



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ: ΕΡΕΥΝΑ, ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΒΑΣΗ

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΛΛΕΙΨΕΩΝ ΠΟΙΟΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ  
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ

ΑΘΗΝΑ  
ΜΑΡΤΙΟΣ 2023  
ΕΛΕΝΑ ΚΥΡΙΑΚΙΔΟΥ  
Α.Μ. 20201547

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ  
ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Κων/νος Ν. Συρίγος, καθηγητής ΕΚΠΑ  
ΜΕΛΟΣ: Η. Κοττέας, καθηγητής ΕΚΠΑ  
ΜΕΛΟΣ: Γ. Στεργίου, καθηγητής ΕΚΠΑ

Σύμβουλος: Αγγελική Καρακιοζοπούλου, Συνεργάτης –  
Σύμβουλος ΕΚΠΑ

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ - ΣΥΝΟΨΗ

- Κανονιστικό πλαίσιο βάση του οποίου οι φαρμακευτικές βιομηχανίες θα πρέπει να συμμορφώνονται και να εναρμονίζονται
- Η έννοια της «Ποιότητας» στο περιβάλλον της φαρμακευτικής βιομηχανίας και πως διασφαλίζεται
- Σύγχρονη προσέγγιση των κανόνων Ορθής Βιομηχανικής Πρακτικής (GMP) και ο ρόλος του Ποιοτικού Ελέγχου στη διαχείριση των αποκλίσεων
- Ελλείψεις του Ποιοτικού Ελέγχου και οι επακόλουθες συνέπειες (κόστος της ποιότητας)

Patient – centered approach:  
Στο επίκεντρο βρίσκεται ο ασθενής

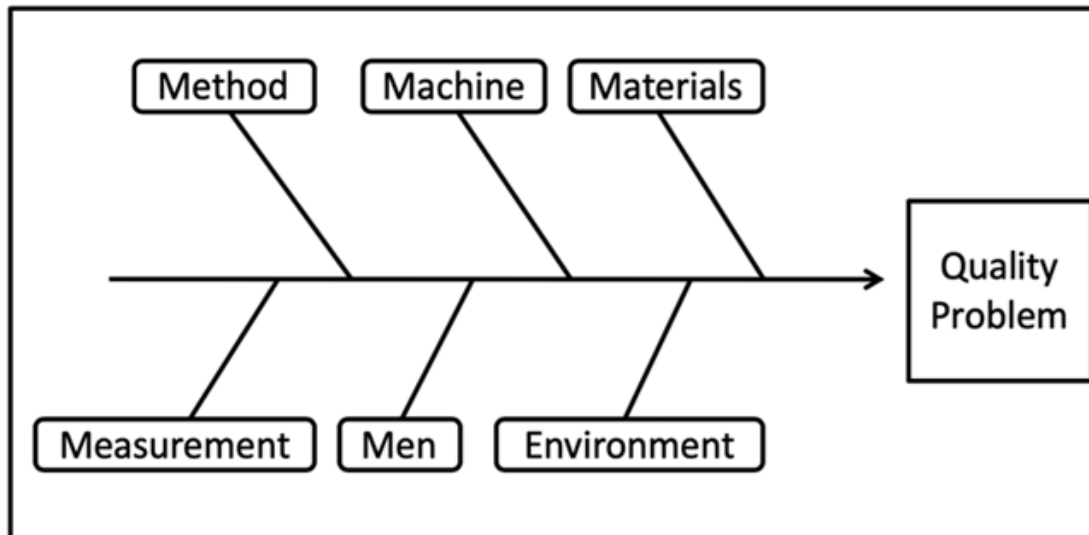


# ΣΤΑΔΙΑ ΚΥΚΛΟΥ ΖΩΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Έρευνα και φαρμακευτική ανάπτυξη (Pharmaceutical Development)
  - Ανάπτυξη της ποιοτικής και ποσοτικής σύστασης
  - Ανάπτυξη της διεργασίας παραγωγής
  - Κλινικές μελέτες: συσχέτιση της in vitro συμπεριφοράς με την in vivo αποτελεσματικότητα
- Μεταφορά τεχνολογίας (Technology transfer)
  - Διαδοχικές scale-up trials
  - Μεταφορά της διεργασίας παραγωγής από το περιβάλλον του εργαστηρίου στο περιβάλλον της παραγωγής
  - Μεταφορά της διεργασίας παραγωγής από ένα εργοστάσιο (manufacturing site) σε άλλο
- Κατάθεση του φακέλου / Έγκριση (Dossier submission / Approval)
- Βιομηχανοποίηση (Commercial manufacturing)
  - Παραγωγή του φαρμακευτικού προϊόντος με συνεχή και επαναλήψιμο τρόπο
  - Το φαρμακευτικό προϊόν παράγεται φέροντας τις προκαθορισμένες προδιαγραφές, ώστε να καλύψει τις ανάγκες των ασθενών
- Διακοπή κυκλοφορίας (Discontinuation)
  - Διατήρηση εγγράφων και δειγμάτων (ιχνηλασιμότητα)
  - Διαχείριση αποκλίσεων και παραπόνων

# Η ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

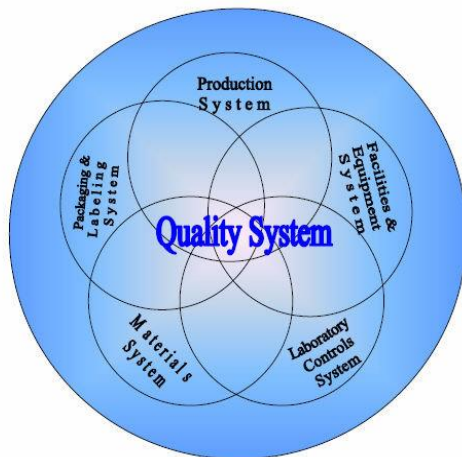
- Καταλληλότητα ενός προϊόντος για τη χρήση για την οποία προορίζεται
- Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα
- Μείωση των ελαττωμάτων και της μεταβλητότητας



- Πώς διασφαλίζεται η ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων ... ??

# ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ (QUALITY ASSURANCE)

- Ανάπτυξη των φαρμακευτικών προϊόντων και των διεργασιών παραγωγής τους με γνώμονα την **πρόληψη** και όχι τη διόρθωση
- Σκοπός: Η συνεπής, συστηματική και με επαναλήψιμο τρόπο (consistently) παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά ποιότητας εντός εγκεκριμένων προδιαγραφών, ώστε να είναι ασφαλή και αποτελεσματικά.
- Ο απλός έλεγχος στο τελικό προϊόν δεν διασφαλίζει την ποιότητα
- Η ποιότητα αποτελεί χαρακτηριστικό του προϊόντος που ενσωματώνεται σε αυτό από την αρχή και διατηρείται καθόλη τη διάρκεια της ζωής του

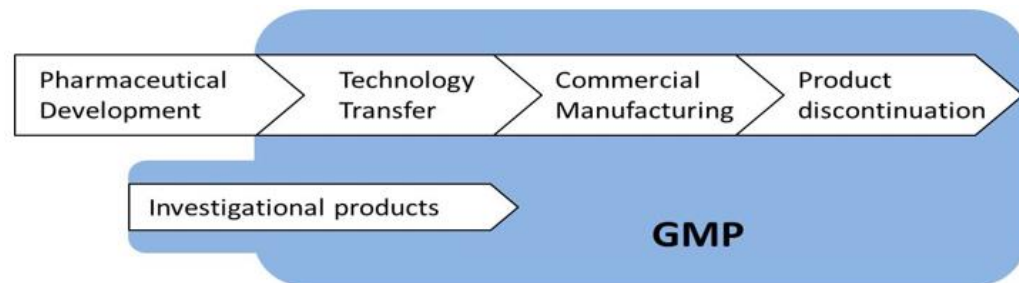


# ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (QUALITY CONTROL)

- Διαδικασίες για την αποδέσμευση των φαρμακευτικών προϊόντων
- Διασφάλιση ότι οι πρώτες ύλες και τα τελικά προϊόντα έχουν τις εγκεκριμένες και προκαθορισμένες προδιαγραφές
- Για τον έλεγχο των προϊόντων απαιτούνται:
  - εγκεκριμένες διαδικασίες
  - εκπαιδευμένο προσωπικό
  - κατάλληλες υποδομές και εξοπλισμός
  - αξιολογημένες (validated) μέθοδοι ελέγχου
- Πιστή τήρηση των αρχείων για ιχνηλασιμότητα (traceability)
- Διατήρηση δειγμάτων
- Καταγραφή και διερεύνηση των αποκλίσεων με σκοπό την εύρεση της γενεσιουργού αιτίας (root cause analysis)
- Επισκόπηση της ποιότητας του τελικού προϊόντος (product quality review)
- Παραδείγματα Ποιοτικού Ελέγχου:
  - Ανάλυση και απόδεσμευση πρώτων υλών
  - In process controls
  - Παρακολούθηση της διεργασίας (real time monitoring and trend analysis)
  - Σωματιδιακός – Μικροβιολογικός – Περιβαλλοντικός έλεγχος

# GOOD MANUFACTURING PRACTICES (cGMPs)

- Σύνολο κανονισμών και οδηγιών που αφορούν:
  - στη βιομηχανική παραγωγή
  - στον έλεγχο της ποιότητάς τους
  - και γενικά σε όλες τις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στο βιομηχανικό χώρο
- Η υιοθέτηση και εφαρμογή τους οδηγεί στη **Διασφάλιση Ποιότητας** των φαρμακευτικών προϊόντων
- Σύγχρονη κανονιστική προσέγγιση της ποιότητας που αφορά στην ενσωμάτωσή της από την αρχή και σε κάθε στάδιο (**Built-in quality** vs after the fact inspection)
- *Quality cannot be tested into products; quality should be built in by design*
- Η Ποιότητα μέσω Σχεδιασμού (**Quality by Design**) αποτελεί την κεντρική ιδέα του σύγχρονου κανονιστικού πλαισίου και είναι αντίθετη με τον απλό έλεγχο στο τελικό προϊόν (quality by testing)



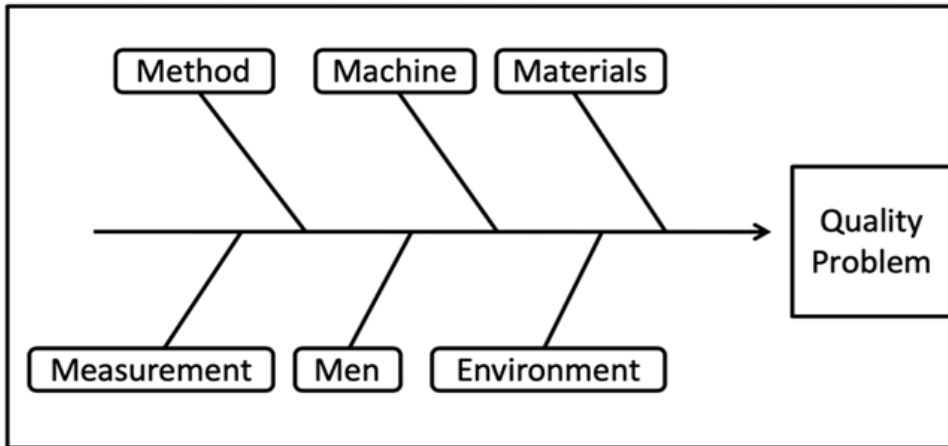
## ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

- Απουσία σαφών και απλών γραπτών οδηγιών που σχετίζονται με τα βήματα και στάδια των διεργασιών παραγωγής, με αποτέλεσμα να μην ακολουθούνται με ακρίβεια
- Αδυναμία ολοκλήρωσης των απαιτούμενων ενεργειών και ελέγχων που αφορούν στην επιλογή, προμήθεια και χρήσης των πρώτων υλών και υλικών συσκευασίας
- Αδυναμία πραγματοποίησης των in process ελέγχων κι ελέγχων που σχετίζονται με τα ενδιάμεσα/ημι-έτοιμα προϊόντα, με αποτέλεσμα να μην διασφαλίζεται η ποιότητα των τελικών προϊόντων
- Απουσία ορθού σχεδιασμού και παρακολούθησης της αποθήκευσης και διανομής των τελικών προϊόντων, ώστε αυτά να μην είναι σταθερά στη διάρκεια του χρόνου ζωής τους
- Έλλειψη και απουσία των απαιτούμενων εγγράφων και πιστοποιητικών αναλύσεων που να αποδεικνύουν ότι τα παραχθέντα φαρμακευτικά προϊόντα ότι πληρούν τις απαραίτητες προδιαγραφές με βάση το κανονιστικό πλαίσιο



# ΕΛΛΕΙΨΕΙΣ ΠΟΙΟΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

- Κυριότερη απόκλιση είναι τα εκτός προδιαγραφών (**Out of Specifications – OOS**) εργαστηριακά αποτελέσματα



Πως πρέπει να  
διαχειριζόμαστε τις  
αποκλίσεις ??

- Απουσία επικυρωμένων μεθόδων ανάλυσης και ταυτόχρονη έλλειψη σταθερότητας δειγμάτων
- Έλλειψη περιοδικής διακρίβωσης και αξιολόγησης του εξοπλισμού
- Πρώτες ύλες χωρίς τα απαιτούμενα χαρακτηριστικά ποιότητας
- Ακατάλληλες συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας του περιβάλλοντος του χώρου των αναλύσεων
- Έλλειψη ορθής εκπαίδευσης του προσωπικού και γνώσης των διαδικασιών
- Λάθη στη συσκευασία και στην επισήμανση

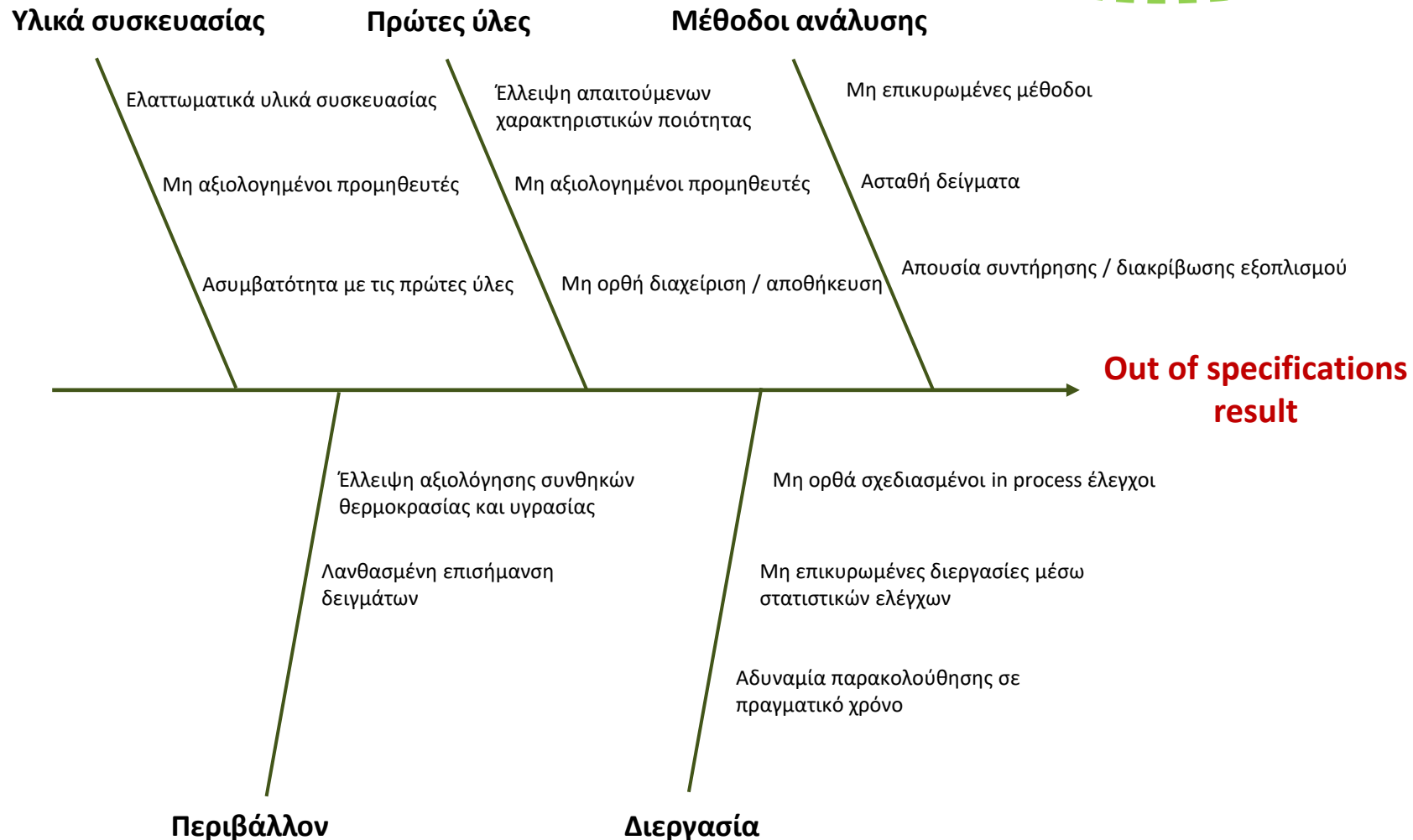
# ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΚΛΙΣΕΩΝ (DEVIATION HANDLING)

- Ανίχνευση του περιστατικού (Event detection)
  - Καταγραφή της απόκλισης
  - Άμεση κινητοποίηση του προσωπικού
  - Επικοινωνία του συμβάντος κι ενεργοποίηση με βάση τις προβλεπόμενες διαδικασίες
- Κατηγοριοποίηση της απόκλισης (Deviation categorization)
  - Εκτίμηση της διακινδύνευσης με βάση τις αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών
  - Εκτίμηση εάν επηρεάζονται κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας του τελικού προϊόντος
  - Minor / Major / Critical deviation
- Αντιμετώπιση της απόκλισης (Deviation treatment)
  - Άμεση εφαρμογή διορθωτικών ενεργειών ανάλογες με την παραπάνω κατηγοριοποίηση
  - Καταγραφή όλων των ενεργειών και των αποτελεσμάτων
- Εύρεση της γενεσιουργού αιτίας (Root Cause Investigation)
  - Συστηματική προσέγγιση για την ανίχνευση της πραγματικής αιτίας της απόκλισης
  - Απαραίτητη η γνώση που αποκτάται κατά την ανάπτυξη του προϊόντος / διεργασίας
- Διορθωτικές ενέργειες και ενέργειες πρόληψης (CAPA)
  - Ενέργειες για την εξάλειψη της γενεσιουργού αιτίας
  - Πρόληψη ώστε να μην συμβεί ξανά
  - Άμεση ενημέρωση όλων των εμπλεκόμενων τμημάτων

# ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΕΝΕΣΙΟΥΡΓΟΥ ΑΙΤΙΑΣ (ROOT CAUSE ANALYSIS)

## Cause and effect Diagram

Ευκαιρία για βελτίωση  
μέσω απόκτησης γνώσης



# ΚΟΣΤΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

- Πρόκειται για το κόστος των αποτυχιών
  - κατά τη διεργασία παραγωγής (πριν τη διάθεση στον ασθενή)
  - όταν το προϊόν βρίσκεται στη διάθεση του πελάτη
- Εσωτερικές αστοχίες:
  - απόρριψη πρώτων υλών και ελαττωματικών προϊόντων
  - ανακατεργασία κι επανέλεγχος των προϊόντων
  - επιδιορθώσεις και επισκευές
- Εξωτερικές αστοχίες:
  - διαχείριση παραπόνων από τους πελάτες
  - ανάκληση προϊόντων
  - αποζημιώσεις και νομικά έξοδα
  - αλλαγή προϊόντων (re-formulation)
- Απώλεια της εμπιστοσύνης των ασθενών προς τον οργανισμό
- Κακή δημοσιότητα
- Χαμένοι πόροι
- Καθυστερήσεις στις παραδόσεις των προϊόντων

# ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ

- Σχεδιασμός φαρμακευτικών προϊόντων που να καλύπτουν τις σύγχρονες ανάγκες των ασθενών
- Ανάπτυξη και παραγωγή προϊόντων με βάση το σύγχρονο κανονιστικό πλαίσιο και πιστή τήρηση των οδηγιών
- Μείωση (ακόμα και εξάλειψη) της μεταβλητότητας των διεργασιών
- Συνεχής εκπαίδευση του προσωπικού
- Περιορισμός του κόστους των αστοχιών
- Επενδύσεις και πόροι για τις προληπτικές ενέργειες
- Ευκαιρία για συνεχή απόκτηση γνώσεων μέσω των αναλύσεων για την εύρεση της γενεσιουργού αιτίας μίας απόκλισης
- Παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων μέσω λιτών διεργασιών (lean manufacturing), με συνεχή – χωρίς διακοπές – τρόπο (continuous manufacturing)
- Παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων χρησιμοποιώντας πρώτες ύλες και διεργασίες φιλικές προς το περιβάλλον

# ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά:

- τον κύριο Συρίγο, καθηγητής ΕΚΠΑ
- τον κύριο Κοττέα, καθηγητής ΕΚΠΑ
- τον κύριο Στεργίου, καθηγητής ΕΚΠΑ
- την κυρία Καρακιοζοπούλου, συνεργάτης – σύμβουλος ΕΚΠΑ

**ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ !**