικής μηχανής
6.	Ευθρυπτότητα	-Χαμηλή πίεση	Ρύθμιση της πίεσης της δισκιοποιητικής μηχανής
7.	Μέγεθος διασποράς	Αστοχία κατά την διαδικασία κοσκινίσματος των κόκκων	Επανάληψη διαδικασίας κοσκινίσματος – ρύθμιση της διατομής των οπών του κόσκινου
8.	Περιεχόμενο νερό	Ελλιπής ξήρανση του ημιετοίμου	Περαιτέρω ξήρανση του ημιετοίμου

4.14 Καταγραφή του τρόπου λειτουργίας του συστήματος HACCP

Η καταγραφή του τρόπου λειτουργίας του συστήματος HACCP αποσκοπεί στην ύπαρξη αρχείων είτε γραπτών είτε σε ηλεκτρονική μορφή κάθε βήματος της παραγωγικής διαδικασίας έτσι ώστε να μπορεί να γίνει ένας λεπτομερής έλεγχος των ειδικών συνθηκών που επικρατούσαν κατά την εμφάνιση μιας απόκλισης. Ακολουθώντας βήμα προς βήμα τη πορεία της παραγωγικής διαδικασίας είναι δυνατόν να διαπιστωθούν ποιες διαδικασίες εν εφαρμόστηκαν , να διαπιστωθούν οι λόγοι , να αξιολογηθούν και να ληφθούν μέτρα μείωσης ή εξάλειψης της πιθανότητας να επανεμφανισθούν.

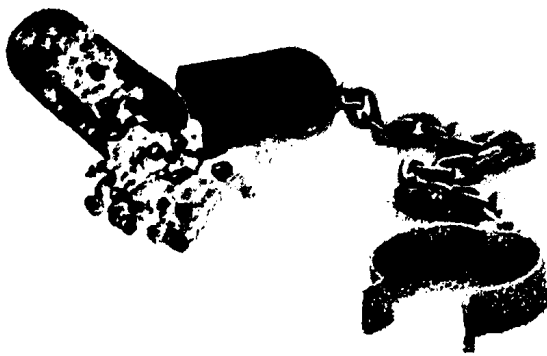


4.15. Επαλήθευση του συστήματος HACCP

Η επαλήθευση της αποτελεσματικότητας της λειτουργίας του συστήματος HACCP είναι μία συνεχής διαδικασία η οποία θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κάθε βήμα της παραγωγικής διαδικασίας μέσω των καθορισμένων ελέγχων που έχουν ήδη αναφερθεί κατά τη διαδικασία της παρακολούθησης των κρίσιμων σημείων ελέγχου . Ο έλεγχος της παραγωγικής διαδικασίας σε πραγματικό χρόνο (IPC) αποτελεί το σημαντικότερο εργαλείο παρακολούθησης αλλά και επαλήθευσης του συστήματος αυτού.

4.16. Επανεξέταση του συστήματος HACCP

Μετά από εμφάνιση της κάθε αποκλίσεως , την καταγραφή των παραγόντων που οδήγησαν στην εμφάνισή της , την αξιολόγηση της και των μέτρων που ελήφθησαν για την αποτροπή επανεμφάνιση της πρέπει να γίνεται και η επανεξέταση του συστήματος HACCP και η αξιολόγηση των μέτρων που ελήφθησαν προς τον σκοπό αυτό .



ΕΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εφαρμογή του συστήματος HACCP στη φαρμακοβιομηχανία και ειδικότερα στη διαδικασία παραγωγής φαρμακευτικών σκευασμάτων υπό τη μορφή δισκίων είναι μια πολύπλοκη διαδικασία η οποία παρουσιάζει όσον αφορά τα τον σχεδιασμό και την εφαρμογή του κάποια ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά.

Συγκεκριμένα το HACCP εκμεταλλεύεται τη εφαρμογή των GMPs στη παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων με τη μορφή δισκίων στα πλαίσια της Ολικής Διαχείρισης Ποιότητας. Τα GMPs είναι ένα σύνολο κανονισμών και οδηγιών τους οποίους θα πρέπει να εφαρμόζει πιστά η κάθε φαρμακοβιομηχανία.

Αυτό προϋποθέτει την ύπαρξη υποδομών τόσο όσον αφορά τις εγκαταστάσεις, τον μηχανολογικό εξοπλισμό, το προσωπικό όσο και τη διοικητική υποστήριξη του συνόλου των δραστηριοτήτων στα πλαίσια λειτουργίας του εργοστασίου.

Οι απαιτήσεις αυτές αναφέρθηκαν εκτενώς στο 2^ο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας κάνοντας έτσι αντιληπτό την πολυπλοκότητα και την απαιτητικότητα μιας τέτοιας μονάδας.

Το HACCP καλείται κατά τον σχεδιασμό και την εφαρμογή του να εκμεταλλευτεί την ήδη υπάρχουσα τεχνική, οργανωτική και λειτουργική υποδομή, προχωρώντας ένα ακόμα βήμα παραπέρα. Καθορίζοντας τα σημεία εκείνα της παραγωγικής διαδικασίας που θα πρέπει να δοθεί επιπλέον προσοχή, συμβάλει σημαντικά στην ουσιαστική αντιμετώπιση των πιθανών αποκλίσεων πριν αυτές ξεπεράσουν τα κρίσιμα καθορισμένα όρια, είτε μειώνοντάς τες σε ανεκτά επίπεδα είτε εξαλείφοντας τες.

Στη ουσία το HACCP καλείται να καθορίσει ποιες από τις ήδη υπάρχουσες σε ισχύ διαδικασίες εκπληρώνουν τις προϋποθέσεις του συστήματος και μπορούν να ενσωματωθούν σε αυτό ως κρίσιμα σημεία ελέγχου και να καθορίσει τα κρίσιμα όρια και τα όρια ασφαλείας καθώς και τις απαιτούμενες διορθωτικές κινήσεις.

Τα πλεονεκτήματα της εφαρμογής ενός συστήματος HACCP στη φαρμακοβιομηχανία και στη προκειμένη περίπτωση στη παραγωγή δισκίων είναι τα παρακάτω:

A. Όσον αφορά τις εγκαταστάσεις

- ❖ Αξιοποίηση των ήδη υπάρχουσών κτιριακών δομών με τις ισχύουσες προδιαγραφές
- ❖ Αξιοποίηση των ήδη εφαρμοζόμενων διαδικασιών λειτουργίας τους
- ❖ Την άμεση χρήση τους χωρίς περαιτέρω τροποποίηση τους

B. Όσον αφορά τον μηχανολογικό εξοπλισμό

- ❖ Αξιοποίηση του ήδη υπάρχοντος μηχανολογικού εξοπλισμού
- ❖ Καμία τροποποίηση στο καθορισμένο με διαδικασίες, τρόπο λειτουργίας του

Γ. Όσον αφορά το επιστημονικό και μη προσωπικό

- ❖ Αξιοποίηση του ήδη υπάρχοντος επιστημονικού προσωπικού
- ❖ Εύκολη κατανόηση των βασικών αρχών του HACCP λόγω εξοικείωσης με τις έννοιες της Ολικής Διαχείρισης Ποιότητας
- ❖ Εμπειρία στις ήδη εφαρμοζόμενες παραγωγικές διαδικασίες και τις απαιτήσεις τους
- ❖ Επικέντρωση του προσωπικού σε λιγότερες και πιο συγκεκριμένες διαδικασίες σχετικές με τα CCPs

Δ. Όσον αφορά την τεκμηρίωση

Αξιοποίηση της ήδη υπάρχουσας τεκμηρίωσης στα πλαίσια της εφαρμογής των GMPs με απλή επιλογή των διαδικασιών που αφορούν τα CCPs και που θα αποτελέσουν τμήμα της τεκμηρίωσης για την εφαρμογή του συστήματος HACCP.

Ο σχεδιασμός και η εφαρμογή ενός συστήματος HACCP μπορεί σε μεγάλο ποσοστό να αξιοποιήσει τις υπάρχουσες ανωτέρω υποδομές δεν παύει όμως να αποτελεί ένα νέο σε εφαρμογή σύστημα . Η ανάγκη σε προσωπικό μπορεί να καλυφθούν από το ήδη υπάρχον Θα πρέπει όμως να υπάρχει κάποιος υπεύθυνος της εφαρμογής του συστήματος που να έχει την εμπειρία και την ικανότητα να συντονίζει τα άτομα διαφόρων ειδικοτήτων που στελεχώνουν τη προσπάθεια αυτή . Τέλος στα πλαίσια της τεκμηρίωσης θα πρέπει να υπάρχει ξεχωριστή γραμματειακή υποστήριξη προς αποφυγή σύγχυσης με την ήδη εφαρμοζόμενη τεκμηρίωση στα πλαίσια εφαρμογής των GMPs . Η εκπαίδευση του προσωπικού που θα απασχοληθεί στο νέο σύστημα θα είναι εύκολη εφόσον το προσωπικό έχει ήδη απασχοληθεί στην εφαρμογή των GMPs.

Στα μειονεκτήματα της εφαρμογής του συστήματος H.A.C.C.P στη διαδικασία παραγωγής φαρμακευτικών σκευασμάτων τύπου δισκίου είναι η πληθώρα των φαρμάκων που συνήθως παράγονται σε μία φαρμακοβιομηχανία , γεγονός που διαφοροποιεί έστω και σε μικρό βαθμό τη παραγωγική διαδικασία . Κάθε φάρμακο παράγεται βάση του εγκεκριμένου Τεχνικού Φακέλου Παραγωγής , με μία διαδικασία που έχει αναπτυχθεί ύστερα από πολυετή έρευνα ειδικά για το κάθε φαρμακευτικό σκεύασμα. Έτσι η ακολουθία των παραγωγικών διαδικασιών και του μηχανολογικού εξοπλισμού μπορεί να παρουσιάζει διαφοροποιήσεις από το γενικό πλάνο που έχει αναπτυχθεί στη παρούσα ερευνητική εργασία. Αυτό σημαίνει αυτόματα την προσαρμογή του συστήματος στις ιδιαιτερότητες της παραγωγής και συνεπώς την ύπαρξη ξεχωριστού διαγράμματος ροής για κάθε φαρμακευτικό σκεύασμα υπό τη μορφή δισκίου στη προκειμένη διερευνώμενη περίπτωση αλλά και κάθε μορφής φαρμακευτικού σκευάσματος.

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η εφαρμογή του συστήματος HACCP στη διαδικασία παραγωγής φαρμάκων και συγκεκριμένα δισκίων ε θα αποτελέσει ένα ακόμα επιπλέον εργαλείο στη προσπάθεια για την μείωση των φυσικών , χημικών , μικροβιολογικών αλλά και καταναλωτικών κινδύνων . Η ειδική κατηγορία του καταναλωτικού κοινού των συγκεκριμένων προϊόντων δικαιολογεί, "μέσα σε λογικά πλαίσια πάντα", την αύξηση του λειτουργικού κόστους που θα αφορά κυρίως την απασχόληση επιστημονικού προσωπικού.

Η αύξηση όμως αυτή δεν θα είναι στείρα όμως , καθώς η εφαρμογή τους αναμένεται να μειώσει το παραγωγικό κόστος τελικά με την μείωση των περιπτώσεων ανακλήσεων προϊόντων μη συμμορφούμενα με τις καθορισμένες από την ισχύουσα νομοθεσία προδιαγραφές. Το κόστος αυτό `είναι σημαντικό για κάθε φαρμακοβιομηχανία τόσο όσον αφορά το οικονομικό κομμάτι όσο και το καταναλωτικό που έχει να κάνει με την υγεία του καταναλωτή , την καταναλωτική πίστη στο συγκεκριμένο φάρμακο και εταιρεία και φυσικά τις νομικές και μη κυρώσεις , από ασθενείς , αντίστοιχες καταναλωτικές οργανώσεις και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκου.



Η εφαρμογή του συστήματος HACCP στη διαδικασία παραγωγής δισκίων , μια κατηγορία φαρμακευτικών σκευασμάτων ιδιαίτερα απαιτητική όσον αφορά τη παραγωγική τους διαδικασία, είναι μία ένδειξη της δυνατότητας εφαρμογή του και στις υπόλοιπες κατηγορίες φαρμακευτικών σκευασμάτων .

Έτσι αναλυτικότερα η εφαρμογή του συστήματος HACCP στη παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων υπό τη μορφή δισκίων αναμένεται να έχει τα παρακάτω αποτελέσματα

- ❖ Μείωση των περιπτώσεων ανακλήσεων φαρμακευτικών σκευασμάτων
- ❖ Μείωση , μακροπρόθεσμα του λειτουργικού κόστους της παραγωγικής διαδικασίας
- ❖ Μείωση των οικονομικών επιπτώσεων από την ανάκληση τους
- ❖ Καλύτερες επιδόσεις κατά την αξιολόγηση της παραγωγικής μονάδας από εσωτερικούς και εξωτερικούς επιθεωρητές
- ❖ Βελτίωση της εικόνας της εταιρίας στην εσωτερική αγορά και το εξωτερικό

Σε περιπτώσεις όπου η λειτουργία τέτοιων φαρμακευτικών παραγωγικών μονάδων γίνεται σε δυσμενείς οικονομικές συγκυρίες όπου η οικονομική δυστοκία δημιουργεί ανάγκες για μείωση του παραγωγικού κόστους, μέσω της μείωσης του προσωπικού , της αναζήτησης νέων προμηθευτών Α΄ υλών, και της προσαρμογής της λειτουργίας των βασικών δομών της βιομηχανίας αλλά και των απωλειών από ανακλήσεις προϊόντων , η εφαρμογή του συστήματος αναμένεται να βοηθήσει στην επίτευξη των οικονομικών στόχων της εταιρίας και την επιβίωση της σε ένα ιδιαίτερα ανταγωνιστικό περιβάλλον .

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ



Πίνακας 1. Βαθμίδες καθαρών χώρων κατά ISO 14644 βάση μεγέθους μικροσωματιδίων

ISO Class	Αριθμός μικροσωματιδίων / κυβικό μέτρο αέρα					
	0.1 μm	0.2 μm	0.3 μm	0.5 μm	1 μm	5 μm
ISO 1	10	2				
ISO 2	100	24	10	4		
ISO 3	1.000	237	102	35	8	
ISO 4	10.000	2.370	1.020	352	83	
ISO 5	100.000	23.700	10.200	3.520	832	29
ISO 6	1.000.000	237.000	102.000	35.200	8.320	293
ISO 7				352.000	83.200	2.930
ISO 8				3.520.000	832.000	29.300
ISO 9				35.200.000	8.320.000	293.000

Πίνακας 2. υποχρεωτικοί έλεγχοι για επιβεβαίωση συμμόρφωσης στο ISO 14644-1

Έλεγχος	Βαθμίδα καθαρότητας χώρου (Class)	Μέγιστο χρονικό διάστημα ανάμεσα σε δύο ελέγχους	Οδηγίες ελέγχου
Μέτρηση μικροσωματιδιακής επιμόλυνσης (Particle Count Test)	<= ISO 5	6 μήνες	ISO 14644-1, Annex A
	> ISO 5	12 μήνες	
Μέτρηση διαφορικής πίεσης (Air Pressure Difference)	Όλες οι βαθμίδες	12 μήνες	ISO 14644-1, Annex B5
Ροή αέρα (Airflow)	Όλες οι βαθμίδες	12 μήνες	ISO 14644-1, Annex B4

Πίνακας 3. Υποκατηγορίες προτύπου ISO 14644

Υποκατηγορία	Τίτλος
ISO 14644-1	Classification of Air Cleanliness
ISO 14644-2	Cleanroom Testing for Compliance
ISO 14644-3	Methods for Evaluating and Measuring Cleanrooms and Associated Controlled Environments
ISO 14644-4	Cleanroom Design and Construction
ISO 14644-5	Cleanroom Operations
ISO 14644-6	Terms, Definitions and Units
ISO 14644-7	Enhanced Clean Devices
ISO 14644-8	Molecular Contamination

Πίνακας 4. Προτεινόμενες εναλλαγές αέρα ανάλογα με την κλάση καθαρότητας των χώρων

Εναλλαγές αέρα (ACR) / βαθμίδα καθαρότητας καθαρών χώρων (Clean Rooms)		
Βαθμίδες καθαρότητας κατά FS209E	Αντιστοιχία βαθμίδας καθαρότητας κατά το πρότυπο ISO	ACR (Air Change Rate)
1	ISO 3	360-540
10	ISO 4	300-540
100	ISO 5	240-480
1.000	ISO 6	150-240
10.000	ISO 7	60-90
100.000	ISO 8	5-48

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΣΤΑΔΙΟ ΖΗΤΗΣΗΣ Α ΥΛΩΝ				
	I. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ & ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ	II. ΣΤΟΧΟΣ	III. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΠΟΚΑΙΣΗΣ	
			IIIα. ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΣ	IIIβ. ΤΕΧΝΙΚΟΣ
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	• Καθαρισμός χώρου	Αποφυγή επιμόλυνσης	√	
	• Καθαρισμός οργάνων και μηχανών			
	• Υγιεινή προσωπικού			
	ΟΡΓΑΝΩΝ & ΜΗΧΑΝΩΝ			
ΠΡΟΚΑΤΑΡΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	I. ΖΥΓΩΝ	Σωστή ζύγιση α' υλών	√	√
	II. ΜΕΤΡΗΤΩΝ ΣΩΜΑΤΙΔΙΑΚΟΥ ΦΟΡΤΙΟΥ	Αποφυγή επιμόλυνσης		√
	III. ΣΥΣΤΗΜΑ ΕΞΑΕΡΙΣΜΟΥ-ΠΙΕΣΗΣ	Αποφυγή επιμόλυνσης	√	√
		Αποφυγή αλλοίωσης α' ύλης		
	• Αναλογίας συστατικών	Καταλληλότητα φαρμάκου	√	
Αποτελεσματικότητα φαρμάκου				



ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΣΤΑΔΙΟ ΑΝΑΜΙΚΤΗΡΙΟΥ

	I. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ & ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ	II. ΣΤΟΧΟΣ	III. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ	
			IIIα. ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΣ	IIIβ. ΤΕΧΝΙΚΟΣ
ΠΡΟΚΑΤΑΡΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟΙ	• Καθαρισμός χώρου	Αποφυγή επιμόλυνσης	√	
	• Καθαρισμός οργάνων και μηχανών	Αποφυγή επιμόλυνσης	√	
		Αποφυγή εσφαλμένων μετρήσεων	√	
	• Υγιεινή προσωπικού	Αποφυγή επιμόλυνσης	√	
		Προστασία προσωπικού	√	
	• Σωστή λειτουργία οργάνων και μηχανών*	Αποφυγή επιμόλυνσης	√	√
		Αποφυγή σφαλμάτων	√	√
	• Ρύθμιση οργάνων	Αποφυγή σφαλμάτων	√	√
	• Φόρμουλα φαρμάκου	Καταλληλότητα φαρμάκου	√	
		Ποιότητα φαρμάκου	√	
• Αναλογία συστατικών	Καταλληλότητα φαρμάκου	√	√	
	Ποιότητα φαρμάκου	√	√	
• Ποιοτικά χαρακτηριστικά**	Καταλληλότητα φαρμάκου	√	√	
	Ποιότητα φαρμάκου	√	√	
• Διαδικασία ανάμειξης***	Καταλληλότητα φαρμάκου	√	√	
	Ποιότητα φαρμάκου	√	√	
• Ομογενοποίηση μείγματος	Καταλληλότητα φαρμάκου	√	√	
	Ποιότητα φαρμάκου	√	√	

* αφορά όχι μόνο τα μηχανήματα ανάμειξης αλλά και το σύστημα ρύθμισης της θερμοκρασίας, υγρασίας και πίεση του δωματίου, μετρητές σωματιδιακού φορτίο

** αφορά χημικά, φυσικά και μικροβιολογικά χαρακτηριστικά των συστατικών, του μείγματος, καθώς και τα πιστοποιητικά καταλληλότητας αυτών

*** αφορά τη σειρά ανάμειξης των συστατικών του φαρμάκου καθώς και τις ιδιαίτερες συνθήκες (υγρασία, θερμοκρασία) που θα πρέπει να επικρατούν στο αναμεικτήριο κατά την ανωτέρω διαδικασία

ΠΙΝΑΚΑΣ 7: ΣΤΑΔΙΟ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΡΙΟΥ*

	I. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ & ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ	II. ΣΤΟΧΟΣ	III. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ	
			IIIα. ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΣ	IIIβ. ΤΕΧΝΙΚΟΣ
ΠΡΟΚΑΤΑΡΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	• Καθαρισμός χώρου	Αποφυγή επιμόλυνσης	√	
	• Καθαρισμός οργάνων και μηχανών	Αποφυγή επιμόλυνσης	√	
		Αποφυγή εσφαλμένων μετρήσεων	√	
	• Υγιεινή προσωπικού	Αποφυγή επιμόλυνσης	√	
		Προστασία προσωπικού	√	
	• Σωστή λειτουργία οργάνων και μηχανών**	Αποφυγή επιμόλυνσης	√	√
		Αποφυγή σφαλμάτων	√	√
	• Ρύθμιση οργάνων	Αποφυγή σφαλμάτων	√	√
	• Γενικής εμφάνισης του φαρμάκου	Αίσθηση ασφάλειας	√	√
		Καταλληλότητα φαρμάκου	√	√
• Βάρους	Καταλληλότητα φαρμάκου	√	√	
	Αποτελεσματικότητα φαρμάκου	√	√	
• Αποσάθρωσης	Καταλληλότητα φαρμάκου	√	√	
	Αποτελεσματικότητα φαρμάκου	√	√	
• Πίεσης***	Καταλληλότητα φαρμάκου	√	√	
	Αποτελεσματικότητα φαρμάκου	√	√	
• Περιεκτικότητας	Καταλληλότητα φαρμάκου	√	√	
	Ομοιογένειας συστατικών	√	√	
	Αποτελεσματικότητα φαρμάκου	√	√	
• Μικροβιολογικός	Καταλληλότητα φαρμάκου	√	√	

* αφορά φάρμακα που για να αποκτήσουν την τελική τους μορφή είναι απαραίτητη η περαιτέρω επεξεργασία του μείγματος. Τέτοια είναι τα χάπια και οι κάψουλες που περιέχουν pellets

** αφορά όχι μόνο τα μηχανήματα μορφοποίησης αλλά και το σύστημα ρύθμισης της θερμοκρασίας, υγρασίας και πίεση του δωματίου, μετρητές σωματιδιακού φορτίου

*** σε περίπτωση που διαπιστωθεί απόκλιση όσον αφορά τη πίεση των χαπιών είτε αυτή είναι προς τα επάνω είτε προς τα κάτω τότε γίνεται κονιορτοποίηση των παπιών για την παρασκευή εκ νέου άλλων χαπιών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. ΣΤΑΔΙΟ ΠΛΗΡΩΣΗΣ ΦΙΑΛΙΔΙΩΝ

	I. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ & ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ	II. ΣΤΟΧΟΣ	III. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ	
			IIIα. ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΣ	IIIβ. ΤΕΧΝΙΚΟΣ
ΠΡΟΚΑΤΑΡΤΙΚΟ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗ	• Καθαρισμός χώρου	Αποφυγή επιμόλυνσης	√	
	• Καθαρισμός οργάνων και μηχανών	Αποφυγή επιμόλυνσης	√	
		Αποφυγή εσφαλμένων μετρήσεων	√	
	• Υγιεινή προσωπικού	Αποφυγή επιμόλυνσης	√	
		Προστασία προσωπικού	√	
	• Σωστή λειτουργία οργάνων και μηχανών*	Αποφυγή επιμόλυνσης	√	√
		Αποφυγή σφαλμάτων	√	√
	• Ρύθμιση οργάνων	Αποφυγή σφαλμάτων	√	√
	• Γενική εμφάνιση	Αίσθηση ασφάλειας	√	√
	• Ποσότητα	Καταλληλότητα φαρμάκου	√	√
		Αποτελεσματικότητα φαρμάκου	√	√
	• Όγκο	Καταλληλότητα φαρμάκου	√	√
Αποτελεσματικότητα φαρμάκου		√	√	
• Βάρους	Καταλληλότητα φαρμάκου	√	√	
	Αποτελεσματικότητα φαρμάκου	√	√	
• Περιεκτικότητας	Καταλληλότητα φαρμάκου	√	√	
	Ομοιογένειας συστατικών	√	√	
	Αποτελεσματικότητας φαρμάκου	√	√	
• Μικροβιολογικός	Καταλληλότητα φαρμάκου	√	√	

* αφορά όχι μόνο τα μηχανήματα πλήρωσης αλλά και το σύστημα ρύθμισης τη θερμοκρασίας, υγρασίας και πίεση του δωματίου, μετρητές σωματιδιακού φορτίου

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. ΣΤΑΔΙΟ ΕΠΙΚΟΛΛΗΣΗΣ ΕΤΙΚΕΤΑΣ

	I. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ & ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ	II. ΣΤΟΧΟΣ	III. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ	
			IIIα. ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΣ	IIIβ. ΤΕΧΝΙΚΟΣ
ΠΡΟΣΑΡΤΗΤΟ ΕΛΕΧΟΙ	• Καθαρισμός χώρου	Αποφυγή επιμόλυνσης του περιέκτη με σκόνη μικρόβια	√	
	• Καθαρισμός οργάνων και μηχανών			
	• Υγιεινή προσωπικού			
	• Σωστή λειτουργία οργάνων και μηχανών	Αποφυγή προβλημάτων κατά την επικόλληση που θα προκαλέσουν καθυστερήσεις στη παραγωγική διαδικασία	√	
	• Στοιχείων ετικέτας	Αποφυγή πρόκλησης σύγχυσης στον καταναλωτή		
Π.Ε.Ε. ΕΛΕΧΟΙ	• Γενική εμφάνιση	Αίσθηση ασφάλειας*	√	√
	• Στοιχείων ετικέτας	Αποφυγή πρόκλησης σύγχυσης στον καταναλωτή**	√	
		Προστασία υγείας καταναλωτή***	√	

* ετικέτες που παρουσιάζουν κακή εμφάνιση ή είναι δυσανάγνωστοι , η είναι λερωμένοι δεν δημιουργούν αίσθημα ασφάλειας για τις συνθήκες παραγωγής του φαρμάκου και τη ευθυνότητα του παραγωγού

** η περίπτωση να αναγράφεται στην ετικέτα διαφορετική περιεκτικότητα σε δραστική από αυτή που αναγράφεται στη συσκευασία μπορεί να προκαλέσει στην απλούστερη περίπτωση σύγχυση , στην σοβαρότερη , υπερδοσολογία με αντίστοιχες επιπτώσεις στην υγεία του καταναλωτή

*** στην ετικέτα αναγράφεται και η ημερομηνία λήξης του φαρμάκου καθώς και οδηγίες αποθήκευσης του στοιχεία απαραίτητα να γνωρίζει ο κάθε ασθενής

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. ΣΤΑΔΙΟ ΤΕΛΙΚΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

	I. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ & ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ	II. ΣΤΟΧΟΣ	III. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ	
			IIIα. ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΣ	IIIβ. ΤΕΧΝΙΚΟΣ
ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟΙ	• Καθαρισμός χώρου	Αποφυγή επιμόλυνσης του περιέκτη με σκόνη και μικρόβια	√	
	• Καθαρισμός οργάνων και μηχανών			
	• Υγιεινή προσωπικού			
	• Σωστή λειτουργία οργάνων και μηχανών	Αποφυγή προβλημάτων κατά την συσκευασία που θα προκαλέσουν καθυστερήσεις στη παραγωγική διαδικασία	√	
	• Στοιχείων συσκευασίας	Αποφυγή πρόκλησης σύγχυσης στον καταναλωτή Προστασία υγείας καταναλωτή	√ √	
• Στοιχείων περιέκτη				
• Στοιχείων ετικέτας				
• Οδηγιών χρήσης				
ΕΛΕΓΧΟΙ	• Γενική εμφάνιση	Αίσθηση ασφάλειας	√	
	• Στοιχείων συσκευασίας	Αποφυγή πρόκλησης σύγχυσης στον καταναλωτή Προστασία υγείας καταναλωτή	√ √	√
	• Στοιχείων περιέκτη			
	• Στοιχείων ετικέτας			
	• Οδηγιών χρήσης			



ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΣΗΜΕΙΩΝ ΕΛΕΙΧΟΥ		ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΙΟΙΟΙΗΤΗ ΚΡΙΣΙΜΟΝ ΣΗΜΕΙΩΝ	ΕΙΔΟΣ ΚΡΙΣΙΜΩΝ ΟΡΙΩΝ
Ομάδα	Συστήματα ελέγχου (αερισμού/υγρασίας/θερμοκρασίας/πίεσης)	CCPs	
Ομάδα Α	Καθαριότητα & απολύμανση συσκευών και χώρων εργασίας	CCP Νο: (1)/(3)/(12)/(19)/(27)/(35)/(41)/(48)/	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Αριθμός χώρων (ρυθμός ανανέωσης αέρα/ ταχύτητα αέρα) ❖ Αριθμός σωματιδιακού φορτίου ❖ Αριθμός μικροβιακού φορτίου ❖ Διαφορά πίεσης ❖ Θερμοκρασία & υγρασία
Ομάδα Β	Καταλληλότητα ενδυμασίας & κανόνες υγιεινής	CCP Νο: (4)/(5)/(9)/(14)/(15)/(23)/(24)/(30)/(31)/(37)/(38)/(44)/(45)	Απουσία ξένων υλών/χημικών παραγόντων / μικροβιακού φορτίου λόγω προηγούμενης χρήσης του ίδιου χώρου
Ομάδα Γ	Καταλληλότητα υλικών Καθαρισμού	CCP Νο: (6)/(17)/(26)/(34)/(40)/(47)	Ξένες ύλες/ χημικοί παραγόντων / μικροβιακό φορτίο
Ομάδα Δ	Καταλληλότητα των συνθηκών αποθήκευσης των α υλών και υλικών συσκευασίας	CCP Νο: (16)/(25)/(33)/(39)/(46)	Απουσία χημικών παραγόντες
Ομάδα Ε		CCP Νο: (2)/(8)/(13)/(58)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Υγρασία χώρου ❖ Θερμοκρασία ❖ Φωτισμός ❖ Έλλειψης οξυγόνου

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΣΗΜΕΙΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ		ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΙ ΣΗΜΕΙΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ	CCPs	ΕΙΔΟΣ ΚΡΙΣΙΜΩΝ ΟΡΙΩΝ
Ομάδα Ζ	Διαδικασια ελέγχου α υλών	CCP Νο: (10)/(11)/(28)	Αναλυτικά σφάλματα	
Ομάδα Η	Διαδικασια βάση PTD	CCP Νο: (20)(21)/(29)	Φαρμακοτεχνικά σφάλματα	
Ομάδα Θ	Διαδικασια συντήρησης μηχανών	CCP Νο: (18)/(32)/(42)	Αποβλίσεις μηχανολογικού εξοπλισμού	
Ομάδα Ι	Ποιοτικοί παράμετροι	CCP Νο: (36)/(43)	Φαρμακοτεχνικά σφάλματα	
Ομάδα Κ	Πληροφοριακά στοιχεία	CCP Νο: (49)(52)/(53)/(56)/(57)	Καταναλωτικοί κίνδυνοι	

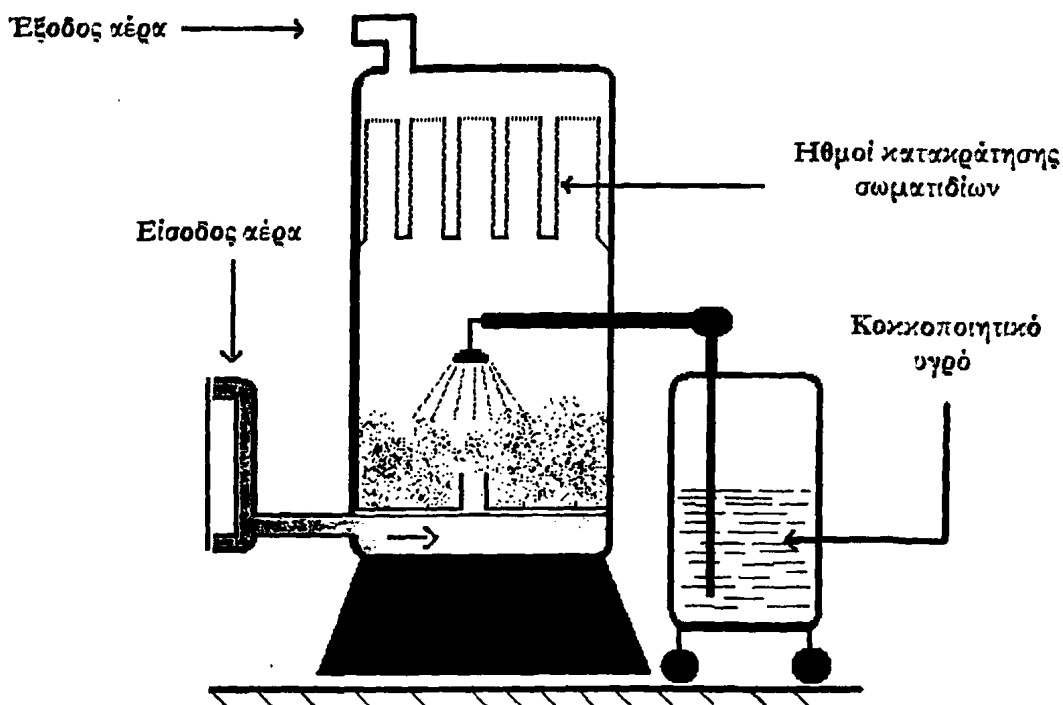


ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ»		
Μη «επινοησιακά βραβυόμενα» Σημεία Ελέγχου		
ΣΗΜΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	Νο	ΕΙΔΟΣ ΚΡΙΣΙΜΩΝ ΟΡΙΩΝ
Λήψη αντιπροσωπευτικών δειγμάτων ά υλών & υλικών	CCP 7	Αναλυτικές αποκλίσεις – αποτυχία τεμνηρίωσης
Αριθμός δισκίων	CCP 50	Ανεπαρκής θεραπευτική αγωγή
Ασφάλεια συσκευασίας	CCP 51	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Μικροβιακό φορτίο ❖ Σταθερότητα φαρμάκου ❖ Χημική επιμόλυνση



Πίνακας 12. Παράμετροι που επηρεάζουν τα χαρακτηριστικά των κόκκων που παράγονται με ψεκασμό ρευστοποιηθέντος στρώματος κόνεως.

Παράμετροι της διαδικασίας	Παράμετροι του προϊόντος
Φόρτωση σε υλικό	Τύπος συνδετικού
Ταχύτητα αέρα ρευστοποίησης	Ποσότητα συνδετικού
Θερμοκρασία αέρα ρευστοποίησης	Διαλύτης συνδετικού
Υγρασία αέρα ρευστοποίησης	Συγκέντρωση συνδετικού διαλύματος
Ιδιότητες ψεκαστικού υγρού	Θερμοκρασία συνδετικού διαλύματος
Τύπος ψεκαστήρα	Ρευστοποίηση κόνεως
Γωνία ψεκασμού	Υδροφοβικότητα κόνεως
Χρόνος ψεκασμού	
Ταχύτητα υγρού	
Ταχύτητα αέρα ψεκασμού	
Πίεση αέρα ψεκασμού	
Μέγεθος σταγόνας	



Εικόνα 1. Κοκκοποιητής ρευστοποιηθέντος στρώματος κόνεως

Πίνακας 13: Ορολογία της Διπλωματικής Εργασίας και Επεξήγηση αυτής

Definitions	Ορισμοί	Επεξήγηση
Absolute safety	Απόλυτη ασφάλεια	Είναι η εξασφάλιση αδυναμίας τραυματισμού ή πρόκληση ασθένειας από την κατανάλωση του τροφίμου
Active Material	Δραστική ουσία	Είναι ενεργό συστατικό του φαρμάκου που είναι υπεύθυνο για το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα
Active Substance Master File	Φάκελος Δεδομένων Δραστικής ουσίας	Ο εγκεκριμένος φάκελος που περιέχει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για τη κάθε δραστική ουσία
Certification	Πιστοποίηση	Επιβεβαίωση από ανεξάρτητη αρχή ή οργανισμό της πλήρους συμμόρφωσης ενός προϊόντος ή μιας διαδικασίας ή μιας υπηρεσίας στην κείμενη νομοθεσία και προδιαγραφές
Control measures	Μέτρα ελέγχου	Κάθε ενέργεια ή δραστηριότητα που αποσκοπεί στην πρόληψη ή εξάλειψη ενός διατροφικού κινδύνου ή την μείωσή του σε αποδεκτά όρια
Corrective action	Διορθωτική ενέργεια	Κάθε ενέργεια που λαμβάνει χώρα όταν διαπιστώνεται απώλεια ελέγχου σε κάποιο C.C.P
Control point (C.P)	Σημείο ελέγχου	Σημείο της παραγωγικής διαδικασίας στο οποίο διενεργείται ποιοτικός έλεγχος
Critical Control Points (CCPs)	Κρίσιμα σημεία ελέγχου (Κ.Σ.Ε)	Σημεία της παραγωγικής διαδικασίας που δύναται να παρέμβει κάποιος για την πρόληψη ή την εξάλειψη ενός κινδύνου ή την μείωσή του σε αποδεκτά όρια
Critical limit	Κρίσιμο όριο	Κριτήριο που καθορίζει τα αποδεκτά/μη αποδεκτά όρια ενός κινδύνου
Decision tree	Δέντρο αποφάσεων	Σειρά ερωτήσεων που οδηγούν στον καθορισμό των κρίσιμων σημείων ελέγχου
Deviation	Απόκλιση	Είναι η αδυναμία συμμόρφωσης με κάποιο όριο σε ένα κρίσιμο σημείο ελέγχου
Disintegration	Αποσάθρωση	Διαδικασία ελέγχου του χρόνου που απαιτείται για την πλήρη διάλυση του δισκίου σε συνθήκες που εξομοιώνουν το ανθρώπινο στομάχι
Dissolution	Διαλυτοποίηση	Διαδικασία ελέγχου του ρυθμού αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας σε συνθήκες που εξομοιώνουν το ανθρώπινο στομάχι



Process flow diagram	Διάγραμμα ροής	Σχηματική παρουσίαση των παραγωγικών σταδίων μιας βιομηχανικής μονάδος με ταυτόχρονη επεξήγηση των τεχνικών δεδομένων
Product Technical Dossier (P.T.D)	Τεχνικός Φάκελος Προϊόντος	Ο φάκελος παραγωγής του φαρμάκου που περιέχει όλες τις λεπτομέρειες της παραγωγικής διαδικασίας του φαρμάκου
Good Manufacturing Practices (GMP) /Good hygiene Practices (GHP)	Κανόνες Καλής Παραγωγής/Ορθές Πρακτικές Υγιεινής	Συνδυασμός παραγωγικών διαδικασιών που στοχεύουν στη διασφάλιση της ποιότητας και της υγιεινής
Good Laboratory Practice (G.L.P)	Καλές Εργαστηριακές Πρακτικές	Θεσμοθετημένοι κανόνες λειτουργίας χημικών και μικροβιολογικών εργαστηρίων
Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP)	Ανάλυση κινδύνου στα κρίσιμα σημεία ελέγχου	Σύστημα αναγνώρισης των κινδύνων και των προληπτικών μέτρων που πρέπει να ληφθούν για τον έλεγχό τους με στόχο την διασφάλιση της ποιότητας των παραγόμενων τροφίμων
Hazard analysis	Ανάλυση κινδύνου	Διαδικασία συλλογής και αξιολόγησης πληροφοριών που αφορούν τους κινδύνους και τις ιδιαίτερες συνθήκες που οδηγούν στην εμφάνισή τους με στόχο την διαπίστωση της σημασίας τους και την ένταξή τους ή μη σε ένα σύστημα HACCP
HACCP team	Ομάδα HACCP	Ομάδα εργαζομένων που είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη και την εφαρμογή ενός συστήματος HACCP
In Process Control (I.P.C)	Έλεγχος παραγωγής σε πραγματικό χρόνο	Έλεγχος των ποιοτικών παραμέτρων κατά την διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας
Monitoring	Παρακολούθηση	Δημιουργία σχεδίου παρατήρησης , μετρήσεων και καταγραφής συγκεκριμένων παραμέτρων ενός σταδίου της παραγωγικής διαδικασίας για να διαπιστωθεί αν η όλη διαδικασία βρίσκεται υπό πλήρη έλεγχο
Pharmacovigilance	Φαρμακοεπαγρύπνηση	Είναι η διαδικασία και η επιστήμη της παρακολούθησης της ασφάλειας των φαρμάκων και της λήψης μέτρων για τη μείωση των κινδύνων και την αύξηση της ωφέλειάς τους
Quality	Ποιότητα	Είναι το σύνολο των ιδιοτήτων και χαρακτηριστικών ενός προϊόντος ή

		μίας υπηρεσίας που εξυπηρετούν συγκεκριμένες ανάγκες
Quality Assurance (Q.A)	Διασφάλιση Ποιότητας	Το σύνολο των διαδικασιών που έχουν ως στόχο τη επίτευξη των ελάχιστων ποιοτικών κριτηρίων
Quality Control (Q.C)	Έλεγχος Ποιότητας	Διαδικασία ελέγχου ποιοτικών παραμέτρων της παραγωγικής διαδικασίας
Excipient	Έκδοχο	Ανενεργό συστατικό του φαρμάκου που λειτουργεί ως όχημα για την δραστική ουσία
Relative safety	Σχετική ασφάλεια	Η βεβαιότητα ότι δεν πρόκειται να προκληθεί ασθένεια ή τραυματισμός από την κατανάλωση του φαρμάκου όταν τηρηθούν σωστά οι οδηγίες και τα όρια κατανάλωσης
Standard Operating Procedures (S.O.P)	Καθορισμένες Πρακτικές Λειτουργίας	Κανόνες που διέπουν τη λειτουργία ενός εργοστασίου στα πλαίσια της εφαρμογής των GMPs
Significant hazard	Σημαντικός Κίνδυνος	Κάθε βιολογική , χημική ή φυσική ιδιότητα που μπορεί να μετατρέψει ένα τρόφιμο σε επικίνδυνο για ανθρώπινη κατανάλωση
Tablet	Δισκίο	Φαρμακευτικό σκεύασμα στερεής μορφής συνήθως σφαιρικού σχήματος με επίπεδη ή κυρτή επιφάνεια
Risk	Επικινδυνότητα	Είναι η πιθανότητα εμφάνισης ενός κινδύνου κατά την παραγωγική διαδικασία
Sensitive ingredient	Ευαίσθητο συστατικό	Κάθε συστατικό που σχετίζεται με συγκεκριμένο βιολογικό ,χημικό ή φυσικό κίνδυνο
Validation	Επικύρωση	Υπαρξη πιστοποιητικών και εγγράφων ότι τα δομικά στοιχεία ενός συστήματος HACCP λειτουργούν αποτελεσματικά
Verification	Επαλήθευση	Χρήση μεθόδων , διαδικασιών , εξετάσεων και εκτιμήσεων συμπληρωματικά του monitoring για την διαπίστωση της σωστής λειτουργίας ενός συστήματος HACCP

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Διεθνείς Νομοθεσία , Κανονισμοί και Πρότυπα

- WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations , Quality Assurance of Pharmaceuticals, Good Manufacturing Practices and inspection, WHO, 2006
- WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Quality assurance of pharmaceuticals: A compendium of guidelines and related materials Vol 1, WHO, Geneva 1997
- WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations A model quality assurance system for procurement agencies, WHO, 2007
- WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Starting materials for pharmaceuticals products: control and safe trade, Geneva 1998
- WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, report 37 & 39, Geneva, 2005
- WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Guide to good storage practices for pharmaceuticals, WHO, Annex 9
- Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to Pharmaceuticals, WHO technical report Series no 908, 2003
- European drug master file, procedure for active substances, Directive 75/318/EEC
- European Pharmacopoeia 8.0
- British Pharmacopoeia 2012 and Updates
- ISO 14644-1:1999 Clean rooms and associated controlled environments –Part 1, Classification of air cleanliness

Εθνική Νομοθεσία

- ΦΕΚ 135/ 29.01.2009 -ΑΠΟΦΑΣΗ ΑΡ. 0-833/18^η/6.10.2008 ΕΟΦ, Καθορισμός των κατευθυντηρίων Γραμμών της Ε.Ε. σχετικά με τις "Αρχές και τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα Φάρμακα και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης"
- ΟΔΗΓΙΑ 2001/83/ΕΚ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ της 6ης Νοεμβρίου 2001 περί κοινοτικού κώδικα για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση
- ΟΔΗΓΙΑ 2003/63/ΕΚ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ της 25ης Ιουνίου 2003 για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου περί κοινοτικού κώδικα για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση

Κλασική βιβλιογραφία

- Dilon M, GriffithC. (2001), How to HACCP .M.D. Associates, 3rd Edition
- ΚΙΟΡΤΣΗΣ ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ , Υγρή κοκκοποίηση και ανάπτυξη στερεών φαρμακευτικών μορφών ελεγχόμενης αποδέσμευσης , Διδακτορική Διατριβή ΑΠΘ, 2001

www.eu.europa.eu.org

www.iso.org

www.who.org

www.eof.gr

www.reportlinker.com

www.asepticTechnologies.gr

www.pharmaguideline.com

www.gea-ps.com

www.ema.europa.eu

www.PharmaManufacturing.com

www.Farmainfo.net

www.EverySpec.com

<http://www.pharmacistspharmajournal.org>

Ηλεκτρονικά βιβλία

-Martin Melzer, GMP Training Course, EU GMP Requirements Sterile medical products, 2009

-Martinez E Jose ,Microbiological bioburden on oral solid dosage forms, Pharmaceutical Technology, February 2002

-Stephen P. Denyer - Rosamund M. Baird, Guide to Microbiological control in Pharmaceuticals and Medicine Devices , CRC Press, 2007 2nd Edition

E-Book Series , Pharmaceutical Technology , Solid Dosage and Exipients , 2014