

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥ,
ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ»

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

**«Συστήματα διαχείρισης ποιότητας στην παραγωγή
φαρμακευτικών προϊόντων.**

**Σύγκριση των απαιτήσεων των προτύπων συστημάτων ISO με τις
κατευθυντήριες γραμμές του Διεθνούς Συμβουλίου Εναρμόνισης
και των αρχών της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής.»**

ΠΡΙΦΤΗ ΔΕΣΠΟΙΝΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2024

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥ,
ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ»

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

**«Συστήματα διαχείρισης ποιότητας στην παραγωγή
φαρμακευτικών προϊόντων.**

**Σύγκριση των απαιτήσεων των προτύπων συστημάτων ISO με τις
κατευθυντήριες γραμμές του Διεθνούς Συμβουλίου Εναρμόνισης
και των αρχών της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής.»**

ΟΝΟΜ/ΥΜΟ Μ.Φ. : ΠΡΙΦΤΗ ΔΕΣΠΟΙΝΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2024

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χριστίνα Δάλλα, Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ (Επιβλέπουσα)

Ελένη Ριζά, Ε.ΔΙ.Π., Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ευεργετική επίδραση των φαρμάκων στον οργανισμό είναι αδιαμφισβήτητη. Καθώς όμως η παρασκευή του προκύπτει από ένα σύνολο ενεργειών, τόσο ανθρώπινων όσο και μηχανικών, η πιθανότητα σφαλμάτων κατά τη διαδικασία αυτή είναι ιδιαίτερα αυξημένη. Συνεπώς, είναι επιτακτική η ανάγκη να πραγματοποιούνται αυστηρότατοι έλεγχοι και επικυρώσεις σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής του σκευάσματος, έτσι ώστε να διασφαλίζεται η ποιότητά του.

Η έννοια της ποιότητας αποτελεί κομβικό όρο στη φαρμακοβιομηχανία. Επιβάλλεται να είναι υψίστης σημασίας καθ' όλη τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας του προϊόντος. Για να επιτευχθεί αυτό, κάθε φαρμακοβιομηχανία οφείλει να υιοθετεί συστήματα ποιότητας, τα οποία διασφαλίζουν ότι το φαρμακευτικό προϊόν καλύπτει όλες τις απαιτήσεις και ότι μπορεί να κυκλοφορήσει στην αγορά, χωρίς επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών.

Στην παρούσα εργασία τονίζεται η σημασία της διαχείρισης ποιότητας στην παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων και αναφέρονται οι παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στην επίτευξη του στόχου αυτού. Οι αναφερόμενοι αυτοί παράγοντες είναι οι κανόνες της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής, οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, τα πρότυπα συστήματα ISO και οι κατευθυντήριες γραμμές ποιότητας του Διεθνούς Συμβουλίου Εναρμόνισης.

Συγκεκριμένα, παρατίθενται και συγκρίνονται οι κανόνες της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής με την κατευθυντήρια γραμμή του Διεθνούς Συμβουλίου Εναρμόνισης ICH Q10 και με το σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας ISO 9001:2015. Στη συνέχεια, παρατίθεται και συγκρίνεται η κατευθυντήρια γραμμή του Διεθνούς Συμβουλίου Εναρμόνισης ICH Q9 “Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας” με το σύστημα ISO 14971:2019 “Διαχείριση Κινδύνου για Ιατρικές Συσκευές”.

Λέξεις – κλειδιά: Φαρμακοποιία, Διαχείριση ποιότητας, Ποιότητα φαρμάκου, Ορθή παρασκευαστική πρακτική, ISO 9001:2015, ISO 14971:2019, ICH Q7, ICH Q9, ICH Q10

ABSTRACT

The beneficial effect of medicines on the body is undeniable. However, as its preparation is the result of a set of actions, both human and mechanical, the possibility of errors in this process is particularly high. It is therefore imperative that rigorous controls and validations are carried out at all stages of the formulation's life cycle to ensure its quality. The concept of quality is a key term in the pharmaceutical industry. It must be of the utmost importance throughout the product production process. In order to achieve this, every pharmaceutical company must adopt quality systems that ensure that the pharmaceutical product meets all requirements and can be placed on the market without any impact on the health of patients.

In this paper, the importance of quality management in the production of pharmaceutical products is emphasized and the factors that contribute to the achievement of this goal are mentioned. These factors mentioned are the rules of Good Manufacturing Practice, the European Pharmacopoeia guidelines, the ISO standard systems and the quality guidelines of the International Council for Harmonization. More specifically, the rules of Good Manufacturing Practice are listed and compared with the International Council for Harmonization guideline ICH Q10 and the ISO 9001:2015 Quality Management System. Then, the International Council for Harmonization guideline ICH Q9 "Quality Risk Management" is listed and compared with the ISO 14971:2019 "Risk Management for Medical Devices system".

Key words: Pharmacopoeia, Quality management, Drug quality, Good manufacturing practice, ISO 9001:2015, ISO 14971:2019, ICH Q7, ICH Q9, ICH Q10

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ Χριστίνα Δάλλα, ως επιβλέπουσα της εργασίας μου και μέλος της τριμελούς επιτροπής. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, την κα Ελένη Ριζά, μέλος Ε.ΔΙ.Π. και την καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ Θεοδώρα Ψαλτοπούλου. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη γραμματέα του μεταπτυχιακού προγράμματος κα Μαργαρίτα Νάσση για τη βοήθειά της.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ABSTRACT	5
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	7
1. Εισαγωγή.....	9
2. Ορισμός φαρμάκου	10
3. Η έννοια της ποιότητας.....	11
3.1. Η ποιότητα στη φαρμακοβιομηχανία.....	11
3.2. Διαχείριση Ποιότητας	12
4. Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία – Η εξέλιξη και ο ρόλος της	14
5. Κανόνες ορθής παρασκευαστικής πρακτικής (Good manufacturing practices).....	15
6. ICH (International conference on harmonisation- Διεθνές συμβούλιο εναρμόνισης).....	23
6.1. Κατευθυντήριες γραμμές ποιότητας (Quality Guidelines)	23
6.1.1. ICH Q7 – Ορθή παρασκευαστική πρακτική για ενεργά φαρμακευτικά συστατικά	24
6.1.2. ICH Q9 - διαχείριση κινδύνου ποιότητας.....	25
6.1.3. ICH Q10 – φαρμακευτικό σύστημα ποιότητας.....	29
7. ΣΕΙΡΑ ISO.....	34
7.1. ISO 9001:2015.....	34
7.2. ISO 14971:2019	37
8. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΡΟΤΥΠΟΥ ISO 14971 ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΑ ΓΡΑΜΜΗ ICH Q9	40
9. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΡΟΤΥΠΟΥ ISO 9001, ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΑΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ICH Q10 ΚΑΙ GMP	42
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	44
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	46

1. Εισαγωγή

Η ευεργετική επίδραση των φαρμάκων στον οργανισμό είναι αδιαμφισβήτητη. Καθώς όμως η παρασκευή του προκύπτει από ένα σύνολο ενεργειών, τόσο ανθρώπινων όσο και μηχανικών, η πιθανότητα σφαλμάτων κατά τη διαδικασία αυτή είναι ιδιαίτερα αυξημένη. Συνεπώς, είναι επιτακτική η ανάγκη να πραγματοποιούνται αυστηρότατοι έλεγχοι και επικυρώσεις σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής του σκευάσματος, έτσι ώστε να διασφαλίζεται η ποιότητά του.

Η έννοια της ποιότητας αποτελεί κομβικό όρο στη φαρμακοβιομηχανία. Επιβάλλεται να είναι υψίστης σημασίας καθ' όλη τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας του προϊόντος. Για να επιτευχθεί αυτό, κάθε φαρμακοβιομηχανία οφείλει να υιοθετεί συστήματα ποιότητας, τα οποία διασφαλίζουν ότι το φαρμακευτικό προϊόν καλύπτει όλες τις απαιτήσεις και ότι μπορεί να κυκλοφορήσει στην αγορά, χωρίς επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών.

Για τη διασφάλιση της ποιότητας ενός προϊόντος επιβάλλεται να τηρούνται οι νομοθεσίες, οι οδηγίες και οι κατευθυντήριες γραμμές από την έναρξη της παραγωγής μέχρι την τελική διανομή του. Οι κανόνες της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής, τα πρότυπα συστήματα ISO και οι κατευθυντήριες γραμμές του “Διεθνούς Συμβουλίου Εναρμόνισης” (ICH) χρειάζεται να υιοθετούνται από τις φαρμακευτικές εταιρίες και να εφαρμόζονται σε όλα την παραγωγική διαδικασία.

Σημαντικό τμήμα σε μια φαρμακοβιομηχανία είναι το τμήμα του ποιοτικού ελέγχου. Στα εργαστήρια ποιοτικού ελέγχου πραγματοποιούνται όλες οι αναλύσεις, οι οποίες απαιτούνται για να επικυρωθεί η ποιότητα της φαρμακευτικής ουσίας και πρέπει να ακολουθούν τους κανόνες της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής και τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

Οι κίνδυνοι που προκύπτουν καθόλη τη διαδικασία είναι αμέτρητοι και απρόβλεπτοι. Γι' αυτό τον λόγο, η κάθε εταιρεία οφείλει να υιοθετεί τεχνικές και τρόπους πρόβλεψης, διαχείρισης, ελαχιστοποίησης και, όσο γίνεται, εξάλειψης αυτών των κινδύνων. Στην επίτευξη αυτού του σκοπού συμβάλλουν τα εκάστοτε σχέδια διαχείρισης κινδύνων, τα οποία συνίσταται να εφαρμόζουν οι φαρμακοβιομηχανίες.

Η παρούσα εργασία υπογραμμίζει τη σημασία των ρυθμιστικών αρχών, των κατευθυντήριων γραμμών και των συστημάτων διασφάλισης ποιότητας καθώς επίσης διασαφηνίζει και συγκρίνει το ρόλο και τη σχέση που έχουν μεταξύ τους.

2. Ορισμός φαρμάκου

Φάρμακο θεωρείται μία ουσία η οποία, όταν λαμβάνεται, μπορεί να προκαλέσει κάποια αλλαγή στον οργανισμό.[1] Σύμφωνα με το ΦΕΚ 1049/Β/29.04.2013 το φάρμακο ορίζεται ως “μια ουσία ή συνδυασμός ουσιών που εμφανίζεται να έχει θεραπευτικές ή προφυλακτικές ιδιότητες για τις ασθένειες ανθρώπων” ή “μια ουσία ή συνδυασμός ουσιών που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ή να χορηγηθεί σε ανθρώπους, με σκοπό είτε να αποκατασταθούν, να διορθωθούν ή να τροποποιηθούν φυσιολογικές λειτουργίες με την άσκηση φαρμακολογικής, ανοσολογικής ή μεταβολικής δράσης, είτε να γίνει ιατρική διάγνωση”.[2]

Φάρμακο επίσης θεωρείται η ουσία η οποία χορηγείται με στόχο να μετριάσει, να θεραπεύσει ή και να προλάβει ασθένειες τόσο σε ανθρώπινους όσο και σε ζωικούς οργανισμούς. Ένα από τα χαρακτηριστικά του φαρμάκου είναι ότι μπορεί να δρα και να επιδρά στον οργανισμό με ποικίλους τρόπους και δράσεις. Το χαρακτηριστικό αυτό διευκολύνει την επιλεκτική χορήγηση του με στόχο τη θεραπεία διαφόρων παθήσεων σε οποιαδήποτε όργανα, ιστούς ή κύτταρα του οργανισμού.[3]

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν κατασκευάζεται έτσι ώστε να είναι μοναδικό. Αποτελείται από τα ενεργά/δραστικά φαρμακευτικά συστατικά (API) και από τα έκδοχα τα οποία είναι μη θεραπευτικά συστατικά, και μέσω της χρήσης τους, το προϊόν αποκτά τη δική του ξεχωριστή σύνθεση και όψη. Τα συστατικά αυτά μπορεί να είναι πληρωτικά, πυκνωτικά, διαλύτες, επικαλύψεις δισκίων, σταθεροποιητές, αρώματα, χρωστικές και γλυκαντικές ουσίες. [3] Όπως ορίζεται στον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας τα ενεργά φαρμακευτικά συστατικά (API) είναι “κάθε ουσία ή μείγμα ουσιών που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή φαρμακευτικής δοσολογικής μορφής και που, όταν χρησιμοποιείται έτσι, γίνεται δραστικό συστατικό της εν λόγω φαρμακευτικής δοσολογικής μορφής. Τέτοιες ουσίες προορίζονται να παρέχουν φαρμακολογική δράση ή άλλο άμεσο αποτέλεσμα στη διάγνωση, θεραπεία, μετριάσμό, θεραπεία ή πρόληψη της νόσου ή να επηρεάζουν τη δομή του φαρμάκου και τη λειτουργία του οργανισμού.” [4]

3. Η έννοια της ποιότητας

Οι βιομηχανίες σε όλο τον κόσμο υιοθετούν συστήματα ποιότητας, με στόχο την καλύτερη αποτελεσματικότητα της παραγωγής τους. Είναι πολύ σημαντικό, το προσωπικό κάθε επιχείρησης να είναι εξοικειωμένο με τα συστήματα αυτά.

Σύμφωνα με τον Yang [5] η έννοια της ποιότητας μπορεί να είναι:

- η συμμόρφωση ενός προϊόντος σύμφωνα με ορισμένα πρότυπα
- τα ελάχιστα σφάλματα ή η πλήρης κάλυψη των απαιτήσεων
- η καταλληλότητα του προϊόντος για τον σκοπό που έχει κατασκευαστεί
- η επιτυχία του προϊόντος να πληροί της προσδοκίες και τις ανάγκες του πελάτη
- η ικανοποίηση του πελάτη

3.1. Η ποιότητα στη φαρμακοβιομηχανία

Οι βιομηχανίες φαρμάκων είναι από τις πιο αυστηρά ελεγχόμενες βιομηχανίες, καθώς ακόμα και το ελάχιστο σφάλμα είναι ικανό να προκαλέσει ανεπανόρθωτες βλάβες στην υγεία τους ασθενούς. Μια τέτοια περίπτωση δημιουργεί σοβαρά προβλήματα στην υπόληψη και στην αξιοπιστία της βιομηχανίας, με σοβαρές νομικές και επιχειρηματικές συνέπειες.[6] Συνεπώς, η ποιότητα στα φαρμακευτικά προϊόντα αποτελεί καθοριστικό παράγοντα και το παραμικρό σφάλμα ή αστοχία στην παραγωγή τους είναι δυνατό να δημιουργήσει σημαντικά προβλήματα τόσο στην εταιρία όσο και στη δημόσια υγεία. [7]

Η έννοια της ποιότητας αποτελεί κομβικό όρο στη φαρμακοβιομηχανία και επιβάλλεται να είναι υψίστης σημασίας καθ' όλη τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας του προϊόντος, καθώς το φάρμακο έχει άμεση επίδραση στην υγεία του ασθενούς.

Το σύστημα διαχείρισης ποιότητας καθορίζει σημαντικά την ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων. Ως εκ τούτου, είναι πολύ σημαντικό κάθε φαρμακοβιομηχανία να υιοθετεί, να τηρεί και να εφαρμόζει το κατάλληλο μοντέλο συστήματος διαχείρισης ποιότητας, έτσι ώστε να της επιτρέπει να διαθέτει στην αγορά φάρμακα που καλύπτουν όλες τις απαιτήσεις σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους. [8]

3.2. Διαχείριση Ποιότητας

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο όρος “διασφάλιση ποιότητας” αφορά ένα σύνολο από συστηματικές ενέργειες (οργάνωση, διαδικασίες, μέθοδοι, πόροι) οι οποίες εξασφαλίζουν ότι το φαρμακευτικό σκεύασμα πληροί όλες τις απαιτήσεις ποιότητας.[4]

Η διαχείριση της ποιότητας από την άλλη είναι μια γενικότερη έννοια, εντός της οποίας εντάσσονται όλα τα ζητήματα τα οποία επικεντρώνονται στην ποιότητα του προϊόντος. Η έννοια αυτή περιλαμβάνει όλες τις ρυθμιστικές αρχές που απαιτούνται για να διασφαλιστεί ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα πληρούν τις προϋποθέσεις για να εισαχθούν στο εμπόριο και για να τα λάβουν οι ασθενείς. [4]

Στον τομέα της φαρμακοβιομηχανίας ο όρος “διαχείριση της ποιότητας” αφορά τη συνολική πρόθεση και κατεύθυνση ενός οργανισμού σχετικά με την ποιότητα. Οι βασικές παράμετροι της διαχείρισης ποιότητας είναι αφενός ένα σύστημα ποιότητας με σωστή οργάνωση, διαδικασίες και την παροχή κατάλληλων πόρων, και αφετέρου οι ενέργειες οι οποίες εφαρμόζονται συστηματικά με στόχο τη διαβεβαίωση ότι ένα προϊόν ικανοποιεί δεδομένες απαιτήσεις ποιότητας.

Ο όρος “διασφάλιση ποιότητας” θεωρείται υποκατηγορία της “διαχείρισης ποιότητας” και καταπιάνεται με όλους τους παράγοντες και τις ρυθμίσεις οι οποίες καθορίζουν την ποιότητα του προϊόντος είτε μεμονωμένα είτε σε συλλογικό πλαίσιο.

Κάθε σύστημα διασφάλισης ποιότητας είναι κατάλληλο για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων και έτσι θα πρέπει να εξασφαλίζει ότι:

- ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη κάθε φαρμακευτικού προϊόντος εναρμονίζεται με τις απαιτήσεις της καλής παρασκευαστικής πρακτικής (GMP), αλλά και με άλλες αντίστοιχες, όπως οι απαιτήσεις της ορθής εργαστηριακής πρακτικής (GLP) και της ορθής κλινικής πρακτικής (GCP)
- όλες οι διαδικασίες σχετικά με την παραγωγή και τον έλεγχο είναι σε γραπτή μορφή και σύμφωνες με τις απαιτήσεις της καλής παρασκευαστικής πρακτικής
- τα καθήκοντα της εκάστοτε θέσης ορίζονται με σαφήνεια
- λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα κατά την παραγωγή και τη χρήση των πρώτων υλών
- διενεργούνται διαφόρων ειδών έλεγχοι καθ'όλη τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας (στα αρχικά, ενδιάμεσα και τελικά προϊόντα, όπως επίσης βαθμονομήσεις μηχανημάτων (calibrations) και επικυρώσεις (validations))

- η αποθήκευση και η διανομή/διακίνηση των φαρμακευτικών προϊόντων τηρούν τις απαραίτητες προδιαγραφές για τη διατήρηση της άριστης ποιότητας του προϊόντος
- πραγματοποιείται εσωτερική επιθεώρηση ανά τακτά χρονικά διαστήματα, έτσι ώστε να ελέγχου το σύστημα διασφάλισης ποιότητας
- οι αποκλίσεις (deviations) τίθενται υπό αναφορά, διερεύνηση και καταγραφή
- μπορούν να πραγματοποιηθούν αλλαγές στην παραγωγική διαδικασία μετά από σχετική έγκριση, όταν κρίνεται αναγκαίο για την ποιότητα του προϊόντος [4].

4. Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία – Η εξέλιξη και ο ρόλος της

Εικόνα 1: 11η έκδοση της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας [9]

Φαρμακοποιία ορίζεται ως το εγχειρίδιο στο οποίο εντάσσονται όλα τα φάρμακα, οι προδιαγραφές του κάθε φαρμάκου και οι ακολουθούμενες μέθοδοι αναλύσεων. Κατά τα χρόνια έχουν εκδοθεί πολλές φαρμακοποιίες, από εθνικές αρχές. Πλέον οι πιο διαδεδομένες είναι η Αμερικάνικη, η Ευρωπαϊκή και η Ιαπωνική.

Ο όρος φαρμακοποιία προέρχεται από την ελληνική λέξη φάρμακο και το ρήμα ποιώ, που σημαίνει φτιάχνω. Ο συνδυασμός υποδηλώνει οποιαδήποτε συνταγή ή οτιδήποτε απαιτείται για την παρασκευή ή την προετοιμασία ενός φαρμάκου. Ο όρος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1580 σε ένα τοπικό βιβλίο φαρμάκων στο Μπέργκαμο της Ιταλίας. Από εκείνη τη στιγμή και έπειτα, αμέτρητες φαρμακοποιίες πόλεων, πολιτειών και κρατών εκδόθηκαν από διάφορες ευρωπαϊκές φαρμακευτικές εταιρείες. Καθώς περνούσαν τα χρόνια θεωρήθηκε απαραίτητο να δημιουργηθεί ένα ενιαίο σύνολο εθνικών προτύπων φαρμάκων. Στη Μεγάλη Βρετανία, για παράδειγμα, εκδόθηκαν τρεις φαρμακοποιίες πόλεων – του Λονδίνου, του Εδιμβούργου και του Δουβλίνου. Ήταν επίσημες μέχρι το 1864, όταν αντικαταστάθηκαν από το Βρετανική Φαρμακοποιία. [3]

Η πρώτη έκδοση της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ήταν το 1969 και η τελευταία έκδοση (11η) έγινε το 2022. Περιλαμβάνει μονογραφίες των πρώτων υλών και των σκευασμάτων καθώς και γενικές μεθόδους για ανάλυση και έλεγχο των προϊόντων. Είναι ουσιαστικά ένα βιβλίο με κανόνες και οδηγίες σχετικά με τις αναλύσεις κάθε φαρμάκου.

Αποστολή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας είναι να συμβάλλει στην προαγωγή της καλής ποιότητας των φαρμάκων και στην προστασία, μέσω αυτής, της υγείας των ανθρώπων και των ζώων.

Αυτό μπορεί να το επιτύχει μέσα από:

- τη θέσπιση και παροχή επίσημων προτύπων για την παρασκευή και τον ποιοτικό έλεγχο των φαρμάκων σε όλα τα κράτη που έχουν υπογράψει τη Σύμβαση για την εκπόνηση Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας
- τη χορήγηση πιστοποιητικών τα οποία επιβεβαιώνουν την καταλληλότητα του φαρμάκου, καθώς και τη διενέργεια ελέγχων στους παρασκευαστές των ουσιών αυτών

- τον συντονισμό ενός δικτύου επίσημων εργαστηρίων ελέγχου φαρμάκων (Official Medicines Control Laboratories) για τη συνεργασία και τη συγκέντρωση τεχνογνωσίας και την αποτελεσματική χρήση των περιορισμένων πόρων με στόχο την επίτευξη αποτελεσματικού δημόσιου ποιοτικού ελέγχου των φαρμάκων στην Ευρώπη
- προτεινόμενα πρότυπα δεοντολογίας, ασφάλειας και ποιότητας αναφορικά με τις μεταγγίσεις αίματος, τις μεταμοσχεύσεις οργάνων, ιστών και κυττάρων,
- τη συνεργασία με εθνικούς, ευρωπαϊκούς και διεθνείς οργανισμούς με στόχο την καταπολέμηση της παραποίησης ιατρικών προϊόντων και παρόμοιων εγκλημάτων
- παροχή πολιτικών και πρότυπων προσεγγίσεων για την ασφαλή χρήση των φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων κατευθυντήριων γραμμών για τη φαρμακευτική περίθαλψη,
- θέσπιση προτύπων για τα καλλυντικά και τα υλικά που έρχονται σε επαφή με τρόφιμα και συντονισμός του δημόσιου ελέγχου των καλλυντικών. [9]

5. Κανόνες ορθής παρασκευαστικής πρακτικής (Good manufacturing practices)

Κύριο μέλημα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας είναι η ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων. Στο άρθρο 2 του ΠΟΥ διασαφηνίζεται ότι ένα από τα καθήκοντά του είναι "να αναπτύσσει, να θεσπίζει και να προωθεί διεθνή πρότυπα όσον αφορά τα τρόφιμα, τα βιολογικά, τα φαρμακευτικά και παρόμοια προϊόντα". Κάθε κυβέρνηση οφείλει να διαθέτει ένα σημαντικό ποσοστό από τον προϋπολογισμό της σε ζητήματα υγείας και φαρμάκων.

Κάθε οργανισμός πρέπει να διαθέτει ένα αξιόπιστο σύστημα ελέγχου ποιότητας φαρμάκων, έτσι ώστε να εξασφαλίζει ότι δεν τίθεται σε κίνδυνο η υγεία των ανθρώπων. Αντιθέτως πρέπει να υπάρχει η διαβεβαίωση ότι οι ασθενείς λαμβάνουν φάρμακα αποτελεσματικά και καλής ποιότητας.

Η Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική θεωρείται ένας κομβικός παράγοντας για την υιοθέτηση ενός ολοκληρωμένου συστήματος διασφάλισης ποιότητας. Η πρώτη δημοσίευση κειμένου GMP από τον ΠΟΥ πραγματοποιήθηκε την περίοδο 1967-69 και η πρώτη αναθεώρηση το 1975. Κατά τα χρόνια υπήρξαν συνεχείς αναθεωρήσεις και βελτιώσεις, προσαρμοζόμενες στις εκάστοτε ανάγκες και απαιτήσεις. [4]

Σύμφωνα με τους Patel και Chotai [10] η Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική (GMP) είναι ένα

σύνολο κανονισμών, κωδίκων και κατευθυντήριων γραμμών για την παρασκευή φαρμακευτικών ουσιών και φαρμακευτικών προϊόντων, ιατροτεχνολογικών προϊόντων, in vivo και in vitro διαγνωστικών προϊόντων και τροφίμων. Ο όρος GMP αναγνωρίζεται παγκοσμίως για τον έλεγχο και τη διαχείριση της παρασκευής και των δοκιμών ποιοτικού ελέγχου των φαρμακευτικών προϊόντων. Όλοι όσοι εργάζονται στη φαρμακευτική βιομηχανία θα πρέπει να γνωρίζουν την ιστορία σχετικά με την προέλευση των πρακτικών αυτών. Η ανάγκη άμεσης εφαρμογής των πρακτικών αυτών προέκυψε εξαιτίας κάποιων τραγικών γεγονότων, απροσεξιών και λαθών, αλλά και για να προληφθούν μελλοντικές τραγωδίες εξαιτίας φαρμάκων κακής ποιότητας.

Κάθε φαρμακευτική εταιρία, η οποία έχει λάβει άδεια παρασκευής φαρμάκων, οφείλει να διαβεβαιώνει ότι τα παραγόμενα προϊόντα της είναι κατάλληλα για τον σκοπό για τον οποίο θα χρησιμοποιηθούν, ότι ακολουθούν τους κανόνες της άδειας κυκλοφορίας και ότι δεν υπάρχει η παραμικρή πιθανότητα να θέσει τους ασθενείς σε κίνδυνο εξαιτίας ανεπαρκούς ασφάλειας, ποιότητας ή αναποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Την ευθύνη για αυτόν τον στόχο την αναλαμβάνει η ανώτερη διοίκηση με παράλληλη την ευθύνη και τη συμμετοχή του προσωπικού όλων των τμημάτων της εταιρίας, όπως επίσης και των προμηθευτών και των διανομέων της. Για την υλοποίηση του παραπάνω στόχου απαιτείται ένα ολοκληρωμένο και πλήρως εφαρμόσιμο σύστημα ποιότητας φαρμάκων το οποίο να εντάσσει στην πολιτική του την ορθή παρασκευαστική πρακτική και τη διαχείριση κινδύνου ποιότητας. Όλοι οι τομείς του συστήματος ποιότητας φαρμάκων είναι απαραίτητο να διαθέτουν επαρκείς πόρους σε ό,τι αφορά το προσωπικό, τις εγκαταστάσεις και τον εξοπλισμό.

Η Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική εφαρμόζεται σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής των φαρμάκων. Για την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται ένα Σύστημα Ποιότητας Φαρμάκων το οποίο να διασφαλίζει ότι:

- το τελικό προϊόν είναι αποτέλεσμα μελετημένου σχεδιασμού, προγραμματισμού, συντήρησης και συνεχούς βελτίωσης ενός συστήματος που προωθεί τη συνεπή παράδοση ποιοτικών προϊόντων
- η διαχείριση της γνώσης των προϊόντων και των διαδικασιών γίνεται σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής
- ο σχεδιασμός και η παραγωγή των φαρμακευτικών προϊόντων καθορίζονται με σαφήνεια και ανταποκρίνονται πλήρως στις απαιτήσεις των κανόνων Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής

- όλες οι αρμοδιότητες των υπευθύνων καθορίζονται επίσης με σαφήνεια
- εφαρμόζονται όλα τα απαιτούμενα μέτρα σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής του φαρμάκου (παραγωγή, συσκευασία, παράδοση κλπ.) και επικρατεί μια κατάσταση πλήρους ελέγχου μέσω κατάλληλων συστημάτων παρακολούθησης με σκοπό την καλύτερη ποιότητα των προϊόντων
- λαμβάνονται πάντα υπόψη τα σφάλματα/αποκλίσεις (deviations), αλλά και τα αποτελέσματα των εκάστοτε διεργασιών, έτσι ώστε να αποφεύγονται τυχόν αντίστοιχα σφάλματα στο μέλλον
- όλα τα στάδια περνάνε από διαδικασίες αυστηρού ελέγχου και επικύρωσης
- οι αλλαγές που πραγματοποιούνται, είναι αποτέλεσμα ενδελεχούς μελέτης και πλήρους έγκρισης από τις ρυθμιστικές αρχές, καθώς διενεργείται αυστηρή αξιολόγηση για το αν θα επιβεβαιωθεί ότι η νέα αλλαγή καλύπτει ολοκληρωτικά τις απαιτήσεις διασφάλισης ποιότητας και ότι εξαλείφονται οι οποιεσδήποτε επιβλαβείς επιπτώσεις στην ποιότητα του προϊόντος
- εφαρμόζεται η Αρχή Διαχείρισης Κινδύνου, ειδικότερα σε περιπτώσεις αποκλίσεων και υποψιών για ελαττώματα του προϊόντος, με σκοπό να αναζητηθούν οι βαθύτερες αιτίες του ζητήματος
- κάθε παρτίδα παραγωγής έχει πιστοποιηθεί από εγκεκριμένο άτομο, το οποίο διασφαλίζει ότι το προϊόν που θα κυκλοφορήσει στην αγορά, ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας και οποιωνδήποτε άλλων κανονισμών σχετικών με την παραγωγή, τον έλεγχο και την κυκλοφορία του
- εφαρμόζονται διαδικασίες οι οποίες συντελούν στην ποιότητα και προστασία του φαρμάκου κατά τις συνθήκες αποθήκευσης και διανομής
- εφαρμόζονται διεργασίες αυτοαξιολόγησης με σκοπό την επικύρωση της αποτελεσματικότητας του Συστήματος Ποιότητας

Οι κανόνες της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής αποτελούν κομμάτι του Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας και διασφαλίζουν ότι τα προϊόντα παράγονται και ελέγχονται με συνέπεια σύμφωνα με τα πρότυπα ποιότητας που είναι κατάλληλα για την προβλεπόμενη χρήση τους και όπως απαιτείται από την άδεια κυκλοφορίας, την άδεια κλινικών δοκιμών ή τις προδιαγραφές του προϊόντος. Η Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική (GMP) περιλαμβάνει τον έλεγχο τόσο της παραγωγής όσο και του ποιοτικού ελέγχου.

Βασικές απαιτήσεις της GMP είναι:

- το σύνολο των διεργασιών που απαιτούνται, ελέγχεται και επανεξετάζεται συνεχώς, με σκοπό να παρασκευάζονται φάρμακα ανάλογης ποιότητας και προδιαγραφών και ειδικότερα τα κρίσιμότερα στάδια των διαδικασιών παραγωγής
- το προσωπικό είναι πλήρως εκπαιδευμένο και οι εγκαταστάσεις, ο εξοπλισμός, τα υλικά, οι ετικέτες κλπ είναι κατάλληλα για την ανάλογη χρήση
- όλες οι διαδικασίες ανταποκρίνονται στο Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας
- η αποθήκευση και η μεταφορά των φαρμάκων πραγματοποιείται με προσεκτικό και ενδεδειγμένο τρόπο
- οποιαδήποτε ενέργεια λαμβάνει χώρα στην εταιρία, είναι γραμμένη σε μορφή οδηγιών και οι εργαζόμενοι είναι υποχρεωμένοι να τις εφαρμόζουν πιστά, αφού πρώτα έχουν λάβει την κατάλληλη εκπαίδευση
- καθ' όλη τη διάρκεια της παραγωγής πραγματοποιούνται καταγραφές, για να αποδεικνύεται ότι η κάθε διαδικασία εκτελέστηκε σύμφωνα με τις εκάστοτε απαιτήσεις
- όλες οι σοβαρές αποκλίσεις καταγράφονται πλήρως και διερευνώνται με στόχο να προσδιοριστεί η βαθύτερη αιτία και να ληφθούν οι κατάλληλες διορθωτικές ενέργειες και τα προληπτικά μέτρα
- τα έγγραφα κάθε παρτίδας διατηρούνται σε αρχείο εύκολα προσβάσιμο και σε κατανοητή μορφή
- διανομή των προϊόντων εξαλείφει τον οποιονδήποτε κίνδυνο που μπορεί να επηρεάσει την ποιότητά τους
- σε περίπτωση ανάκλησης κάποιας παρτίδας, υπάρχει το ανάλογο σύστημα για την πραγματοποίησή της
- εξετάζονται τα παράπονα για τα προϊόντα, ερευνώνται τα αίτια του προβλήματος και λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα, έτσι ώστε να εξλειφθεί η πιθανότητα επανάληψης του σφάλματος

Η Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική διασφαλίζει ότι όσα προϊόντα έχουν άδεια κυκλοφορίας, έχουν παραχθεί και ελεγχθεί σύμφωνα με συγκεκριμένα πρότυπα ποιότητας. Στόχος της εφαρμογής των GMP είναι η ελαχιστοποίηση των κινδύνων καθ' όλη τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας. [4]

Προσωπικό

Το προσωπικό οφείλει να έχει πλήρη γνώση των αρχών της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής που το αφορούν και να λαμβάνει ανάλογη και συνεχή εκπαίδευση, συμπεριλαμβανομένων των οδηγιών υγιεινής.

Τα άτομα σε υπεύθυνες θέσεις θα πρέπει να έχουν συγκεκριμένα καθήκοντα καταγεγραμμένα σε γραπτές περιγραφές θέσεων εργασίας και επαρκή εξουσιοδότηση για την εκτέλεση των αρμοδιοτήτων τους. Τα καθήκοντά τους μπορούν να ανατίθενται σε υφιστάμενα πρόσωπα με κατάλληλο επίπεδο προσόντων. [11]

Χώροι και εξοπλισμός

Οι χώροι και ο εξοπλισμός πρέπει να είναι έτσι διαμορφωμένοι ώστε να ανταποκρίνονται στις ανάγκες και στις εργασίες που πρόκειται να εκτελεστούν. Η διάταξη και ο σχεδιασμός τους πρέπει να αποσκοπούν στην εξάλειψη της πιθανότητας πρόκλησης σφαλμάτων και να επιτρέπουν τον αποτελεσματικό καθαρισμό και την προστασία του χώρου, ώστε να αποφεύγεται η διασταυρούμενη επιμόλυνση και η αλλοίωση στην ποιότητα των προϊόντων. [12]

Τεκμηρίωση (Validation)

Η κατάλληλη τεκμηρίωση αποτελεί αναπόσπαστο μέρος του συστήματος διασφάλισης ποιότητας και είναι το κλειδί για τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις της GMP. Οι διάφοροι τύποι εγγράφων και μέσων που χρησιμοποιούνται πρέπει να ορίζονται πλήρως στο σύστημα διαχείρισης ποιότητας του κατασκευαστή. Η τεκμηρίωση μπορεί να διατίθεται σε διάφορες μορφές, συμπεριλαμβανομένων των έντυπων, ηλεκτρονικών ή φωτογραφικών μέσων. Ο κύριος στόχος του εκάστοτε συστήματος τεκμηρίωσης πρέπει να είναι η καθιέρωση, ο έλεγχος, η παρακολούθηση και η καταγραφή όλων των δραστηριοτήτων που επηρεάζουν άμεσα ή οποιαδήποτε πτυχή της ποιότητας του φαρμάκου. Στο σύστημα διαχείρισης της ποιότητας πρέπει να συγκαταλέγονται επαρκείς οδηγίες, ώστε να διευκολύνεται η κοινή κατανόηση των απαιτήσεων, ενώ παράλληλα πρέπει να προβλέπει επαρκή καταγραφή των διαφόρων διαδικασιών και αξιολόγηση τυχόν παρατηρήσεων, ώστε να αποδεικνύεται ότι οι απαιτήσεις εφαρμόζονται με συνέπεια. Τα έγγραφα των παρτίδων πρέπει να διατηρούνται για τουλάχιστον ένα χρόνο μετά από τη λήξη τους ή για τουλάχιστον πέντε χρόνια αφότου λάβουν πιστοποίηση. [13] Τονίζεται και πάλι ότι η τεκμηρίωση είναι μια πολύ σημαντική πτυχή της GMP και θα ενισχύσει την προβολή της λειτουργίας διασφάλισης ποιότητας.[14]

Η παραγωγική διαδικασία οφείλει να ακολουθεί σαφώς συγκεκριμένες διεργασίες και να

συμμορφώνεται με τις αρχές της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής, ώστε να παράγονται ποιοτικά προϊόντα και πληρούν τις σχετικές άδειες παραγωγής και εμπορίας.

Διατίθενται τα κατάλληλα μέσα και εργαλεία και διεξάγονται συνεχείς έλεγχοι κατά την παραγωγική διαδικασία. Σε περίπτωση λάθους ή σφάλματος, αυτό καταγράφεται για περαιτέρω διερεύνηση.

Η κάθε διεργασία που πραγματοποιείται κατά την παραγωγή του φαρμάκου θα πρέπει κατά διαστήματα να ελέγχεται εκ νέου και να επικυρώνεται, ώστε να διασφαλίζεται ότι εξακολουθεί να είναι αρμόδια για την εκάστοτε εργασία και σε θέση να επιτύχει τα επιδιωκόμενα αποτελέσματα. [15]

Ποιοτικός έλεγχος

Ο Ποιοτικός Έλεγχος αναλαμβάνει την ευθύνη για τη δειγματοληψία, τις αναλύσεις και τις διαδικασίες απελευθέρωσης του φαρμάκου τη στιγμή που θα κριθεί από το αρμόδιο πρόσωπο του συγκεκριμένου τμήματος ότι το προϊόν διαθέτει την κατάλληλη ποιότητα για να διατεθεί στην αγορά. Είναι πολύ σημαντικό, το τμήμα αυτό να είναι πλήρως ανεξάρτητο από την παραγωγή, για λόγους διαφάνειας και ποιότητας. Το προσωπικό του Ποιοτικού Ελέγχου πρέπει να έχει πρόσβαση στους χώρους παραγωγής για δειγματοληψία και έλεγχο.

Για την αξιολόγηση του τελικού προϊόντος το τμήμα του Ποιοτικού Ελέγχου εξετάζει πολλούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων τις συνθήκες παραγωγής, τα αποτελέσματα των δοκιμών που λαμβάνουν χώρα κατά την παραγωγή, τη συμμόρφωση με τις απαιτούμενες προδιαγραφές και την τελική συσκευασία. [16]

Εξωτερική επιθεώρηση

Κάθε ενέργεια η οποία εφαρμόζεται και καθορίζεται από την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική, θα πρέπει να ορίζεται γραπτώς με τη μορφή σύμβασης μεταξύ αυτού που παρέχει τη σύμβαση και εκείνου που την αποδέχεται, η οποία να αναφέρει με σαφήνεια τις υποχρεώσεις της εκάστοτε πλευράς. Το Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας της εταιρίας πρέπει να ορίζει με σαφήνεια τον τρόπο με τον οποίο το αρμόδιο πρόσωπο που πιστοποιεί κάθε παρτίδα προϊόντος προς διάθεση, ασκεί την πλήρη ευθύνη του.

Ο Παραλήπτης της Σύμβασης (δηλαδή η εταιρία-παρασκευαστής) πρέπει να είναι σε θέση να εκτελέσει ικανοποιητικά τις εργασίες που έχει αναθέσει ο Παραχωρητής της Σύμβασης. Θα πρέπει να διαθέτει κατάλληλες εγκαταστάσεις, εξοπλισμό, γνώσεις, εμπειρία και ικανό

προσωπικό.

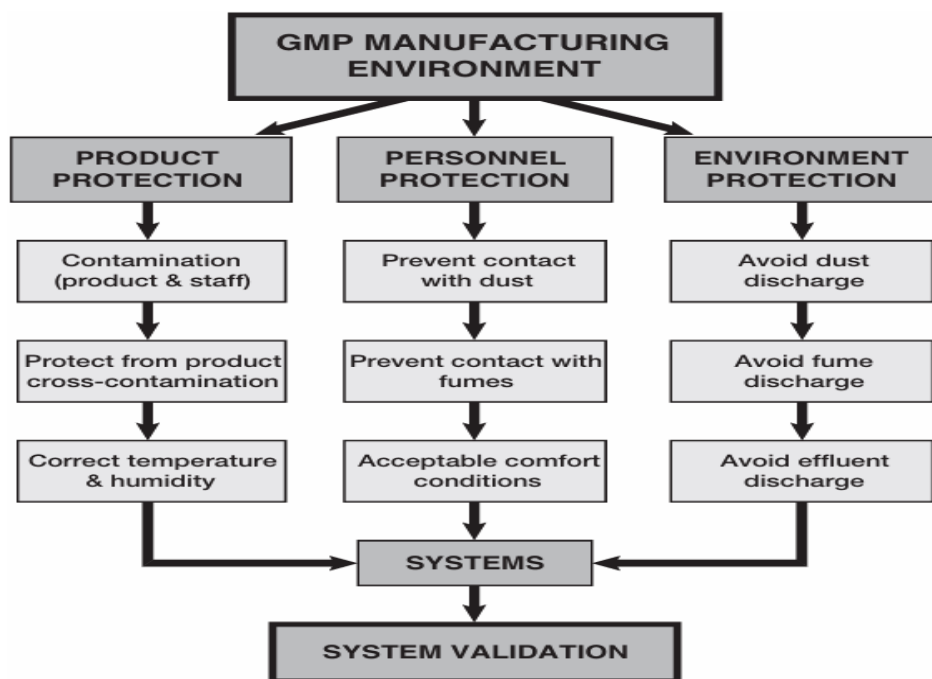
Όλα τα αρχεία που σχετίζονται με την αξιολόγηση της ποιότητας ενός προϊόντος σε περίπτωση καταγγελιών ή υποψίας ελαττώματος ή με τη διερεύνηση σε περίπτωση υποψίας παραποιημένου προϊόντος πρέπει να είναι διαθέσιμα στον Παραχωρητή. [17]

Παράπονα, ελαττώματα ποιότητας και ανακλήσεις προϊόντων

Τόσο σε εθνικό όσο και διεθνές επίπεδο, υπάρχουν φορείς (ιδιωτικοί και δημόσιοι) οι οποίοι συνεργάζονται με τις φαρμακοβιομηχανίες με σκοπό να συμφωνήσουν σε κάποιες κατευθυντήριες γραμμές και νόμους σχετικά με την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων. Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές, γνωστές ως Ορθές Παρασκευαστικές Πρακτικές στοχεύουν στην άριστη ποιότητα του προϊόντος και κατ' επ' επέκταση στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ανθρώπων. Γι' αυτό είναι απαραίτητο οι κανόνες αυτοί να εφαρμόζονται καθολικά από τις φαρμακοβιομηχανίες.

Κύριος σκοπός όλων των φορέων, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την παραγωγική διαδικασία, είναι η συνεχής ενημέρωση και τήρηση των κανόνων καλής πρακτικής, παρέχοντας τη βέλτιστη ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης. Για να επιτευχθεί αυτό, είναι απαραίτητο ο κάθε οργανισμός να έχει υιοθετήσει ένα αποτελεσματικό σύστημα ποιοτικού ελέγχου και ένα σύστημα διαχείρισης κινδύνων ποιότητας, όπως επίσης και ένα εξειδικευμένο και υπεύθυνο προσωπικό. [18]

[4]



Σχήμα 1: Οι κατευθυντήριες γραμμές εξετάζουν τα διάφορα κριτήρια του συστήματος σύμφωνα με την αλληλουχία που παρουσιάζεται στο ανωτέρω διάγραμμα [4]

6. ICH (International conference on harmonisation- Διεθνές συμβούλιο εναρμόνισης)

Το Διεθνές Συμβούλιο για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα Ανθρώπινης Χρήσης (ICH) αποτελεί έναν φορέα του οποίου η λειτουργία αφορά τη συγκέντρωση όλων των ρυθμιστικών αρχών των φαρμάκων και την επαφή των αρχών αυτών με τις φαρμακοβιομηχανίες ανά τον κόσμο. Ιδρύθηκε στις 23 Οκτωβρίου του 2015.

Στόχος του ICH είναι η υιοθέτηση μιας ευρύτερης εναρμόνισης παγκοσμίως έτσι ώστε να παράγονται και να εγκρίνονται φάρμακα άριστης ποιότητας, ασφαλή και αποτελεσματικά. Για να επιτευχθεί αυτό, όρισε κάποιες κατευθυντήριες γραμμές οι οποίες αναμένεται να εφαρμόζονται από τα μέλη του.

Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές περιλαμβάνουν:

- τα βασικά κριτήρια για την έγκριση νέων φαρμάκων και την παρακολούθηση της ασφάλειάς τους,
- τα ηλεκτρονικά πρότυπα για τη διαβίβαση των κανονιστικών πληροφοριών,
- το κοινό τεχνικό έγγραφο (CTD), ένα κοινό μορφότυπο για πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα,
- το ιατρικό λεξικό για την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών και την κωδικοποίηση δεδομένων κλινικών δοκιμών (MedDRA), το οποίο περιλαμβάνει τυποποιημένους ιατρικούς όρους για τη διευκόλυνση της ανταλλαγής κανονιστικών πληροφοριών διεθνώς για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση. [19]

Οι κατευθυντήριες γραμμές του ICH χωρίζονται σε τέσσερις γενικότερες κατηγορίες:

- οι διεπιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές
- οι κατευθυντήριες γραμμές για την ασφάλεια
- οι κατευθυντήριες γραμμές ποιότητας
- οι κατευθυντήριες γραμμές αποτελεσματικότητας

6.1. Κατευθυντήριες γραμμές ποιότητας (Quality Guidelines)

Οι οδηγίες που περιλαμβάνονται στην κατηγορία της ποιότητας αναφέρονται σε σημαντικά στάδια, όπως η διεξαγωγή μελετών σταθερότητας (stability studies), ο έλεγχος των

προσμείξεων (impurities), οι κανόνες της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής, η Φαρμακοποιία κ.α. [20]

Η παρούσα εργασία θα καταπιαστεί με τις κατευθυντήριες γραμμές Q7 (Ορθές Παρασκευαστικές Πρακτικές), Q9 (Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας) και Q10 (Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας)

6.1.1. ICH Q7 – Ορθή παρασκευαστική πρακτική για ενεργά φαρμακευτικά συστατικά

Η οδηγία ICH Q7 στοχεύει στην παροχή καθοδήγησης σχετικά με την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική αναφορικά με την παρασκευή δραστικών φαρμακευτικών συστατικών (API) στο πλαίσιο κατάλληλου συστήματος διαχείρισης της ποιότητας. Σκοπός της είναι επίσης να συμβάλλει στη διασφάλιση ότι τα API πληρούν τις απαιτήσεις για την ποιότητα και την καθαρότητα που ισχυρίζονται ή παρουσιάζονται ότι διαθέτουν. [21] Με τον όρο API ορίζουμε ως “κάθε ουσία ή μείγμα ουσιών που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή φαρμακευτικής δοσολογικής μορφής και που, όταν χρησιμοποιείται έτσι, γίνεται δραστικό συστατικό της εν λόγω φαρμακευτικής δοσολογικής μορφής. Τέτοιες ουσίες προορίζονται να παρέχουν φαρμακολογική δράση ή άλλο άμεσο αποτέλεσμα στη διάγνωση, θεραπεία, μετρίασμό, θεραπεία ή πρόληψη της νόσου ή να επηρεάζουν τη δομή και τη δομή του φαρμάκου. λειτουργία του οργανισμού.” [4]

Η συγκεκριμένη οδηγία η οποία θεωρείται μέρος της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής καθορίζει οδηγίες σχετικά με τη διαχείριση ποιότητας, με το προσωπικό και τις εγκαταστάσεις, με τον εξοπλισμό παραγωγής του φαρμάκου, με τον τρόπο καταγραφής των αρχείων, με τη διαχείριση και αποθήκευση των υλικών, με τον ποιοτικό έλεγχο, με την επικύρωση των διαδικασιών, με τα παράπονα και τις ανακλήσεις και με τις σχέσεις με τους πελάτες. [21]

Διαχείριση Ποιότητας σύμφωνα με την οδηγία ICH Q7

Αρχές:

Η ποιότητα είναι ο κύριος και πιο σημαντικός στόχος όλων των εργαζομένων σε κάθε βιομηχανία φαρμάκων και υποχρεούται να υιοθετήσει και να εφαρμόσει ένα αποτελεσματικό σύστημα διαχείρισης ποιότητας, το οποίο να περιλαμβάνει τις διαδικασίες, τους πόρους και ό,τι απαιτείται

έτσι ώστε να διασφαλιστεί η βέλτιστη ποιότητα του φαρμάκου.

Θα πρέπει να υπάρχει το αντίστοιχο τμήμα ποιότητας το οποίο να είναι αντικειμενικό και ανεξάρτητο από την παραγωγή και να ασχολείται τόσο με τη διασφάλιση (QA), όσο και με τον έλεγχο ποιότητας (QC).

Οι αποκλίσεις (deviations) που τυχόν προκύπτουν κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας, είναι απαραίτητο να εξετάζονται και να ερευνώνται αναλυτικά.

Η αποδέσμευση κάθε υλικού πραγματοποιείται μόνο μετά από ολοκληρωμένο έλεγχο επ'αυτού.

Οι αρμοδιότητες του τμήματος διασφάλισης ποιότητας αφορούν κυρίως:

- στην αποδέσμευση, επανεξέταση ή και απόρριψη των ενεργών φαρμακευτικών συστατικών, των πρώτων υλών, των υλικών συσκευασίας και επισήμανσης
- στη διερεύνηση και επίλυση των αποκλίσεων (deviations)
- στην έγκριση όλων των διαδικασιών που επηρεάζουν την ποιότητα του προϊόντος
- στη διασφάλιση της διενέργειας εσωτερικών ελέγχων (αυτοελέγχων),
- στην επανεξέταση και έγκριση πρωτοκόλλων και εκθέσεων επικύρωσης,
- στη διασφάλιση της διερεύνησης και επίλυσης παραπόνων που σχετίζονται με την ποιότητα,
- στη διασφάλιση της χρήσης αποτελεσματικών συστημάτων για τη συντήρηση και βαθμονόμηση κρίσιμου εξοπλισμού,
- στη διασφάλιση ότι τα υλικά δοκιμάζονται κατάλληλα και τα αποτελέσματα είναι αναφέρονται,
- στη διασφάλιση της ύπαρξης δεδομένων σταθερότητας για την υποστήριξη των ημερομηνιών επαναληπτικών δοκιμών ή λήξης και συνθήκες αποθήκευσης για τα API και/ή τα ενδιάμεσα προϊόντα, κατά περίπτωση- και
- στη διενέργεια ανασκοπήσεων ποιότητας προϊόντων. [22]

6.1.2. ICH Q9 - διαχείριση κινδύνου ποιότητας

Η κατευθυντήρια γραμμή ICH Q9 “Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας” περιλαμβάνει οδηγίες σχετικά με τις αρχές και τα παραδείγματα εργαλείων για τη διαχείριση κινδύνου ποιότητας που μπορούν να εφαρμοστούν σε διάφορες πτυχές του συστήματος ποιότητας φαρμάκων. [23]

Οι αρχές διαχείρισης κινδύνου εφαρμόζονται σε πολλούς τομείς τόσο σε ιδιωτικούς όσο και σε

δημόσιους (λ.χ. ασφάλιση, δημόσια υγεία, φαρμακευτική). Στις φαρμακοβιομηχανίες η κατευθυντήρια γραμμή ICH Q9, η οποία αφορά στη διαχείριση των κινδύνων ποιότητας, θεωρείται ένα πολύτιμο συστατικό ενός αποτελεσματικού συστήματος ποιότητας. [23]

Ο κίνδυνος ενδέχεται να υφίσταται σε όλα τα προϊόντα και τις διαδικασίες. Θέτονται καίρια ερωτήματα σχετικά με την ταυτότητα του κινδύνου, με τις επιπτώσεις που μπορεί να προκαλέσει και με τους τρόπους διαχείρισής τους, ώστε να διατηρηθούν σε αποδεκτά επίπεδα. Για να απαντηθούν οι προβληματισμοί αυτοί απαιτείται ένα σχέδιο διαχείρισης κινδύνων. Τα σχέδια αυτά χρησιμοποιούνται ως πρακτικές επίλυσης για πολλά χρόνια, ειδικότερα σε οργανισμούς με μειωμένους πόρους και αυξημένες υποχρεώσεις, όπως ο FDA.[24]

Ως κίνδυνος ορίζεται η αναλογία πιθανότητας εμφάνισης βλάβης και της σοβαρότητας της βλάβης αυτής. Διακρίνεται ωστόσο μια δυσκολία στη διασαφήνιση της σοβαρότητας της βλάβης, καθώς ο καθένας αντιλαμβάνεται με διαφορετική οπτική το μέγεθος της σοβαρότητας της βλάβης και δεν υπάρχει πλήρης αντικειμενικότητα. Θα πρέπει λοιπόν, η υποκειμενικότητα αυτή να περιορίζεται ή να ελαχιστοποιείται όσο είναι εφικτό.

Η παρασκευή, η χρήση αλλά και τα συστατικά του φαρμάκου, εμπεριέχουν κάποιο βαθμό κινδύνου. Ο κίνδυνος της ποιότητάς τους αποτελεί ένα μέρος του συνολικού κινδύνου. Για να διασφαλιστεί η ποιότητα του προϊόντος επιβάλλεται να λαμβάνονται κατάλληλες αποφάσεις καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του, έτσι ώστε το προϊόν να παραμένει ασφαλές και αποτελεσματικό. Μια αποτελεσματική προσέγγιση διαχείρισης κινδύνου ποιότητας μπορεί να διασφαλίσει περαιτέρω την ποιότητα του φαρμάκου (φαρμακευτικού προϊόντος) στον ασθενή, παρέχοντας ένα προληπτικό μέσο για τον εντοπισμό και τον έλεγχο πιθανών ζητημάτων ποιότητας κατά την ανάπτυξη, την παρασκευή και τη διανομή. Η προσέγγιση αυτή αφορά στην κατάλληλη εφαρμογή της ανάλυσης αιτιών που μπορεί να εντοπίσει και να αντιμετωπίσει τη βασική αιτία (ή τις βασικές αιτίες) και άλλους αιτιώδεις παράγοντες τέτοιων ζητημάτων. Η προληπτική προσέγγιση της διαχείρισης των κινδύνων ποιότητας είναι πολύ επωφελής καθώς συντελεί στη συνεχή βελτίωση και έχει στρατηγική σημασία για την επίτευξη ενός αποτελεσματικού φαρμακευτικού συστήματος ποιότητας.

Οι 2 βασικές αρχές της διαχείρισης κινδύνου ποιότητας είναι:

- η εκτίμηση του κινδύνου θα πρέπει να στηρίζεται σε επιστημονική γνώση, με στόχο την προστασία της υγείας του ασθενούς, ακόμα και αν χρειαστεί να επηρεαστεί η διαθεσιμότητα του προϊόντος
- όλες οι ενέργειες που αφορούν τη διαδικασία διαχείρισης κινδύνου, θα πρέπει να είναι

ανάλογες με το αντίστοιχο επίπεδο κινδύνου

ΓΕΝΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΩΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Η διαχείριση των κινδύνων ποιότητας είναι μια συστηματική διαδικασία που αφορά τόσο την αξιολόγηση και τον έλεγχο όσο και τον επανέλεγχο των κινδύνων σε όλο τον κύκλο ζωής του προϊόντος.

Αρμοδιότητες

Συγκροτούνται συγκεκριμένες ομάδες οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη διαχείριση κινδύνων ποιότητας, τις οποίες απαρτίζουν εμπειρογνώμονες από τους αρμόδιους τομείς (λ.χ. τμήμα ποιότητας, ανάπτυξη προϊόντων, πωλήσεις και μάρκετινγκ) και άτομα με πλήρη της συγκεκριμένης διαδικασίας.

Εν ολίγοις, οι αρμόδιοι που καλούνται να λάβουν αποφάσεις οφείλουν να:

- να συντονίζουν τις διαδικασίες διαχείρισης κινδύνου σε όλα τα στάδια που απαιτούνται
- να διαβεβαιώνουν ότι κάθε διαδικασία διαχείρισης κινδύνων ποιότητας καθορίζεται, εξελίσσεται και επαναξιολογείται
- να φροντίζουν να ελαχιστοποιείται η υποκειμενικότητα και οι ληφθείσες αποφάσεις να είναι στο μέγιστο δυνατό επιστημονικά τεκμηριωμένες και αντικειμενικές

Στάδια διαχείρισης κινδύνων ποιότητας

- καθορίζεται ο κίνδυνος και η σχετική εκτίμηση προσδιορισμού του κινδύνου
- συλλέγονται όλα τα κρίσιμα δεδομένα
- ορίζεται κάποιος επικεφαλής και εντοπίζονται οι απαραίτητοι πόροι
- καθορίζεται ένα χρονοδιάγραμμα και ένα γενικό πλάνο της διαδικασίας

Μέσα από τα παραπάνω στάδια, επιτυγχάνεται ο σωστός συντονισμός και λήψη σωστών αποφάσεων στηριζόμενες στην επιστήμη και στην αντικειμενικότητα.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑΣ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ-ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ)

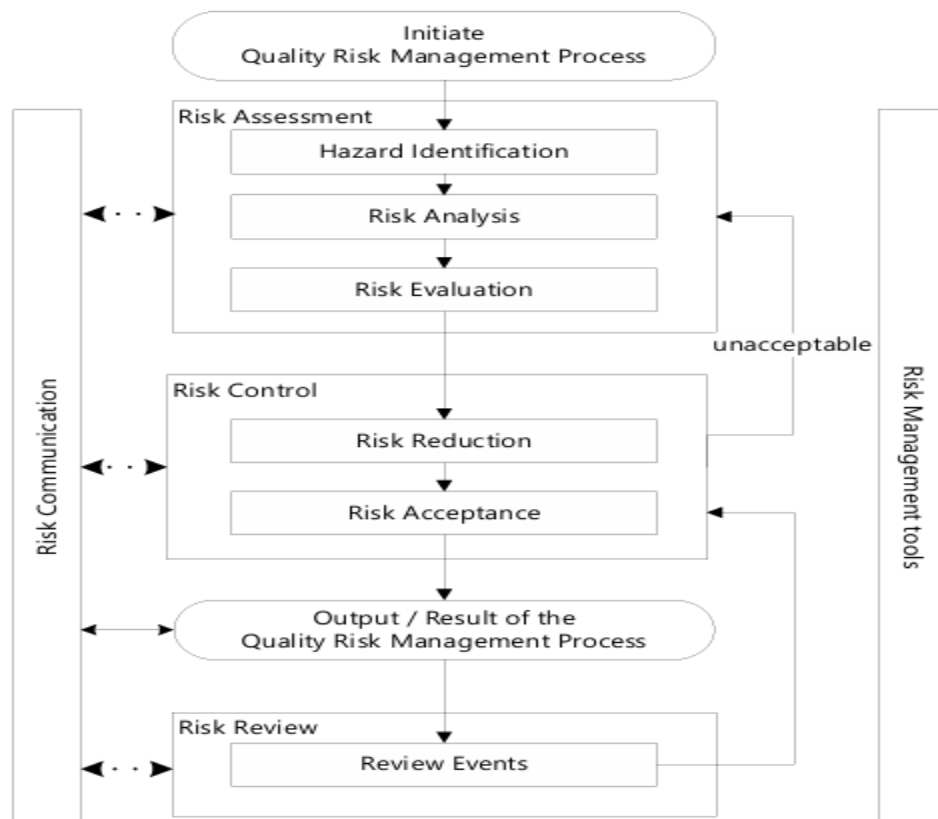
Για να αξιολογηθεί σωστά μια περίπτωση κινδύνου, χρειάζεται να οριστεί επαρκώς ο κίνδυνος, να προσδιοριστεί ποια είναι η επικινδυνότητά του και έπειτα να αναλυθούν και να εκτιμηθούν οι συνέπειες και οι κίνδυνοι που προκύπτουν από αυτή την επικινδυνότητα.

Συνεπώς είναι πολύ σημαντικό να εντοπιστεί επακριβώς ο κίνδυνος για να εξελιχθεί σωστά η περαιτέρω διαδικασία. Η απάντηση σε τρία ερωτήματα συντελεί στην επίτευξη αυτού του σκοπού:

- α. Τι προβλήματα θα μπορούσαν να προκύψουν;
- β. Ποιες και πόσες πιθανότητες υπάρχουν να προκύψουν αυτά τα προβλήματα;
- γ. Πόσο σημαντικές είναι οι συνέπειες αυτών των προβλημάτων;

Έλεγχος κινδύνου

Το στάδιο του ελέγχου του κινδύνου αφορά τη διαδικασία λήψης σωστών αποφάσεων έτσι ώστε είτε να μειωθεί ο κίνδυνος είτε να παραμείνει ως έχει ανάλογα με τη σημαντικότητα (για αυτό χρησιμοποιείται η διαδικασία ανάλυσης οφέλους-κόστους). Στόχος πάντα είναι η ελαχιστοποίηση του κινδύνου σε ικανοποιητικό πλαίσιο. [23]

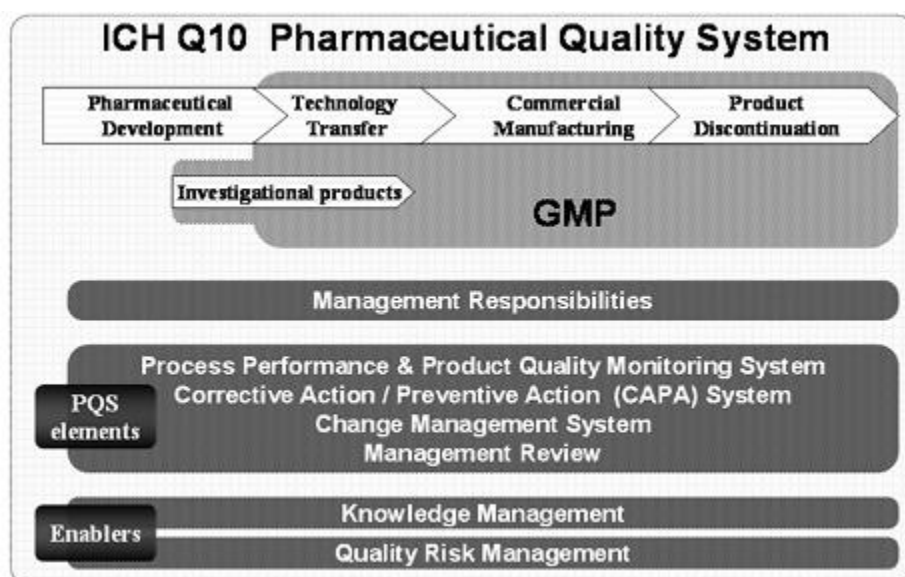


Σχήμα 2: Επισκόπηση μιας τυπικής διαδικασίας διαχείρισης κινδύνων ποιότητας [23]

6.1.3. ICH Q10 – φαρμακευτικό σύστημα ποιότητας

Κάθε φαρμακοβιομηχανία πρέπει να ακολουθεί ένα σύστημα διαχείρισης ποιότητας

προκειμένου να εξασφαλίσει την ποιότητα στα προϊόντα της. Υπάρχουν πολλές κατευθυντήριες γραμμές και οδηγίες οι οποίες πρέπει να ακολουθούνται για να επιτευχθεί ο παραπάνω στόχος. Η διεθνώς εναρμονισμένη καθοδήγηση ICH Q10 αποτελεί ένα μοντέλο συστήματος διαχείρισης ποιότητας που αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση. [4] Το ICH Q10 είναι ένα μοντέλο φαρμακευτικού συστήματος ποιότητας, στηριζόμενο στα πρότυπα ISO και στους κανόνες της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής. Θεωρείται επίσης συμπλήρωμα του ICH Q8 "Φαρμακευτική ανάπτυξη" και ICH Q9 "Διαχείριση κινδύνων ποιότητας". Η εφαρμογή αυτού του μοντέλου μπορεί να πραγματοποιεί καθ'όλη τη διαδικασία παραγωγής του φαρμάκου μέχρι το τελικό του στάδιο. Το σύστημα αυτό ωστόσο, απλά καθορίζει τις τρέχουσες απαιτήσεις και δε δημιουργεί νέες απαιτήσεις για το μέλλον.



Σχήμα 3: Διάγραμμα του μοντέλου φαρμακευτικού συστήματος ποιότητας ICH Q10 [25]

Σχέση του ICH Q10 με τις περιφερειακές απαιτήσεις GMP, τα πρότυπα ISO και το ICH Q7

Οι σχέσεις του ICH Q10, των προτύπων ποιότητας ISO και του ICH Q7 είναι άρρηκτα συνδεδεμένες, καθώς και τα τρία αφορούν την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Το ICH Q10 λειτουργεί ενισχυτικά στα GMPs, καθώς περιγράφει συγκεκριμένα στοιχεία του συστήματος ποιότητας και καθορίζει ζητήματα διαχείρισης ευθυνών.

Οι κανόνες της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής δεν περιλαμβάνουν όλα τα στάδια του κύκλου ζωής του φαρμάκου (π.χ. Ανάπτυξη), κάτι που όμως είναι απαραίτητο για τη σωστή παρασκευή και βελτίωση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Στόχοι ICH Q10

Οι στόχοι οι οποίοι επιδιώκονται μέσα από την υλοποίηση του μοντέλου ICH Q10 και ενισχύουν τις περιφερειακές απαιτήσεις GMP είναι οι εξής:

- Ολοκληρωμένη υλοποίηση του προϊόντος Η εφαρμογή ενός συστήματος το οποίο θα συμβάλλει στην ανάπτυξη και διανομή προϊόντων τα οποία θα ανταποκρίνονται στις ανάγκες του ασθενών, των επαγγελματιών υγείας και όλων των ρυθμιστικών αρχών.
- Πλήρης έλεγχος των διαδικασιών

Η εφαρμογή συστημάτων παρακολούθησης και ελέγχου τα οποία να διασφαλίζουν την ακεραιότητα και διαφάνεια των διαδικασιών και την ποιότητα του προϊόντος.

- Συνεχής βελτίωση

Ανάπτυξη και υλοποίηση κατάλληλων μεθόδων, οι οποίες να καλύπτουν τις απαιτήσεις ποιότητας.

- Διαχείριση ποιοτικού κινδύνου

Σημαντικό κομμάτι ενός ολοκληρωμένου συστήματος ποιότητας αποτελεί και η διαχείριση του ποιοτικού κινδύνου, καθώς λειτουργεί προληπτικά και μπορεί να εντοπίζει ενδεχόμενους κινδύνους.

Στόχοι κάθε σταδίου κύκλου ζωής του φαρμάκου

Φαρμακευτική ανάπτυξη

Ο στόχος των δραστηριοτήτων φαρμακευτικής ανάπτυξης είναι ο σχεδιασμός και η διαδικασία παραγωγής ενός προϊόντος να είναι κατάλληλα ώστε να παρέχουν την επιδιωκόμενη απόδοση και να καλύπτουν τις ανάγκες των ασθενών και της υγειονομικής περίθαλψης, καθώς επίσης και τις απαιτήσεις των επαγγελματιών και των ρυθμιστικών αρχών. Οι προσεγγίσεις στη φαρμακευτική ανάπτυξη περιγράφονται στο ICH Q8.

Μεταφορά τεχνολογίας

Στόχος των δραστηριοτήτων μεταφοράς τεχνολογίας είναι η μεταφορά γνώσεων για το προϊόν και τη διαδικασία μεταξύ της ανάπτυξης και της παραγωγής, καθώς και εντός ή μεταξύ των εργοστασίων παραγωγής, ώστε να επιτευχθεί η υλοποίηση του προϊόντος. Οι γνώσεις αυτές αποτελούν τη βάση για τη διαδικασία παραγωγής, τη στρατηγική ελέγχου, την προσέγγιση

επικύρωσης της διαδικασίας και τη συνεχή βελτίωση.

Επαγγελματική κατασκευή

Οι στόχοι των δραστηριοτήτων παραγωγής περιλαμβάνουν την επίτευξη της υλοποίησης του προϊόντος, την εγκαθίδρυση και διατήρηση μιας κατάστασης ελέγχου και τη διευκόλυνση της συνεχούς βελτίωσης. Το φαρμακευτικό σύστημα ποιότητας θα πρέπει να διασφαλίζει ότι επιτυγχάνεται η επιθυμητή ποιότητα του προϊόντος, ότι το σύνολο των ελέγχων είναι κατάλληλο, ότι εντοπίζονται και αξιολογούνται οι ευκαιρίες βελτίωσης και ότι το σύνολο των γνώσεων διευρύνεται συνεχώς.

Διακοπή του προϊόντος

Στόχος των δραστηριοτήτων διακοπής του προϊόντος είναι η αποτελεσματική διαχείριση του τελικού σταδίου του κύκλου ζωής του προϊόντος. Για τη διακοπή του προϊόντος, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια προκαθορισμένη προσέγγιση για τη διαχείριση δραστηριοτήτων όπως η διατήρηση της τεκμηρίωσης και των δειγμάτων και η συνεχής αξιολόγηση του προϊόντος (π.χ. χειρισμός παραπόνων και σταθερότητα) και η υποβολή εκθέσεων σύμφωνα με τις κανονιστικές απαιτήσεις.

Στοιχεία του φαρμακευτικού συστήματος ποιότητας

Τα στοιχεία που περιγράφονται στη συνέχεια ενδέχεται να συμμορφώνονται εν μέρει με τους περιφερειακούς κανονισμούς GMP. Ωστόσο, η πρόθεση του μοντέλου Q10 είναι να ενισχύσει αυτά τα στοιχεία προκειμένου να προωθηθεί η προσέγγιση του κύκλου ζωής της ποιότητας του προϊόντος.

Τα τέσσερα αυτά στοιχεία είναι:

- Σύστημα παρακολούθησης με στόχο να ελέγχεται η αποδοτικότητα της διαδικασίας και η ποιότητα του προϊόντος

Οι φαρμακευτικές εταιρείες θα πρέπει να σχεδιάζουν και να εφαρμόζουν ένα σύστημα παρακολούθησης της απόδοσης της διαδικασίας και της ποιότητας του προϊόντος, ώστε να διασφαλίζεται η διατήρηση μιας κατάστασης ελέγχου. Ένα αποτελεσματικό σύστημα παρακολούθησης παρέχει τη διαβεβαίωση της συνεχούς ικανότητας των διαδικασιών και των ελέγχων να παράγουν ένα προϊόν επιθυμητής ποιότητας και να εντοπίζουν τομείς για συνεχή βελτίωση.

- Σύστημα το οποίο να προλαμβάνει και να διορθώνει τυχόν σφάλματα (μέθοδος CAPA)

Κάθε φαρμακευτική επιβάλλεται να διαθέτει και να εφαρμόζει ένα σύστημα προληπτικών και διορθωτικών ενεργειών. Οι ενέργειες αυτές θα εκτελούνται μετά από διερεύνηση παραπόνων, απορρίψεων προϊόντων, μη συμμορφώσεων, ανακλήσεων, αποκλίσεων, ελέγχων, ρυθμιστικών επιθεωρήσεων και ευρημάτων και τάσεων από την απόδοση της διαδικασίας και την παρακολούθηση της ποιότητας του προϊόντος. Θα πρέπει να εντοπίζεται η βασική αιτία και το επίπεδο της προσπάθειας, η τυπικότητα και η τεκμηρίωση της έρευνας θα πρέπει να είναι ανάλογο με το επίπεδο κινδύνου, σύμφωνα με το ICH Q9. [25]

Σε γενικές γραμμές, οι ειδικοί της CAPA συνιστούν οι έρευνες αιτιών να ακολουθούν μια διαδικασία αποτελούμενη από τέσσερα στάδια:

Βήμα 1: Προσδιορισμός του προβλήματος

Βήμα 2: Εκτίμηση του μεγέθους του κινδύνου

Βήμα 3: Διερεύνηση και απόδοση ευθυνών

Βήμα 4: Ανάλυση και τεκμηρίωση της βασικής αιτίας του προβλήματος [26]

- Σύστημα το οποίο να διαχειρίζεται τις αλλαγές

Η εταιρεία οφείλει να διαθέτει ένα σύστημα διαχείρισης αλλαγών το οποίο να λειτουργεί αποτελεσματικά, έτσι ώστε να είναι σε θέση να αξιολογεί, να εγκρίνει και να εφαρμόζει σωστά αυτές τις οποιεσδήποτε αλλαγές. Υπάρχει γενικά διαφορά στην τυπικότητα των διαδικασιών διαχείρισης αλλαγών πριν από την αρχική υποβολή και μετά την υποβολή, όπου ενδέχεται να απαιτούνται αλλαγές στη ρυθμιστική κατάθεση σύμφωνα με τις περιφερειακές απαιτήσεις. Το σύστημα αυτό διασφαλίζει ότι η κάθε βελτίωση, διενεργείται με έγκαιρο και αποτελεσματικό τρόπο.

- Αξιολόγηση και επανέλεγχος της απόδοσης της διαδικασίας και της ποιότητας του προϊόντος από τη διοίκηση.

Η επανεξέταση από τη διοίκηση θα πρέπει να παρέχει τη διαβεβαίωση ότι η απόδοση της διαδικασίας και η ποιότητα του προϊόντος είναι υπό πλήρη έλεγχο σε τη διάρκεια του κύκλου ζωής. Ανάλογα με το μέγεθος και την πολυπλοκότητα της εταιρείας, η διοικητική ανασκόπηση μπορεί να είναι μια σειρά από ανασκοπήσεις σε διάφορα επίπεδα διοίκησης και θα πρέπει να περιλαμβάνει μια έγκαιρη και αποτελεσματική διαδικασία επικοινωνίας και κλιμάκωσης για την ανάδειξη των κατάλληλων ζητημάτων ποιότητας σε ανώτερα επίπεδα των διοίκησης για επανεξέταση. [25]



7. ΣΕΙΡΑ ISO

Η Διεθνής οργάνωση τυποποίησης (International standards organization) είναι μία ομοσπονδία εθνικών επιτροπών, η οποία έχει ως αποστολή τη διάθεση τεκμηριωμένων εγγράφων στα ενδιαφερόμενα μέλη, τα οποία έγγραφα περιέχουν κανόνες, οδηγίες, τεχνικές προδιαγραφές και γενικότερα κριτήρια, με στόχο την αξιοπιστία και αποτελεσματικότητα των αγαθών και υπηρεσιών που παρέχονται στο κοινό.

Τα είδη ISO με τα οποία καταπιάνεται η παρούσα εργασία είναι το ISO 9001:2015 (Συστήματα Διαχείρισης Ποιότητας) και ISO 14971 (Διαχείριση Κινδύνου για Ιατρικές Συσκευές).



7.1. ISO 9001:2015

Υιοθετώντας και ακολουθώντας τα πρότυπα ISO μία εταιρία αποπνέει μια εικόνα πιο υπεύθυνη, πιο σοβαρή και πιο αξιόπιστη και επιτύχει πιο άμεσα τους κυριότερους από τους στόχους της που είναι η ευχαρίστηση, η διατήρηση και η απόκτηση νέων πελατών. Πολλοί μάλιστα επιλέγουν να έχουν επαγγελματικές σχέσεις και συνεργασίες αποκλειστικά με οργανισμούς οι οποίοι έχουν λάβει πιστοποίηση ISO, αφού έτσι τους δίνεται η διαβεβαίωση ότι οι διεργασίες που ακολουθεί ο οργανισμός βρίσκονται υπό διαρκή έλεγχο και επιθεώρηση. [7]

Κάθε οργανισμός, προκειμένου να εξελιχθεί και να μπορεί να αντιμετωπίζει τις προκλήσεις που προκύπτουν, οφείλει να υιοθετήσει ένα σύστημα διαχείρισης ποιότητας, το οποίο αποτελεί θεμέλιο για την εξέλιξη και την ανάπτυξή της. Προκλήσεις όπως η εξέλιξη της τεχνολογίας και ο συνεχής ανταγωνισμός αναγκάζουν τους οργανισμούς να εξελίσσονται και να αλλάζουν διαρκώς, έτσι ώστε να ανταποκρίνονται καλύτερα στις εκάστοτε απαιτήσεις. Το σύστημα διαχείρισης ποιότητας συντελεί στη συνεχή εξέλιξη και ανάπτυξη του οργανισμού και βοηθά

ώστε η ανάπτυξη αυτή να είναι μια μόνιμη και συνεχής, και όχι απλά μια πρόσκαιρη, διαδικασία. Το Διεθνές Πρότυπο ISO 9001 θεωρείται μία παγκοσμίως αναγνωρισμένη βάση για τη Διαχείριση Ποιότητας, μέσω του οποίου οι οργανισμοί βελτιώνονται διαρκώς, καθώς επίσης δημιουργούνται και σχέσεις εμπιστοσύνης μεταξύ των εταιριών, των πελατών και των προμηθευτών τους.

Το Πρότυπο ISO 9001 θεωρείται το πιο αναγνωρισμένο Πρότυπο ποιότητας, καθώς είναι το μοναδικό που ενώνει όλες τις αρχές διοίκησης μαζί, προκειμένου να εξασφαλιστεί και να διατηρηθεί η ποιότητα.

Η πρώτη του έκδοση ήταν το 1987 και στηριζόταν σε ένα στρατιωτικό Πρότυπο του Ηνωμένου Βασιλείου και των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής. Βασιζόταν σε τρία διαφορετικά συστήματα διαχείρισης ποιότητας, ανάλογα με το είδος της δραστηριότητας του οργανισμού που θα λάμβανε την πιστοποίηση. Το 1994 έγινε η πρώτη αναθεωρημένη έκδοση, στην οποία πλέον δε θα δινόταν έμφαση μόνο στο τελευταίο στάδιο του ελέγχου ποιότητας, αλλά και στη διασφάλιση ποιότητας και στα προληπτικά μέτρα που έπρεπε να ληφθούν μέχρι το τελικό στάδιο.

Το 2000, το πρότυπο αναθεωρήθηκε εκ βάθρων και προσαρμόστηκε στις εξελιγμένες πρακτικές διαχείρισης. Η διασφάλιση ποιότητας και ο έλεγχος αντικαταστάθηκαν από τους όρους της διαχείρισης ποιότητας και της διαχείρισης διεργασιών. Η έκδοση αυτή έφερε στο προσκήνιο τη σημασία της διαρκούς εξέλιξης (με απώτερο στόχο την ικανοποίηση των πελατών), της αναλυτικής μελέτης των απαιτήσεων και της αλληλενέργειας των διαδικασιών.

Το πρότυπο αυτό είναι το μοναδικό το οποίο στοχεύει στη θεμελίωση και στη διασφάλιση της ποιότητας ενώνοντας ταυτόχρονα τις όλες αρχές της διοίκησης υπό ένα ενιαίο πρίσμα.

Η τελική έκδοση του Προτύπου κοινοποιήθηκε τον Σεπτέμβριο του 2015. Σε αυτή την έκδοση παρουσιάστηκε για πρώτη φορά η προσέγγιση της διακινδύνευσης. Οι οργανισμοί δηλαδή θα πρέπει να είναι σε θέση να διακρίνουν τα απειλητικά στοιχεία τα οποία προκύπτουν, όπως επίσης και τις ευκαιρίες, χωρίς ωστόσο να χρειάζονται συγκεκριμένες προδιαγραφές για προληπτικά μέτρα.

Στη νέα αυτή έκδοση, γίνεται ιδιαίτερη μνεία στα κέρδη και στις ωφέλειες των πελατών του κάθε οργανισμού. Ο οργανισμός, δηλαδή, δε θα πρέπει να εστιάζει μόνο στις απαιτήσεις ρυθμιστικού και νομικού χαρακτήρα και στην υλοποίηση των αιτημάτων των πελατών όπως συνέβαινε στις προγενέστερες εκδόσεις. Πλέον οφείλει να εστιάζει στην ομαλή επικοινωνία των εργαζομένων, των προμηθευτών και των συνεργατών, όπως επίσης και σε άλλους τομείς σχετικούς με το

σύστημα διαχείρισης ποιότητας, λόγου χάρη την τοπική κοινωνία και τα αντίπαλα επιχειρηματικά στρατόπεδα. Επιπροσθέτως, έχουν αναδιαρθρωθεί οι ρόλοι και οι αρμοδιότητες. Η διοίκηση αναλαμβάνει πλέον σαφέστερο ρόλο στην ανάληψη ευθυνών και δεσμεύσεων.

Εν ολίγοις, οι σημαντικότερες αλλαγές της νέας έκδοσης είναι:

- Διαχείριση κινδύνων
- Διαχείριση αλλαγών
- Επιχειρησιακό περιβάλλον
- Διαχείριση τεχνογνωσίας
- Στόχοι ποιότητας

Μέσω της εφαρμογής του ISO 9001:2015 κάθε οργανισμός θα είναι σε θέση να:

- εμπνέει περισσότερη εμπιστοσύνη στους πελάτες του εξαιτίας της αυξανόμενης φήμης του
- επιχειρεί νέα επιχειρηματικά ανοίγματα στην παγκόσμια αγορά
- ελαττώσει το κόστος της παραγωγής, εξαιτίας της αναβάθμισης των παραγωγικών μονάδων
- αφυπνίσει και να κινητοποιήσει τους εργαζόμενους σε θέματα διαχείρισης ποιότητας
- αναβαθμίσει τις διεργασίες του
- γίνει περισσότερο ανταγωνιστική [27]

Το ISO 9001 καθορίζει τα κριτήρια για ένα σύστημα διαχείρισης ποιότητας και είναι το μόνο πρότυπο της οικογένειας που μπορεί να πιστοποιηθεί (αν και αυτό δεν αποτελεί απαίτηση). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί από οποιονδήποτε οργανισμό, μεγάλο ή μικρό, ανεξάρτητα από τον τομέα δραστηριότητάς του. Στην πραγματικότητα, υπάρχουν πάνω από ένα εκατομμύριο εταιρείες και οργανισμοί σε περισσότερες από 170 χώρες που έχουν πιστοποιηθεί με ISO 9001. Το πρότυπο αυτό βασίζεται σε μια σειρά από αρχές διαχείρισης της ποιότητας, όπως η ισχυρή εστίαση στον πελάτη, η παρακίνηση και η εμπλοκή της ανώτατης διοίκησης, η προσέγγιση της διαδικασίας και η συνεχής βελτίωση. Οι αρχές αυτές εξηγούνται λεπτομερέστερα στις αρχές διαχείρισης ποιότητας του ISO. Η χρήση του ISO 9001 συμβάλλει στη διασφάλιση ότι οι πελάτες

λαμβάνουν συνεπή προϊόντα και υπηρεσίες καλής ποιότητας, γεγονός που με τη σειρά του επιφέρει πολλά επιχειρηματικά οφέλη.

Το ISO 9001 αποτελεί ένα αναγνωρισμένο πρότυπο σε διεθνή κλίμακα, το οποίο προσδιορίζει με ακρίβεια τους γνώμονες που απαιτούνται για τα συστήματα διαχείρισης ποιότητας. Έχει τη δυνατότητα να εφαρμοσθεί σε κάθε οργανισμό, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη το μέγεθος ή το είδος της ενασχόλησής του.

Απώτερος στόχος του ISO 9001 είναι να διασφαλίσει, ότι ο πελάτης λαμβάνει ένα προϊόν ή υπηρεσία, που πληροί τα κριτήρια ποιότητας που απαιτούνται. Με αυτόν τον τρόπο φυσικά ωφελείται όχι μόνο ο πελάτης, αλλά και ο ίδιος ο οργανισμός, καθώς η αναγνωρισμένη ποιότητα των αγαθών που παρέχει ευνοεί την περαιτέρω ανάπτυξη και τα οικονομικά κέρδη. Το πρότυπο στηρίζεται σε μια σειρά αρχών διαχείρισης ποιότητας, συμπεριλαμβανομένων του ισχυρού προσανατολισμού στον πελάτη, της παρακίνησης και της συμμετοχής της διοίκησης και της διαρκούς εξέλιξης.[28]

7.2. ISO 14971:2019

Είναι εύλογο ότι κατά τη διάρκεια μιας κλινικής διαδικασίας και κατά τη χρήση ενός ιατροτεχνολογικού προϊόντος ελλοχεύουν κίνδυνοι, οι οποίοι χρειάζονται αντιμετώπιση. Ο βαθμός, η σοβαρότητα και η αντίληψη του κινδύνου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες: από το γενικότερο υπόβαθρο μιας κοινωνίας, από τη σοβαρότητα της κατάστασης της υγείας του ασθενούς, από την πρόθεση που προκλήθηκε ο κίνδυνος -εκούσια, ακούσια- κλπ.

Το ISO 14971 καθορίζει μια διαδικασία μέσω της οποίας ο κατασκευαστής ενός ιατροτεχνολογικού προϊόντος μπορεί να εντοπίζει, να αξιολογεί και να ελέγχει τους κινδύνους που συνδέονται με το ιατροτεχνολογικό προϊόν, να καθώς και να παρακολουθεί την αποτελεσματικότητα των ελέγχων καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του ιατροτεχνολογικού προϊόντος.

Το ISO 14971 δεν παρέχει:

- αποφάσεις σχετικά με τη χρήση ενός ιατροτεχνολογικού προϊόντος στο πλαίσιο οποιασδήποτε συγκεκριμένης κλινικής διαδικασίας-
- τη διαχείριση επιχειρηματικού κινδύνου.

Απαιτεί από τους κατασκευαστές να καθορίσουν αντικειμενικά κριτήρια για την αποδοχή του κινδύνου, αλλά δεν καθορίζει τα αποδεκτά επίπεδα κινδύνου. Η διαχείριση κινδύνων μπορεί να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος ενός συστήματος διαχείρισης ποιότητας. Ωστόσο, το παρόν έγγραφο δεν απαιτεί από τον κατασκευαστή να διαθέτει σύστημα διαχείρισης ποιότητας. [29]
Ένα ιατροτεχνολογικό προϊόν δεν μπορεί να διατεθεί στην αγορά, χωρίς πρώτα να έχει γίνει ανάλογη εκτίμηση κινδύνου και γενικότερα ο τρόπος με τον οποίο λειτουργεί σε οποιαδήποτε περίπτωση. [30]

Η κύρια δομή του προτύπου είναι η ακόλουθη:

- Γενικές απαιτήσεις για το σύστημα διαχείρισης κινδύνων

διαδικασία διαχείρισης κινδύνων

ευθύνες της διοίκησης

επάρκεια προσωπικού

σχέδιο διαχείρισης κινδύνων

φάκελος διαχείρισης κινδύνων

- Ανάλυση κινδύνων

διαδικασία ανάλυσης κινδύνου

σκοπούμενη χρήση και εύλογα προβλέψιμη κακή χρήση

προσδιορισμός των χαρακτηριστικών που σχετίζονται με την ασφάλεια

αναγνώριση των κινδύνων και των επικίνδυνων καταστάσεων εκτίμηση κινδύνου

- Αξιολόγηση κινδύνου

- Έλεγχος κινδύνου

ανάλυση επιλογών ελέγχου κινδύνων

εφαρμογή μέτρων ελέγχου κινδύνων

αξιολόγηση υπολειπόμενου κινδύνου

ανάλυση οφέλους-κινδύνου

κίνδυνοι που προκύπτουν από τα μέτρα ελέγχου κινδύνων

πληρότητα του ελέγχου των κινδύνων

- Αξιολόγηση του συνολικού υπολειπόμενου κινδύνου
- Επανεξέταση της διαχείρισης κινδύνων
- ενέργειες κατά την παραγωγή και ενέργειες μετά την παραγωγή [31]

Οι ιατροτεχνολογικές συσκευές χρησιμοποιούνται από ανθρώπους σε ανθρώπους και πρέπει να είναι ασφαλείς στη χρήση. Ωστόσο ο κίνδυνος λάθους είναι υπαρκτός και είναι δύσκολο να εξαλειφθεί πλήρως. Για να μετριαστεί σε μεγάλο βαθμό ο κίνδυνος, η κάθε εταιρεία οφείλει να έχει γνώση των ενδεχόμενων κινδύνων και να εφαρμόζει συγκεκριμένα συστήματα διαχείρισης των κινδύνων αυτών. Το ISO 14971 είναι ένα πρότυπο διαχείρισης κινδύνου για ιατροτεχνολογικά προϊόντα που παρέχει συστηματικό πλαίσιο πολιτικών, διαδικασιών και πρακτικών διαχείρισης κινδύνου.

Το πρότυπο ISO 14971 ορίζει ότι ο κατασκευαστής πρέπει να έχει ένα έγγραφο το οποίο να αναλύει, να αξιολογεί και να ελέγχει τους πιθανούς κινδύνους, καθώς και να παρέχει πληροφορίες για την παραγωγική διαδικασία. Το έγγραφο αυτό αξιοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του ιατροτεχνολογικού προϊόντος. Πρέπει επίσης να περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τους στόχους της ανώτατης διοίκησης, τις δεξιότητες των εργαζομένων οι οποίοι εκτελούν τη διαχείριση κινδύνου και το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου.

Όλοι όσοι εργάζονται και εμπλέκονται με εταιρείες κατασκευής τέτοιων συσκευών πρέπει να έχουν γνώση των ανωτέρω, έτσι ώστε να ελαχιστοποιήσουν τόσο το κόστος κατασκευής, όσο και τους σχετικούς κινδύνους. Το πρότυπο αυτό παρέχει αποτελεσματικές μεθόδους διαχείρισης ενδεχόμενων κινδύνων και έτσι διασφαλίζει ότι οι εταιρείες που το χρησιμοποιούν είναι σε θέση να προβλέπουν και να αντιμετωπίζουν επικείμενους κινδύνους. [32]

8. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΡΟΤΥΠΟΥ ISO 14971 ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΑ ΓΡΑΜΜΗ ICH Q9

Σε γενικές γραμμές το πρότυπο ISO 14971 και η κατευθυντήρια γραμμή της ICH Q9 μοιάζουν αρκετά, έχουν όμως και κάποιες διαφορές.

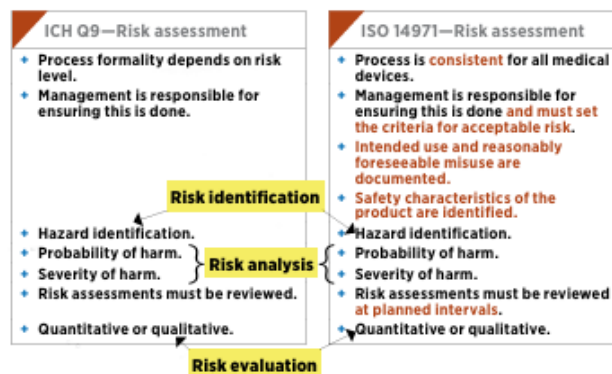
Το έγγραφο του ICH Q9 αποτελείται από 25 σελίδες με οδηγίες σχετικές με τον τρόπο εκτέλεσης

της διαχείρισης κινδύνου, καθώς και ορισμούς, εργαλεία και πιθανές εφαρμογές. Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές δεν είναι απόλυτα κανονιστικές σχετικά με τον τρόπο εκτέλεσης, προσφέροντας έτσι ευελιξία στην εφαρμογή της όλης διαδικασίας.

Το πρότυπο ISO 14971 από την άλλη αποτελείται από 109 σελίδες και εξηγεί αναλυτικότερα τον τρόπο λειτουργίας της διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου, και πολλές λεπτομέρειες και παραδείγματα. Δεν προσφέρει την ίδια ευελιξία με το έγγραφο του ICH Q9, καθώς απαιτεί περισσότερη τυπικότητα και λεπτομέρεια. [33]

Και τα δύο καταπιάνονται με τη διαχείριση κινδύνου και χρησιμοποιούν μεθόδους οι οποίες αντιμετωπίζουν τους επικείμενους κινδύνους. Η κύρια διαφορά τους είναι ότι το πρότυπο ISO 14971 αφορά τη διαχείριση κινδύνων στα ιατροτεχνολογικά προϊόντα, ενώ το ICH Q9 αφορά τη διαχείριση κινδύνων σχετικά με το ίδιο το φάρμακο.

Και τα δύο έχουν κοινούς στόχους οι οποίοι είναι η αξιολόγηση και ο έλεγχος των κινδύνων, καθώς και η επισκόπηση και ο έλεγχος αυτών τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την παραγωγική διαδικασία. Επίσης, και τα δύο έχουν στόχο, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας να γνωρίζει και να ελέγχει σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή τη σχέση κινδύνου-οφέλους, έτσι ώστε το όφελος να υπερτερεί των κινδύνων. Οι διαφορές τους γίνονται διακριτές κατά τη διαδικασία εμβάθυνσης στις διαδικασίες διαχείρισης κινδύνων του καθενός.



Σχήμα 4: Σύγκριση ως προς την εκτίμηση του κινδύνου [33]

Ως προς το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, το ISO 14971 έχει περισσότερες απαιτήσεις ενώ το ICH Q9 λιγότερες. Επίσης το ICH Q9 έχει προαιρετικό χαρακτήρα. Το κύριο μέρος του ISO 14971 αφορά στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου. Επίσης στο ISO 14971 απαιτούνται περισσότερα μέτρα ελέγχου που πρέπει να εφαρμόζονται, καθώς και περισσότερα έγγραφα επαλήθευσης και επικύρωσης.

ICH Q9—Risk control	ISO 14971—Risk control
✦ Mitigate severity or harm. ✦ Improve detection of risk issues.	A. Design changes. B. Protective measures. C. Information of safety (labeling). ✦ Verify implementation of risk controls.
✦ Evaluate residual risk. ✦ Check compliance by inspecting risk management file.	✦ Evaluate residual risk. ✦ Check compliance by inspecting risk management file.

Σχήμα 5: Σύγκριση ως προς τον έλεγχο του κινδύνου [33]

Ως προς την απόκλιση κάθε είδους κινδύνου, το ICH Q9 δε θεωρεί απαραίτητο τον εντοπισμό των δευτερευόντων κινδύνων, ενώ το ISO 14971 απαιτεί να εντοπίζεται και να προσδιορίζεται κάθε είδους κίνδυνος, ανεξαρτήτως σοβαρότητας και να ελαχιστοποιείται στο μέγιστο δυνατό.

Ως προς την επανεξέταση του κινδύνου, οι δύο μέθοδοι ακολουθούν διαφορετικές προσεγγίσεις σχετικά με τις πληροφορίες που χρειάζεται να συλλεχθούν. Το ICH Q9 επικεντρώνεται περισσότερο στα διαδικασία της παραγωγής, ενώ το ISO 14971 εστιάζει περισσότερο στις ενέργειες του χρήστη και της εγκατάστασης. Αυτό θεωρείται εύλογο, καθώς το ICH Q9 αφορά την παραγωγική διαδικασία, ενώ το ISO 14971 αφορά τα ιατρικά προϊόντα.

Ως προς την ανάλυση της σχέσης κινδύνου-οφέλους, πάλι το ISO έχει περισσότερες απαιτήσεις. Για κάθε ανεπιθύμητο δευτερεύοντα κίνδυνο, επιβάλλεται να διευκρινίζεται η αναλογία που προκύπτει από τον κίνδυνο και το όφελος, και το όφελος που προκύπτει να τεκμηριώνεται επιστημονικά.

ICH Q9—Risk review	ISO 14971—Risk review
✦ System to collect and review or monitor events about the drug product is required: – Product reviews. – Inspections. – Audits. – Change control. – Failure investigations. – Recalls. ✦ Risk assessment and risk control steps should be re-reviewed based on new information. ✦ Frequency should be based on risk level of the product.	✦ System to collect and review information about the medical device (or similar) is required: – Operations staff. – User. – Installation. – Maintenance. – New standards. ✦ Risk assessment and risk control steps should be re-reviewed based on new information.

Σχήμα 6: Σύγκριση ως προς την επανεξέταση του κινδύνου [33]

9. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΡΟΤΥΠΟΥ ISO 9001, ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΑΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

ICH Q10 ΚΑΙ GMP

Το 2008, η Διεθνής Διάσκεψη για την Εναρμόνιση (ICH) εξέδωσε την κατευθυντήρια γραμμή ICH Q10, η οποία περιγράφει ένα μοντέλο για ένα φαρμακευτικό σύστημα ποιότητας (PQS) που μπορεί να εφαρμοστεί σε όλα τα διάφορα στάδια του κύκλου ζωής ενός προϊόντος. Όμως η συγκεκριμένη κατευθυντήρια γραμμή δεν είχε σκοπό να δημιουργήσει νέες προσδοκίες παρά μόνο να εφαρμόζονται οι υπάρχουσες απαιτήσεις. Η ICH Q10 βασίστηκε στις αρχές που καθιέρωσε ο Διεθνής Οργανισμός Τυποποίησης (ISO) περιγράφοντας ένα μοντέλο για τη δομή ενός Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας και ενσωματώνοντας τους ισχύοντες κανόνες της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής (GMP). Επιπλέον, συμπλήρωσε τις υπάρχουσες κατευθυντήριες γραμμές ICH Q8 "Φαρμακευτική ανάπτυξη" και ICH Q9 "Διαχείριση κινδύνου ποιότητας". Η ICH Q10 αντιπροσωπεύει ένα εναρμονισμένο μοντέλο για ένα φαρμακευτικό σύστημα ποιότητας που μπορεί να εφαρμοστεί σε όλα τα διάφορα στάδια του κύκλου ζωής ενός προϊόντος.

Το ICH Q10 δε στοχεύει στη δημιουργία νέες προσδοκιών. Στοχεύει μόνο στην εφαρμογή των ήδη υπαρχουσών απαιτήσεων. Κατά συνέπεια, το περιεχόμενο του ICH Q10 που είναι επιπλέον των σημερινών περιφερειακών απαιτήσεων GMP, είναι προαιρετικό.[25]

Οι σχέσεις του ICH Q10, των προτύπων ποιότητας ISO και του ICH Q7 είναι άρρηκτα συνδεδεμένες, καθώς και τα τρία αφορούν την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Το ICH Q10 λειτουργεί ενισχυτικά στα GMPs, καθώς περιγράφει συγκεκριμένα στοιχεία του συστήματος ποιότητας και καθορίζει ζητήματα διαχείρισης ευθυνών.

Οι κανόνες της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής δεν περιλαμβάνουν όλα τα στάδια του κύκλου ζωής του φαρμάκου (π.χ. Ανάπτυξη), κάτι που όμως είναι απαραίτητο για τη σωστή παρασκευή και βελτίωση του φαρμακευτικού προϊόντος. [25]

Οι κανόνες της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής, η κατευθυντήρια γραμμή ICH Q7 ("Οδηγός Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής για Ενεργά Φαρμακευτικά Συστατικά-API") και οι απαιτήσεις ISO θεωρούνται οι βασικές παράμετροι για το ICH Q10. Το ICH Q10 λειτουργεί συμπληρωματικά στους κανόνες GMP, καθώς περιγράφει συγκεκριμένα στοιχεία του συστήματος ποιότητας και τα καθήκοντα της διαχείρισης. Το ICH Q10 θεωρείται ένα ολοκληρωμένο μοντέλο για ένα φαρμακευτικό σύστημα ποιότητας, καθώς εφαρμόζεται σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής του προϊόντος και προορίζεται να χρησιμοποιείται μαζί με τις

περιφερειακές απαιτήσεις GMP. Συνεπώς, οι κανόνες της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής δεν καλύπτουν πλήρως όλα τα στάδια του κύκλου ζωής του φαρμάκου (π.χ. ανάπτυξη).[25]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα φάρμακα είναι προϊόντα ζωτικής σημασίας, τα οποία ασκούν σημαντική επίδραση στον άνθρωπο, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής του. Καθώς όμως η παρασκευή τους προκύπτει από ένα σύνολο ενεργειών τόσο μηχανικών όσο και ανθρώπινων, η πιθανότητα σφαλμάτων είναι ιδιαίτερα αυξημένη. Κύριο μέλημα της όλης διαδικασίας είναι η ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων. Γι' αυτό τον λόγο, είναι επιτακτική η ανάγκη να πραγματοποιούνται αυστηρότατοι έλεγχοι σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής του σκευάσματος, προκειμένου να διασφαλίζεται η ποιότητά του. Για να επιτευχθεί αυτό, κάθε φαρμακοβιομηχανία οφείλει να τηρεί τους κανόνες της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής, να ακολουθεί τις κατευθυντήριες γραμμές του Διεθνούς Συμβουλίου Εναρμόνισης και να υιοθετεί συστήματα ποιότητας τα οποία διασφαλίζουν ότι το φαρμακευτικό προϊόν καλύπτει όλες τις απαιτήσεις και ότι μπορεί να κυκλοφορήσει στην αγορά, χωρίς επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών.

Από όσα αναφέρθηκαν στην παρούσα διπλωματική εργασία, προκύπτουν κάποια συμπεράσματα σχετικά με τη σχέση των κανόνων της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής, των οδηγιών του Διεθνούς Συμβουλίου Εναρμόνισης ICH Q7,Q9,Q10 και των συστημάτων ISO 9001:2015 και 17941:2019.

Σε γενικές γραμμές το πρότυπο ISO 14971 και η κατευθυντήρια γραμμή της ICH Q9 μοιάζουν αρκετά, έχουν όμως και κάποιες διαφορές. Έχουν κοινούς στόχους οι οποίοι είναι η αξιολόγηση και ο έλεγχος των κινδύνων, ενώ οι διαφορές τους γίνονται διακριτές κατά τη διαδικασία εμβάθυνσης στις διαδικασίες διαχείρισης κινδύνων του καθενός.

Και τα δύο καταπιάνονται με τη διαχείριση κινδύνου και χρησιμοποιούν μεθόδους οι οποίες αντιμετωπίζουν τους επικείμενους κινδύνους. Η κύρια διαφορά τους είναι ότι το πρότυπο ISO 14971 αφορά τη διαχείριση κινδύνων στα ιατροτεχνολογικά προϊόντα, ενώ το ICH Q9 αφορά τη διαχείριση κινδύνων σχετικά με το ίδιο το φάρμακο. Επιπροσθέτως, το ISO 14971 έχει υποχρεωτικό χαρακτήρα, ενώ η οδηγία ICH Q9 δίνει απλά μία κατεύθυνση για τον τρόπο διεξαγωγής της εκάστοτε διαδικασίας.

Οι κανόνες της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής, οι απαιτήσεις ISO 9001:2015 και η κατευθυντήρια γραμμή ICH Q10 έχουν και τα τρία σαν κύρια παράμετρο τη διασφάλιση της ποιότητας των προϊόντων και της παραγωγικής διαδικασίας.

Το ICH Q10 όμως, λειτουργεί συμπληρωματικά στους κανόνες GMP, καθώς περιγράφει συγκεκριμένα στοιχεία του συστήματος ποιότητας και τα καθήκοντα της διαχείρισης. Το ICH

Q10 θεωρείται ένα ολοκληρωμένο μοντέλο για ένα φαρμακευτικό σύστημα ποιότητας, καθώς εφαρμόζεται σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής του προϊόντος και προορίζεται να χρησιμοποιείται μαζί με τις περιφερειακές απαιτήσεις GMP. Οι κανόνες της Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής από την άλλη δεν καλύπτουν πλήρως όλα τα στάδια του κύκλου ζωής του φαρμάκου (π.χ. ανάπτυξη)..

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale's Pharmacology [Internet]. Google Books. Elsevier Health Sciences; 2011. Available from: https://books.google.gr/books?hl=el&lr=&id=s2R-ZYz_iBYC&oi=fnd&pg=PT61&dq=H.P.
2. -23. ΦΕΚ 1049/Β/29.04.2013
3. Allen L, Ansel HC. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems [Internet]. Google Books. Lippincott Williams & Wilkins; 2013 [cited 2024 May 16]. Διαθέσιμο στο:
https://books.google.gr/books?id=JteCAwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=el&source=gbg_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
4. Organization WHO. Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials: vol. 2: Good manufacturing practices and inspection [Διαδίκτυο]. World Health Organization; 2007. Διαθέσιμο από: <https://iris.who.int/handle/10665/43532>
5. Aized T. Total Quality Management and Six Sigma [Διαδίκτυο]. www.intechopen.com. 2012 Διαθέσιμο από: <http://www.intechopen.com/books/total-quality-management-and-six-sigma>
6. Sehlstedt U, Bohlin N, de Maré F, Beetz R. Embracing digital health in the Pharmaceutical Industry. International Journal of Healthcare Management. 2016 Jul 2;9(3):145–8.
7. Joshi N, Upadhyay H. Role of ISO 9001:2015 Certification in pharmaceutical industry. World Journal of Pharmaceutical Research www.wjpr.net | [Διαδίκτυο]. 2021;10(2):529. Available from: <https://wjpr.s3.ap-south-1>
8. Dubey N, Gupta H, Sharma R, Dubey N, Dubey N. Pharmaceutical Quality Management System: Current Concept. Journal of Advanced Pharmacy Education & Research [Διαδίκτυο]. 2011;2:120–4. Available from: <https://japer.in/storage/models/article/bdvrEwx5gAFxCvCP1LMfwOgrN2p9QZik5JKHOgDdHJnSQuBDuWvRNs4fBGQp/pharmaceutical-quality-management-system-current-concept.pdf>

9. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare . EDQM Vision, Mission & Values [Διαδίκτυο]. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Available from: <https://www.edqm.eu/en/edqm/about/vision-mission-values>
10. Patel KT, Chotai NP. Pharmaceutical GMP: Past, present, and future - A review. Vol. 63, Pharmazie. 2008. p. 251–5.
11. European Commission. EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines [Διαδίκτυο]. health.ec.europa.eu. Available from: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en
12. European Commission Health and Consumers Directorate-General. EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Part 1 Chapter 3: Premises and Equipment [Διαδίκτυο]. Brussels; 2014 Aug. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/chapter_3_0.pdf
13. European Commission Health and Consumers Directorate-General. EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Chapter 4: Documentation [Διαδίκτυο]. Brussels; Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/chapter4_01-2011_en_0.pdf
14. Patel KT, Chotai NP. Documentation and records: Harmonized GMP requirements. Journal of Young Pharmacists. 2011;3(2):138–50.
15. European Commission Health and Consumers Directorate-General. EudraLex Brussels, 13 August 2014 The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Part 1 Chapter 5: Production [Διαδίκτυο]. Brussels; 2014 Aug. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/chapter_5_0.pdf

16. European Commission Health and Consumers Directorate-General. EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Part 1 Chapter 6: Quality Control [Internet]. Brussels; 2014 Mar. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2014-11_vol4_chapter_6_0.pdf
17. European Commission Health and Consumers Directorate-General. EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Chapter 7 Outsourced Activities [Διαδίκτυο]. Brussels; 2012. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/vol4-chap7_2012-06_en_0.pdf
18. European Commission Health and Consumers Directorate-General. EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Part 1 Chapter 8: Complaints, Quality Defects and Product Recalls [Διαδίκτυο]. Brussels; 2014 Aug. Available from: https://health.ec.europa.eu/document/download/b1eb2292-cb0d-4e3f-aea9-e3fe79faf6e3_en?filename=2014-08_gmp_chap8.pdf
19. European Medicines Agency. International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) | [Διαδίκτυο]. Διαθέσιμο από: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-coalitions-and-initiatives/international-council-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich>
20. ICH. ICH Official web site : ICH Guidelines [Διαδίκτυο]. Ich.org. 2019. Διαθέσιμο από: <https://www.ich.org/page/ich-guidelines>
21. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients Guidance for Industry [Διαδίκτυο]. 2016. Διαθέσιμο από: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Q7-Good-Manufacturing-Practice-Guidance-for-Active-Pharmaceutical-Ingredients-Guidance-for-Industry.pdf>

22. European Medicines Agency. ICH Topic Q 7 Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients Step 5 Note for guidance on good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients [Διαδίκτυο]. 2000. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-7-good-manufacturing-practice-active-pharmaceutical-ingredients-step-5_en.pdf
23. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management Step 5 [Διαδίκτυο]. 2023. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-10/mp_ich_q9guideline-ra_en.pdf
24. Griffith E. The FDA's cGMPs for the 21st Century: A Risk-Based Approach Initiative Risk Management Programs for the Pharmaceutical Industry [Διαδίκτυο]. Available from: <https://www.fujitsu.com/downloads/SVC/fc/wp/pharma-risk-mgmt.pdf>
25. European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system Step 5 [Διαδίκτυο]. 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-guideline-q10-pharmaceutical-quality-system-step-5_en.pdf
26. Bartholomew D. CAPA and Root Cause Analysis [Διαδίκτυο]. Pharma Manufacturing. 2006
Διαθέσιμο από:
<https://www.pharmamanufacturing.com/compliance/cgmps/article/11364559/regulatory-compliance-capa-and-root-cause-analysis-pharmaceutical-manufacturing>
27. TUV NORD. Οδηγός για το Πρότυπο ISO 9001:2015 Ερμηνεία των Απαιτήσεων του Προτύπου ISO 9001:2015 Ειδική Έκδοση της TÜV HELLAS (TÜV NORD) | 2016 [Διαδίκτυο]. 2016. Διαθέσιμο από: http://news.tuv-nord.gr/April_2016/assets/tuv-iso-9001-2015.pdf
28. ISO. ISO - ISO 9000 family — Quality management [Internet]. ISO. 2021. Available from: <https://www.iso.org/standards/popular/iso-9000-family>

29. ISO 14971:2019. Medical devices -Application of risk management to medical devices
Dispositifs médicaux -Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux
[Διαδίκτυο]. 2019 Δεκ. Διαθέσιμο από:
<https://cdn.standards.iteh.ai/samples/100678/6f5718050af64438b6a1a9f037e7e6b1/ISO-14971-2019.pdf>
30. Davcheva Jovanoska M, Karadzinska E, Popstefanova N, Paneva O, Trajkovic Jolevska S, Tonic Ribarska J, et al. ISO 14971:2019 - Implication to the medical devices manufacturer's quality system with emphasis of post – production activities. Macedonian Pharmaceutical Bulletin. 2020 Οκτ 29;66(03):195–6.
31. ISO 14971:2019: Understanding the Current Version of ISO 14971 [Διαδίκτυο]. Oriel Stat a Matrix Blog. 2021. Διαθέσιμο από: <https://www.orielstat.com/blog/iso-14971-2019-revision/>
32. Teferra M. ISO 14971 -Medical Device Risk Management Standard. International Journal of Latest Research in Engineering and Technology (IJLRET) || [Διαδίκτυο]. 2017;03:83–7. Available from: <http://www.ijlret.com/Papers/Vol-3-issue-3/8-B2017065.pdf>
33. Wright C. Standard Comparison Assessing risk management processes for regulated health industries [Διαδίκτυο]. 2017 Ιουν. Διαθέσιμο από: <https://customsitesmedia.usc.edu/wp-content/uploads/sites/246/2014/08/17093221/Quality-Progress-Standard-Comparison-by-Carolyn-Wright.pdf>