

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΠΕΦΝΙ-2012

“ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΣΧΕΔΙΟ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟ ΦΑΡΜΑΚΕΙΟ”

20-23 Σεπτεμβρίου 2012 ΠΟΡΤΟ-ΧΕΛΙ

ΑΝΑΛΥΣΗ ΟΜΙΛΙΩΝ



**Ζωή Παναγή
Φαρμακοποιός M.Sc., Ph.D**

**ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΡΙΟΥ
ΠΑΤΡΑ**

**Κωνσταντίνα Νίκου
Φαρμακοποιός M.Sc., PhD**

**ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ ΑΘΗΝΩΝ
«Η ΣΩΤΗΡΙΑ»
ΑΘΗΝΑ**

**Βασισμένο στο εκπαιδευτικό σεμινάριο της Ευρωπαϊκής Ένωσης Νοσοκομειακών
Φαρμακοποιών (European Association of Hospital Pharmacists, EAHP)**

EAHP ACADEMY SUMMIT-BEAM 2010- A KNOWLEDGE BASED ACTIVITY: ACPE

“ASPECTS OF COMPOUNDING”

The Hague, The Netherlands

Εισαγωγή στο σεμινάριο

Θέματα εργασίας

1. Μικρής κλίμακας παρασκευές για μεμονωμένους ασθενείς

Η παρασκευή φαρμακευτικών σκευασμάτων για συγκεκριμένους ασθενείς είναι αυτή που συνήθως αποτελεί τον πυρήνα εργασίας όλων των φαρμακοποιών. Σήμερα, αποτελεί μια μοναδική υπηρεσία που μπορεί να παρέχεται για την ημερήσια φροντίδα, όταν τα εμπορικά διαθέσιμα φαρμακευτικά σκευάσματα δεν εξυπηρετούν τις ατομικές ανάγκες ενός ασθενή.

Τα προϊόντα αυτού του τύπου (π.χ. αλοιφές, κάψουλες, οφθαλμικές σταγόνες) είναι μη-τυποποιημένα σκευάσματα. Υπάρχουν λίγα δεδομένα στοιχεία επάνω στα οποία να μπορεί να βασιστεί η παρασκευή τους, ενώ ακόμα λιγότερα στοιχεία είναι γνωστά σχετικά με τη σταθερότητα τους, σε αντίθεση με τα εμπορικά διαθέσιμα τυποποιημένα σκευάσματα, των οποίων η σταθερότητα είναι απολύτως γνωστή. Αναμένεται ότι τα μη-τυποποιημένα αυτά σκευάσματα παρασκευάζονται εντός ενός περιορισμένου χρονικά πλαισίου.

Για την παροχή αυτής της υπηρεσίας, απαιτείται η οργάνωση παρασκευαστικής μονάδας που θα περιλαμβάνει διάφορους χώρους εργασίας, άλλους για στείρες και άλλους για μη-στείρες διαδικασίες παρασκευής. Ο σχεδιασμός των προϊόντων που θα παραχθούν μπορεί να είναι τυποποιημένος ή όχι. Η αξιολόγηση και πιστοποίηση των διαδικασιών που ακολουθούνται και των προϊόντων που παρασκευάζονται αποτελεί δύσκολο θέμα, ενώ η εκπαίδευση του προσωπικού είναι υποχρεωτική.

2. Άσηπτες παρασκευές, συμπεριλαμβανομένων των διαλυμάτων ολικής παρεντερικής διατροφής, για περιορισμένο αριθμό ασθενών

Όλα τα διαλύματα ή μίγματα που προορίζονται για ενδοφλέβια χορήγηση απαιτείται να είναι στείρα, δηλαδή να είναι ελεύθερα μικροοργανισμών, πυρετογόνων και σωματιδίων. Για το λόγο αυτό η παρασκευή τους γίνεται με αυστηρή τήρηση των κανόνων της άσηπτης τεχνικής. Επιπρόσθετα, τα διαλύματα αυτά πρέπει να εμφανίζουν φυσική και χημική σταθερότητα ώστε να μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια.

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται τα διαλύματα αντιβιοτικών και τα διαλύματα/μίγματα ολικής παρεντερικής διατροφής (ΟΠΔ) (TPN: Total Parenteral Nutrition). Και για τους δύο τύπους διαλυμάτων πρέπει να ικανοποιούνται απόλυτα και οι δύο συνθήκες, της στειρότητας και της σταθερότητας.

Η παρασκευή διαλυμάτων αντιβιοτικών αποτελεί μια σχετικά απλή διαδικασία, αφού περιλαμβάνει την ανασύστασή τους σε κατάλληλο διαλύτη (εφόσον διατίθενται ως λυόφιλη σκόνη), την λήψη της υποδεικνυόμενης δόσης και την αραιώσή της σε μεγαλύτερο όγκο διαλύτη (συνήθως N/S ή Dx 5%). Η χορήγησή τους στον ασθενή γίνεται συνήθως εντός μικρών σάκων των 100 ml ή σε σύριγγες που τοποθετούνται σε ειδικούς υποδοχείς των αντλιών έγχυσης.

Αντίθετα η παρασκευή διαλυμάτων/μιγμάτων ΟΠΔ είναι πολύπλοκη γιατί τα διαλύματα αυτά προκύπτουν από την ανάμειξη τουλάχιστον 10 διαφορετικών σκευασμάτων που περιέχουν περισσότερα από 40 διαφορετικά μεταξύ τους χημικά συστατικά (αμινοξέα, σάκχαρα, ηλεκτρολύτες [Na, K], μέταλλα [Ca, P, Mg], ιχνοστοιχεία [Zn, Cu, Se, Mn, Mo], βιταμίνες [λιποδιαλυτές και υδατοδιαλυτές], νερό, λίπος) δημιουργώντας ένα περιβάλλον όπου πολλές χημικές αντιδράσεις μπορούν να συμβούν. Η ανάμειξη όλων των προαναφερομένων συστατικών προς σχηματισμό του τελικού προϊόντος που θα χορηγηθεί στον ασθενή απαιτεί εξειδικευμένες γνώσεις πάνω στη συμβατότητα και σταθερότητα των επιμέρους συστατικών, αλλά και στη σειρά με την οποία αυτά θα αναμιχθούν, προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος σχηματισμού ιζημάτων. Η προσθήκη φαρμάκων μπορεί να επηρεάσει την σταθερότητα των μιγμάτων παρεντερικής διατροφής, γι' αυτό και κατά κανόνα αποφεύγεται (πλην ελαχίστων εξαιρέσεων, όπως π.χ. η προσθήκη ινσουλίνης). Δεδομένης της πολυπλοκότητας της όλης διαδικασίας εφαρμογής παρεντερικής διατροφής και των κινδύνων για λάθη που αυτή εγκυμονεί, αλλά και της δυνατότητας που έχει να ωφελήσει σημαντικά πολλούς ασθενείς, επιβάλλεται η ανάπτυξη μιας αυστηρά οργανωμένης και τυποποιημένης διαδικασίας παραγγελίας, παρασκευής, σήμανσης, ποιοτικού ελέγχου, χορήγησης και παρακολούθησης ασθενών, προκειμένου να διασφαλιστεί η ποιότητα των αποτελεσμάτων της εφαρμογής της. Η

θέσπιση κανόνων και η πιστή εφαρμογή τους σε όλα τα στάδια εφαρμογής της παρεντερικής διατροφής στον ασθενή, βελτιώνει την αποτελεσματικότητα, μειώνει τις επιπλοκές και διευκολύνει την θεραπεία.

Η αυτοματοποίηση της παρασκευής βρίσκεται υπό ανάπτυξη, και φαίνεται πως η λύση θα δοθεί στο μέλλον από τη ρομποτική. Καθώς είναι περισσότερο πολύπλοκη, η ΟΠΔ για νεογνά απαιτεί ειδικές γνώσεις.

Η παρασκευή σκευασμάτων αυτού του τύπου, είτε στο νοσοκομειακό φαρμακείο, είτε στις κλινικές, επιβάλλεται να γίνεται υπό άσηπτες συνθήκες και από εξειδικευμένο στην άσηπτη τεχνική προσωπικό. Σε όλες τις περιπτώσεις όμως, η εγγενής ποιότητα του παρασκευαζόμενου σκευάσματος πρέπει να διατηρείται και δεν επιτρέπεται να τίθεται σε κίνδυνο.

3. Κυτταροστατικά Φάρμακα

Ο ασφαλής και αποτελεσματικός χειρισμός των κυτταροστατικών φαρμάκων προϋποθέτει την ύπαρξη και χρήση κατάλληλης τεχνικής υποδομής-εξοπλισμού, αλλά και την πιστή εφαρμογή όλων των κατευθυντηρίων οδηγιών που ρυθμίζουν το αντίστοιχο πλαίσιο εργασίας. Έτσι, επιτυγχάνεται η απαιτούμενη ποιότητα των κυτταροστατικών διαλυμάτων, αποκλείεται η επιμόλυνση των παρακείμενων της παρασκευαστικής μονάδας χώρων και ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επαγγελματικής έκθεσης των εργαζομένων. Η κατανόηση των παραμέτρων παραγωγής που επηρεάζουν την ποιότητα των διαλυμάτων, η προσεκτική οργάνωση των σταδίων παραγωγής με βάση τις σχετικές οδηγίες, η καταγραφή τους και η πιστή τήρηση των πρωτοκόλλων στην καθημερινή κλινική πράξη διασφαλίζει τη χορήγηση ασφαλών και αποτελεσματικών κυτταροστατικών διαλυμάτων στους ασθενείς, ενώ παράλληλα παρέχει ασφαλές εργασιακό περιβάλλον για τους εργαζόμενους επαγγελματίες υγείας.

Για την προστασία των εργαζομένων αλλά και τη διασφάλιση της ποιότητας των παρασκευαζόμενων στο νοσοκομείο κυτταροστατικών φαρμάκων που προορίζονται για χορήγηση στους ασθενείς απαιτούνται τα ακόλουθα:

- Οργάνωση και λειτουργία μονάδων παρασκευής ειδικά σχεδιασμένων για παρασκευή στείρων διαλυμάτων κυτταροστατικών φαρμάκων. Ο σχεδιασμός της εγκατάστασης πρέπει να βασιστεί μεταξύ άλλων στη διεξοδική εντόπιση και ανάλυση των πιθανών κινδύνων που συνοδεύουν την διαδικασία παρασκευής, τη μεταφορά και τη χορήγηση.
- Ύπαρξη συστημάτων ελέγχου για κάθε στάδιο παραγωγής εντός της μονάδας, ώστε να διασφαλίζεται η ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών.
- Στελέχωση των μονάδων αυτών με εξειδικευμένο και έμπειρο προσωπικό.
- Ανάπτυξη πρωτοκόλλων με σαφείς γραπτές οδηγίες που θα ρυθμίζουν το σύνολο των διαδικασιών και ενεργειών που πραγματοποιούνται εντός των μονάδων, ώστε να επιτυγχάνονται σταθερές και επαναλήψιμες διαδικασίες λειτουργίας και να αποφεύγονται τα ατυχήματα ή να αντιμετωπίζονται με ψυχραιμία και αποτελεσματικότητα.
- Διάρκη συνεχιζόμενη εκπαίδευση και ενημέρωση των εργαζομένων των μονάδων για κάθε επιστημονική εξέλιξη που μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση των παρεχομένων υπηρεσιών.

Εκπαιδευτικοί Στόχοι Σεμιναρίου

Κατά τη διάρκεια του σεμιναρίου, θα δοθούν διαλέξεις από ειδικούς εκπαιδευτές/ομιλητές, που θα περιλαμβάνουν όλες τις γνώσεις και τις πληροφορίες που απαιτούνται, προκειμένου οι εκπαιδευόμενοι να μπορέσουν να σχεδιάσουν, να οργανώσουν και να θέσουν σε λειτουργία μια Νοσοκομειακή Μονάδα Παρασκευής Φαρμακευτικών Προϊόντων προοριζόμενων για νοσοκομειακή χρήση.

Οι εκπαιδευτές θα αναφερθούν σε 2-3 ειδικές παρασκευαστικές διαδικασίες (τις συνηθέστερα απαιτούμενες στα νοσοκομεία, όπως η παρασκευή διαλυμάτων κυτταροστατικών/χημειοθεραπευτικών παραγόντων και η παρασκευή διαλυμάτων παρεντερικής διατροφής). Κάθε συμμετέχων θα εργαστεί σε μία ομάδα 5-6 ατόμων πάνω στο θέμα που τους έχει ανατεθεί, -κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ημερών του σεμιναρίου, ενώ την τρίτη και τελευταία ημέρα του σεμιναρίου, οι ομάδες θα διαγωνιστούν μεταξύ τους παρουσιάζοντας η καθεμία το θέμα που ανέλαβε.

Η παρουσίαση κάθε ομάδας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 λεπτά.

Στο τέλος του σεμιναρίου, οι συμμετέχοντες θα πρέπει:

- Να είναι σε θέση να σχεδιάσουν την κατάλληλη μονάδα παρασκευής για μια ειδική παρασκευαστική διαδικασία εντός ενός Ευρωπαϊκού Φαρμακείου Νοσοκομείου.
- Να είναι σε θέση να οργανώσουν αυτή τη μονάδα και να κάνουν έλεγχο ποιότητας.

- Να είναι σε θέση να αναπτύξουν τη διαδικασία παρασκευής ενός νοσοκομειακά παρασκευαζομένου προϊόντος και να αποφασίσουν ποια θα είναι η καταλληλότερη για αυτό το προϊόν συσκευασία.
- Να έρθουν σε επαφή με τη νομοθεσία που αφορά στην παρασκευή των φαρμακευτικών προϊόντων, να την κατανοήσουν και να διατυπώσουν συγκεκριμένα επαγγελματικά πρότυπα οργάνωσης, λειτουργίας, παρασκευής, ελέγχου.
- Να αντιληφθούν τους κινδύνους της φαρμακευτικής διαδικασίας παρασκευής σε σχέση με την φροντίδα και την ασφάλεια του ασθενή.
- Να αποκτήσουν μια γενική γνώση των διαδικασιών παρασκευής φαρμακευτικών προϊόντων στο νοσοκομείο, ώστε να μπορούν να υποστηρίξουν τις δικές τους διαδικασίες στα φαρμακεία στα οποία υπηρετούν.
- Να αποκτήσουν μια γενική εικόνα πάνω στα φάρμακα που παρασκευάζονται από τα νοσοκομειακά φαρμακεία στην Ευρώπη, τους κανονισμούς που τα διέπουν και τους κινδύνους στους οποίους μπορεί να εκθέσουν τους ασθενείς για τους οποίους προορίζονται.
- Να καταλάβουν την έννοια του SMF (Site Master File: Πρότυπος Φάκελος Εγκατάστασης) και να γράψουν ένα SMF για το θέμα που τους έχει ανατεθεί.
- Να καταλάβουν την έννοια του Επιχειρησιακού Σχεδίου (Business Plan) και να γράψουν ένα για το θέμα που τους έχει ανατεθεί.
- Να είναι σε θέση να σχεδιάσουν μια ειδική εγκατάσταση και να επικυρώσουν τον εξοπλισμό.
- Να είναι σε θέση να σχεδιάσουν ένα νέο προϊόν και να κατανοήσουν την έννοια: «ποιότητα σχεδιασμού».
- Να κατανοήσουν τις συνέπειες μιας αλλαγής στη μορφή χορήγησης μιας συγκεκριμένης δραστικής ουσίας.
- Να αντιληφθούν την έννοια της «διασφάλισης ποιότητας» για ένα νοσοκομειακό φαρμακείο και να είναι σε θέση να ετοιμάσουν ένα σχέδιο επαλήθευσης/επικύρωσης των διαδικασιών (VMP :Validation Master Plan), το οποίο θα βασίζεται στην εκτίμηση των κινδύνων που μπορεί να προκύψουν κατά τις παρασκευαστικές διαδικασίες.
- Να είναι σε θέση να χρησιμοποιούν την «εκτίμηση κινδύνων» (Risk Analysis) ως μέρος της διαδικασίας ποιοτικού ελέγχου που ακολουθούν πάνω σε ειδικά θέματα.
- Να ενημερωθούν για τη χρήση διαφόρων υλικών που χρησιμοποιούνται στη συσκευασία φαρμακευτικών προϊόντων.
- Να αντιληφθούν πώς θα διαχειριστούν μια νοσοκομειακή παρασκευαστική μονάδα σύμφωνα με τους κανόνες της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής (GMP: Good Manufacturing Practice).

Εργασία ομάδων - Τι έχετε να κάνετε

Κατά τη διάρκεια του σεμιναρίου θα παρουσιαστούν από ειδικούς, θέματα σχετικά με τον σχεδιασμό, την οργάνωση και λειτουργία μονάδων παρασκευής φαρμακευτικών σκευασμάτων προοριζομένων για νοσοκομειακούς ασθενείς. Οι ομιλητές θα δομήσουν τις παρουσιάσεις τους κατά τρόπο ώστε να δοθούν στους συμμετέχοντες πληροφορίες σχετικές με τρεις ειδικές διαδικασίες παρασκευής:

- (1) Παρασκευή σε μικρή κλίμακα
- (2) Άσηπτες παρασκευές, συμπεριλαμβανομένης και της ΟΠΔ (Ολική Παρεντερική Διατροφή), για περιορισμένο αριθμό ασθενών
- (3) Παρασκευή κυτταροστατικών φαρμάκων

Κάθε συμμετέχων θα εργαστεί σε μία ομάδα 5-6 ατόμων και σε κάθε ομάδα θα ανατεθεί ένα από τα παραπάνω θέματα.

Οι συμμετέχοντες θα τοποθετηθούν στις ομάδες κατά τρόπο όσο το δυνατό περισσότερο γίνεται κοντά στις ατομικές τους επιλογές.

Κατά την διάρκεια της εργασίας των ομάδων, η κάθε ομάδα θα πρέπει:

- (1) Να περιγράψει μια συγκεκριμένη εγκατάσταση για μια συγκεκριμένη διαδικασία παρασκευής μέσα σε ένα Ελληνικό Νοσοκομείο
(π.χ. Μονάδα παρασκευής κυτταροστατικών φαρμάκων)

- (2) Να περιγράψει την οργάνωση, τον ποιοτικό έλεγχο και ένα πρόγραμμα παρακολούθησης γι' αυτή την εγκατάσταση
(π.χ. Προδιαγραφές χώρων εγκατάστασης, εξοπλισμός, δοκιμασίες χώρων, συστήματα ελέγχου ποιότητας της λειτουργίας της μονάδας και της διαδικασίας παρασκευής).
- (3) Να αναπτύξει τη διαδικασία παρασκευής ενός παρασκευαζομένου στο νοσοκομείο προϊόντος (ξεκινώντας από τις πρώτες ύλες που θα χρειαστεί και καταλήγοντας στον περιέκτη εντός του οποίου θα τοποθετηθεί και την συσκευασία του για να διανεμηθεί)
(π.χ. παρασκευή ενέσιμου διαλύματος οξαλιπλατίνης για ασθενή με καρκίνο του παχέος εντέρου, συνθήκες διάλυσης του φαρμάκου, επιλογή κατάλληλου διαλύτη, τοποθέτηση εντός κατάλληλου περιέκτη, συνθήκες φύλαξης/διατήρησης)
- (4) Να εκτιμήσει τους κινδύνους (Risk Analysis) με τους οποίους συνδέεται η διαδικασία παρασκευής του συγκεκριμένου προϊόντος εντός της μονάδας
(Δηλ. να εντοπίσει τα λάθη που μπορούν να γίνουν κατά την παρασκευή της οξαλιπλατίνης από την έναρξη της διαδικασίας παρασκευής της μέχρι την χορήγησή της στον ασθενή)
- (5) Να δημιουργήσει ένα επιχειρησιακό σχέδιο (Business Plan).

Οι ομάδες θα παρουσιάσουν τα τελικά τους αποτελέσματα σε ανταγωνιστικό περιβάλλον. Οι επιτηρητές θα βοηθήσουν τις ομάδες.

Η πρόκληση τότε είναι η εξής:

Εντός του πλαισίου των κανόνων και της νομοθεσίας που διέπουν τη λειτουργία των Ευρωπαϊκών Νοσοκομειακών Φαρμακείων, κάθε ομάδα θα σχεδιάσει μια παρασκευαστική μονάδα για ένα ειδικό -σχετικό με το νοσοκομειακό φαρμακείο- φαρμακευτικό προϊόν, που θα έχουν επιλέξει οι ίδιοι και το οποίο θα υπάγεται σε μία από τις τρεις προαναφερόμενες κατηγορίες (παρασκευή μικρής κλίμακας, διάλυμα παρεντερικής διατροφής, διάλυμα κυτταροστατικού φαρμάκου).

Οι κανόνες και η νομοθεσία που θα χρησιμοποιηθούν από τις ομάδες θα πρέπει να βρίσκονται σε συμφωνία με τις παρουσιάσεις των ομιλητών και να είναι προσαρμοσμένες στην Ελληνική Νομοθεσία.

Η μονάδα παρασκευής που θα σχεδιαστεί θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ως νεοσύστατο τμήμα ενός υπαρκτού νοσοκομειακού φαρμακείου, το οποίο έχει αναλάβει την ευθύνη να παρέχει υπηρεσίες παρασκευής φαρμακευτικών προϊόντων στο νοσοκομείο στο οποίο ανήκει. Το νεοσύστατο αυτό τμήμα του φαρμακείου θα πρέπει να έχει διαθέσιμο χώρο και μηχανήματα, και να υποστηρίζεται από υπηρεσίες συντήρησης και ελέγχου ποιότητας.

Εκτός από τη δημιουργία της παρασκευαστικής μονάδας, της αξιολόγησής της, (επικύρωσης, validation), του ποιοτικού της ελέγχου και της συντήρησής της, η ομάδα:

1. Θα παρασκευάσει το φαρμακευτικό προϊόν που έχει επιλέξει (θα παρουσιάσει την διαδικασία παρασκευής του φαρμακευτικού προϊόντος ξεκινώντας από τις πρώτες ύλες που θα χρειαστεί μέχρι την συσκευασία του τελικού προϊόντος)
2. Θα εντοπίσει και θα καταγράψει όλους τους πιθανούς κινδύνους που μπορεί να προκύψουν σε κάθε ένα από τα στάδια της προτεινόμενης παρασκευαστικής διαδικασίας (Risk Analysis).
3. Θα επιλέξει την τελική διαδικασία παρασκευής, αφού προηγουμένως εκτιμηθούν οι κίνδυνοι του κάθε σταδίου παρασκευής (συμπεριλαμβανομένων και αυτών που αφορούν την ασφάλεια των ασθενών).
4. Θα παράγει ένα επιχειρησιακό σχέδιο (Business Plan) για το προϊόν και την παρασκευαστική μονάδα
5. Θα επιλέξει το ανθρώπινο δυναμικό που θα στελεχώσει τη μονάδα σύμφωνα με τις δεξιότητες που απαιτούνται για τη συγκεκριμένη εργασία, μαζί με ένα σχέδιο που θα αφορά την συντήρηση και ανάπτυξη αυτών των δεξιοτήτων.

Παρασκευή φαρμακευτικών σκευασμάτων από το Νοσοκομειακό Φαρμακείο - Φάρμακα χωρίς άδεια (Unlicensed medicines)

Παρασκευή φαρμακευτικών σκευασμάτων από το Νοσοκομειακό Φαρμακείο

1. Σε ποιες περιπτώσεις υπάρχει ανάγκη να παρασκευαστούν φαρμακευτικά σκευάσματα από το Νοσοκομειακό Φαρμακείο
2. Τι είδους σκευάσματα μπορεί να παρασκευάσει το νοσοκομειακό φαρμακείο και σε ποιους συνθήτως απευθύνονται
3. Τα σκευάσματα αυτά είναι ουσιαστικά σκευάσματα χωρίς άδεια (unlicensed medicines)-Ευθύνες φαρμακοποιού
4. Πώς πιστοποιείται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων αυτών
5. Γιατί δεν είναι όλα τα φάρμακα διαθέσιμα; (ορφανά φάρμακα, ελλείψεις, αγνοημένες ομάδες ασθενών: πολύ νέοι, ηλικιωμένοι, άτομα με πρόβλημα στην κατάποση)
6. Γιατί δεν έχουν όλα τα φάρμακα άδεια;
7. Διασφάλιση της ποιότητας παραγωγής σκευασμάτων από το Νοσοκομειακό Φαρμακείο
8. Πώς λαμβάνεται η απόφαση να προχωρήσουμε στον σχεδιασμό μιας διαδικασίας παρασκευής συγκεκριμένου σκευάσματος;
(μετά από εκτίμηση κινδύνων κατά την παρασκευή, εκτίμηση του κόστους παραγωγής, ύπαρξη κατάλληλα ειδικευμένου προσωπικού, ασφάλεια προσωπικού, επιπτώσεις των χημικών στο περιβάλλον, πληροφόρηση ασθενούς κλπ).

Φάρμακα χωρίς άδεια (Unlicensed medicines)

Οργανισμοί που ορίζουν την έκταση στην οποία η Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ισχύει και για τα φάρμακα «χωρίς άδεια» [π.χ. το PHP WP (Pharmaceutical Preparation Working Party) της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας] και οργανισμοί που ορίζουν (μέσω νομοθεσίας ή μέσω μιας συμβουλευτικής επιστολής) τις πρότυπες διαδικασίες που ισχύουν στην Ευρώπη, όπως ο CD-P-PH (EDQM Committee of Experts on quality and safety standards in pharmaceutical practices and pharmaceutical care)

1. Επίπεδα παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων

Τα φαρμακευτικά προϊόντα παράγονται από φαρμακοποιούς και άλλους επαγγελματίες, μέσω διαφορετικών οδών (manufacturing, preparation/compounding, extemporaneous preparation, magistral preparation preparation at bedside).

Δίνονται συνοπτικά τα χαρακτηριστικά κάθε επιπέδου παρασκευής:

➤ **Manufacturing**

Ορίζεται από:

- ✚ Το μέγεθος της επιχείρησης
- ✚ Υπάρχει έμμεση υπευθυνότητα προς τον ασθενή (η κλινική υπευθυνότητα μεταφέρεται σε άλλο φαρμακοποιό)
- ✚ Μεταφορά μεταξύ νομικών προσώπων

➤ **Preparation**

Ορίζεται από:

- ✚ Άμεση υπευθυνότητα προς τον ασθενή
- ✚ Μικρό μέγεθος παρτίδας (μικρότερο από το manufacturing)
- ✚ Είναι κυρίως για χρήση εντός ενός οργανισμού που έχει τη δική του νομική οντότητα

➤ **Extemporaneous products (συμπεριλαμβανομένης και της ανασύστασης φαρμάκων σε φαρμακείο)**

Ορίζεται από:

✚ Διανομή σύμφωνα με συνταγή για ορισμένο ασθενή

✚ Δεν επιτρέπεται να παρασκευαστεί παρτίδα

Magistral preparation (παρασκευή φαρμακευτικών σκευασμάτων): Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που παρασκευάζεται στο φαρμακείο σύμφωνα με ιατρική συνταγή για συγκεκριμένο ασθενή.

Officinal preparation (παρασκευή γαληνικών σκευασμάτων): Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που παρασκευάζεται στο φαρμακείο σύμφωνα με τις συνταγές της φαρμακοποιίας και πρόκειται να χορηγηθεί απευθείας στους ασθενείς που εξυπηρετούνται από αυτό το φαρμακείο.

➤ **Preparation at bed-side**

Το φάρμακο παρασκευάζεται σύμφωνα με το SPC εκτός φαρμακείου σε νόμιμη κλινική περιοχή.

2. Τα επαγγελματικά πρότυπα που ελέγχουν το κάθε επίπεδο παρασκευής

Είναι αυτά που αντιστοιχούν στο κάθε επίπεδο παρασκευής:

✚ GMP (Good Manufacturing Practice) για το manufacturing

✚ κατάλληλο επίπεδο GMP για το preparation: GMP(H) ή GPP (Good Pharmacy Practice)

✚ GPP (Good Pharmacy Practice) για τα Extemporaneous και

✚ GNP (Good Nursing Practice) για την παρασκευή δίπλα στο κρεβάτι του ασθενή).

Ασφάλεια ασθενών

1. Ασφάλεια ασθενών (Βάση δεδομένων NRLS: National Reporting and Learning System)

Ο κύριος σκοπός είναι να βελτιωθεί η ασφάλεια των ασθενών με:

✚ Προώθηση της νοοτροπίας της αναφοράς

✚ Συλλογή και Ανάλυση πληροφοριών

✚ Απόκτηση γνώσης από περιστατικά όπου παρουσιάστηκαν προβλήματα και λάθη

✚ Παροχή ανατροφοδότησης και καθοδήγησης στους οργανισμούς παροχής υπηρεσιών υγείας

2. Τι είναι βλάβη σύμφωνα με το NRLS

Καμία βλάβη (no harm):

➤ Μικρή βλάβη (low harm)

➤ Μέτρια βλάβη (moderate harm)

➤ Σοβαρή βλάβη (severe harm)

➤ Θάνατος (death)

3. Ανθρώπινοι παράγοντες και πρόκληση βλαβών στους ασθενείς

➤ Εκούσιες ενέργειες

Βασικοί τύποι λαθών:

✚ Παραβιάσεις (συνήθεις, αιτιολογημένες, απερίσκεπτες και κακόβουλες)

✚ Λάθη (λάθη που βασίζονται στους κανόνες και τη γνώση)

➤ Ακούσιες ενέργειες

✚ Παύσεις (λάθη δεξιοτήτων, ανεπάρκειες μνήμης)

✚ Ολισθήματα (λάθη δεξιοτήτων, ανεπαρκής προσοχή)

4. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων και ανεπιθύμητα συμβάντα

5. Χειρισμός των λαθών

Επικοινωνία με τον ασθενή και την οικογένεια του μετά από περιστατικό όπου απειλήθηκε η ασφάλεια του ασθενούς. Πρέπει να είστε ανοικτοί (Being open)

Ο όρος «Να είστε ανοικτοί» (Being open), περιλαμβάνει την απολογία και στην εξήγηση αυτού που συνέβη στους ασθενείς, οι οποίοι έχουν υποστεί βλάβη, ως συνέπεια περιστατικού ασφαλείας. Συμπεριλαμβάνει ακόμα, τις επικοινωνίες ανάμεσα στους επαγγελματίες υγείας, τους ασθενείς και τους φροντιστές τους.

Κύρια σημεία:

- Αν η απολογία δεν γίνει έγκαιρα θα υπάρξει ακόμα μεγαλύτερη ένταση και θυμός από τον ασθενή και τους συγγενείς του.
- Μια γεμάτη σημασία απολογία είναι καλύτερη από μια έκφραση συμπάθειας.
- Είναι πολύ ουσιαστικό να είναι κανείς προετοιμασμένος.
- Είναι εύκολο να πιαστεί κανείς στην εξήγηση της διαδικασίας και να μην απαντήσει στις ερωτήσεις της οικογενείας.
- Η γλώσσα που χρησιμοποιείτε μπορεί να μην έχει κανένα νόημα για τον ασθενή και τους συγγενείς του.
- Μην αποδώσετε χωρίς να το θέλετε υπαιτιότητες.

Site Master File (SMF) (Πρότυπος Φάκελος Εγκατάστασης) **Πώς θα σχεδιάσετε τη δική σας φαρμακευτική εγκατάσταση**

1. Τι είναι το SMF

- Το SMF είναι ένα έγγραφο χρήσιμο για τις ρυθμιστικές αρχές που διεξάγουν GMP επιθεωρήσεις
- PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) επεξηγηματικές σημειώσεις για τη βιομηχανία σχετικά με την προετοιμασία του SMF

2. Περιεχόμενα SMF

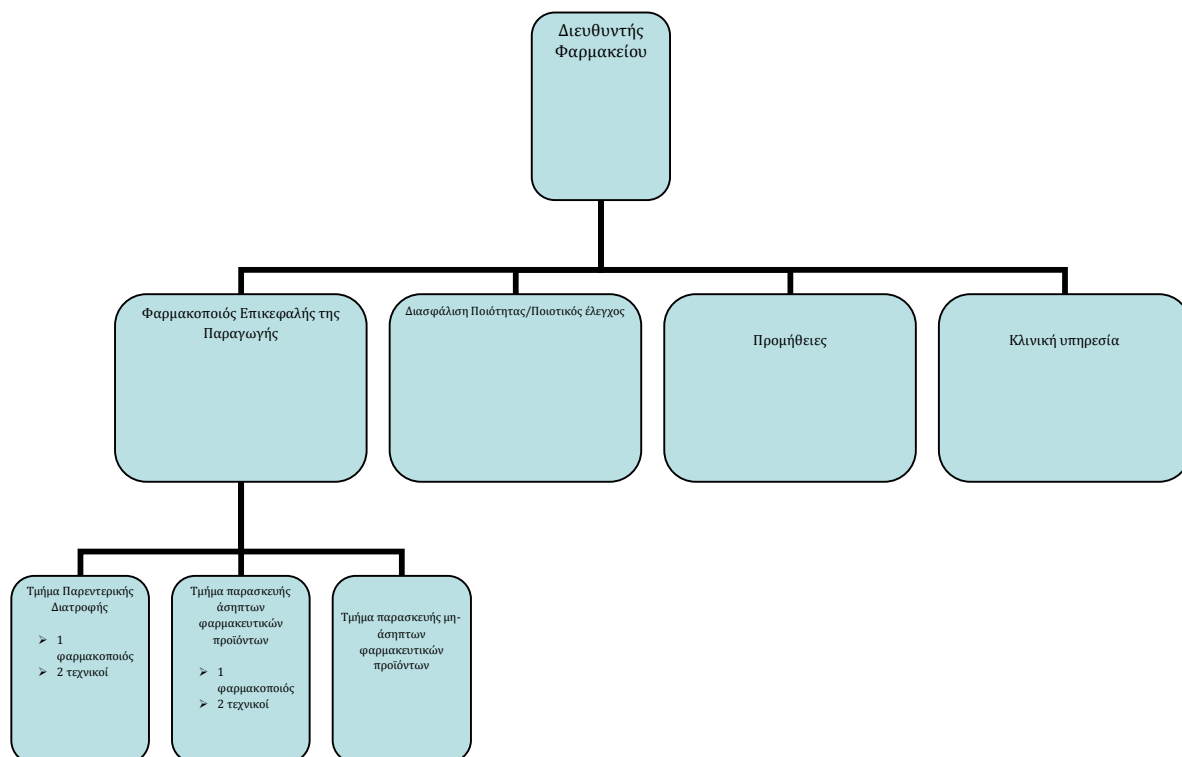
➤ Πίνακας περιεχομένων

Γενικές πληροφορίες

- ✚ Παρασκευαστικές δραστηριότητες
- ✚ Τύπος προϊόντων
 - Περιγραφή θέσης
 - Εξωτερική βοήθεια
 - Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας

➤ Προσωπικό

- ✚ Οργανόγραμμα
- Παράδειγμα οργανογράμματος:



- ✚ Προσόντα και αρμοδιότητες
- ✚ Εκπαίδευση
- ✚ Απαιτήσεις για την υγεία
- ✚ Απαιτήσεις για την υγιεινή και την ένδυση του προσωπικού

➤ **Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός**

- ✚ Σχέδιο/κάτοψη της μονάδας παρασκευής
- ✚ Σύστημα εξαερισμού
- ✚ Σύστημα ύδρευσης
- ✚ Πρόγραμμα συντήρησης
- ✚ Εξοπλισμός
- ✚ Υγιεινή και καθαριότητα

➤ **Έγγραφη Τεκμηρίωση**

- ✚ Ρυθμίσεις που αφορούν την παρασκευή προϊόντος
- ✚ Κάθε έγγραφο συναφές με την ποιότητα του προϊόντος

➤ **Παρασκευή**

➤ **Ποιοτικός έλεγχος**

➤ **Σύμβαση κατασκευής**

➤ **Παράπονα διανομής και ανακλήσεις προϊόντος**

➤ **Αυτό-επιθεώρηση**

3. Πώς σχεδιάζεται ένα SMF

Βήμα 1°: Αποστολή και στρατηγική

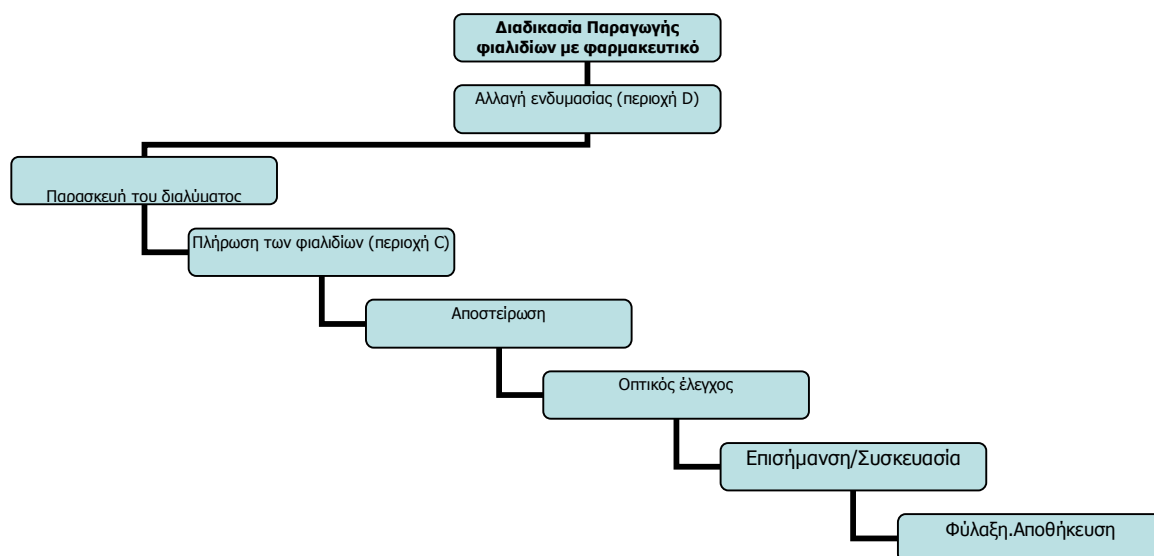
- ✚ Ποια είναι η αποστολή της μονάδας παρασκευής
- ✚ Ποιες είναι οι δραστηριότητες που πρόκειται να γίνουν στη μονάδα
- ✚ Τι είδους προϊόντα θα παρασκευαστούν στη μονάδα αυτή

Βήμα 2°: Προϊόντα που θα παρασκευαστούν

- ✚ Μορφές προϊόντος
- ✚ Μέγεθος παρτίδας
- ✚ Πελάτες
- ✚ Χρόνος ανταπόκρισης στην παραγγελία (πόσο γρήγορα θα ετοιμάζεται το προϊόν)

Βήμα 3°: Σχεδιασμός Διαδικασίας παραγωγής

- ✚ Ορισμός των διαφορετικών διαδικαστικών βημάτων και υπόδειξη της περιοχής όπου λαμβάνουν χώρα. Για παράδειγμα, για την παραγωγή φιαλιδίων που περιέχουν φαρμακευτικό διάλυμα προοριζόμενο για ενδοφλέβια χορήγηση η διαδικασία παραγωγής θα μπορούσε να είναι η ακόλουθη:



Βήμα 4°: Δυναμικότητα

- ✚ Αριθμός δωματίων που θα χρειαστούν
- ✚ Προσωπικό
 - Νυχτερινές βάρδιες
 - Προσόντα/Κατάρτιση εργαζομένων
 - Οργανόγραμμα
- ✚ Ποσότητα παρασκευαζομένων προϊόντων

Προϊόν	Αριθμός μονάδων	Αριθμός παρτίδων	C	C ημέρες	Συσκευασία	Ώρες συσκευασίας
Βακλοφαίνη ενδορραχιαία 10 mg/5 ml	113	1	0,6	0,6	3	3
Υδροχλωρική φαινυλεφρίνη 10 mg/ml inj	3121	3	1	3	13	39

Μορφές Προϊόντων	Αριθμός μονάδων	Αριθμός παρτίδων	Αριθμός ημερών	Συσκευασία	Μη-στείρα	Τάξη D	Τάξη C	Τάξη B
Αμπούλες	185458	94	76,6	1013		83	94	11
Διαλύματα	22914	82	116,1	9,5	116,1	0	0	0
Οφθαλμικές σταγόνες	9418	202	67,7	157,5		0	67,7	67,7
ΣΥΝΟΛΟ	217790	378	260,4	1180	116,1	83	161,7	78,7
Αριθμός δωματίων				3	3		3	1
Απασχόληση								

➤ **Βήμα 5^ο: Σχεδιασμός**

- ✚ Σχεδιασμός της ροής της διαδικασίας: τάξεις δωματίων και η μεταξύ τους σχέση
- ✚ Πρόβλεψη χωρητικότητας: αριθμός δωματίων/μέγεθος

➤ **Βήμα 6^ο:Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός**

- ✚ Σύστημα αέρα
- ✚ Νερό
 - Νερό βρύσης
 - Αποσταγμένο νερό
 - Καθαρό νερό
 - Νερό ψύξης
- ✚ Αέρια
- ✚ Αυτόκλειστα
- ✚ Θάλαμοι νηματικής ροής

Επιχειρησιακό Σχέδιο (Business Plan)

1. Τι είναι το Business Plan

2. Τι είναι Ανάλυση Εργασίας (Business Analysis)

- Πρόκειται για ανάλυση των παραγόντων που επηρεάζουν τις αποφάσεις π.χ.:
- Τι ισχύει στην αγορά
- Ποια είναι η δουλειά που προτείνεται να γίνει,
- Σε ποιους απευθύνεται (ποιοι είναι οι πελάτες και ποιες οι ανάγκες τους)
- Ποιες είναι οι τάσεις στο χώρο (βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα)
- Ανταγωνιστές στο συγκεκριμένο πεδίο
- Εναλλακτικές λύσεις

3. Παρασκευή φαρμακευτικών σκευασμάτων στα Νοσοκομειακά Φαρμακεία

- Τρέχουσα κατάσταση:
 - ✚ Συνήθως ένα Τμήμα μέσα στο Νοσοκομείο
 - ✚ Κλειστή συνεργασία με τους γιατρούς που συνταγογραφούν και τις κλινικές
 - ✚ Εξατομικευμένη δοσολογία
 - ✚ Το φαρμακευτικό σκεύασμα παραδίδεται μετά από παραγγελία και είναι έτοιμο προς χρήση
 - ✚ Αναμένεται να είναι έτοιμο σε σύντομο χρονικό διάστημα
 - ✚ Το φαρμακευτικό σκεύασμα μπορεί να είναι κυτταροστατικό, στείρο διάλυμα, μη-στείρο διάλυμα
- Οι τάσεις στη θεραπεία, η ανάγκη για εξατομικευμένα φάρμακα, οι απαιτήσεις στο χρόνο παράδοσης και το κόστος, έχουν αντίκτυπο στην πορεία που πρόκειται να ακολουθήσει.

4. Σε ένα Επιχειρησιακό Σχέδιο (Business Plan) περιέχονται τα ακόλουθα:

➤ Τάσεις στη θεραπεία

- ✚ Τρέχουσες θεραπείες με διαθέσιμα προϊόντα
- ✚ Προϊόντα που πρόκειται να εισαχθούν στη θεραπεία
 - αλλαγή της θεραπείας
 - νέες απαιτήσεις σχετικά με τη μορφή χορήγησης του φαρμάκου
- ✚ Δοσολογική μορφή/Οδοί χορήγησης
 - παιδιατρικά σκευάσματα
 - διαχείριση πόνου
 - φροντίδα κατ' οίκον
- ✚ Τάσεις στα παρασκευαζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα
 - αλλαγή στη ζήτηση
 - ζητούμενοι όγκοι
- ✚ Όφελος για τον ασθενή και κέρδος

➤ Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός

- ✚ Νέες εγκαταστάσεις
- ✚ Προσαρμογή των διαθέσιμων εγκαταστάσεων
- ✚ Αναβάθμιση των υπάρχοντων εγκαταστάσεων παρασκευής
- ✚ Εξατομικευμένη παρασκευή έναντι παραγωγής παρτίδας
- ✚ Νέα σκευάσματα
- ✚ Αυτοματοποίηση
- ✚ Επαλήθευση/Επικύρωση διαδικασιών
- ✚ Απαιτήσεις για διασφάλιση ποιότητας και ποιοτικό έλεγχο

➤ Αρμοδιότητες/Πόροι

- ✚ Εμπειρία στην παρασκευή φαρμακευτικών σκευασμάτων
- ✚ Συμβατότητα και χρόνος ζωής σκευασμάτων
- ✚ Ανάπτυξη προϊόντος
- ✚ Αύξηση της κλίμακας, μεταφορά τεχνολογίας, αν πρόκειται να παρασκευαστεί παρτίδα προϊόντος
- ✚ Συστήματα Διαχείρισης Ποιότητας
- ✚ Τεχνικοί και απόφοιτοι Πανεπιστημίου

➤ Αποκέντρωση έναντι συγκεντρωτισμού

- ✚ Ορθολογική παραγωγή και παραγωγή παρτίδας
- ✚ Αυξημένη διαθεσιμότητα λόγω ύπαρξης stock/αποθέματος
- ✚ Εφοδιασμός-μείωση του χρόνου
- ✚ Κεντρική παραγωγή έναντι αποκεντρωμένης παραγωγής (Στη Σουηδία ο αριθμός των νοσοκομειακών φαρμακείων που διαθέτουν παρασκευαστικές μονάδες έχει μειωθεί από 40 σε 29 τα τελευταία 6 χρόνια)

➤ Εφοδιασμός

- ✚ Συνθήκες αποθήκευσης
- ✚ Ανιχνευσιμότητα (Ιχνηλασιμότητα)
- ✚ Αδιάσπαστη αλυσίδα ψύξης
- ✚ Περιβαλλοντολογικά ζητήματα
- ✚ Χρόνοι παράδοσης
- ✚ Συνήθης εφοδιασμός έναντι εφοδιασμού κατά προτεραιότητα έναντι εφοδιασμού σε έκτακτη ανάγκη

➤ Προμήθειες

- ✚ Επενδύσεις
- ✚ Πρώτες ύλες (συμπεριλαμβανομένων και των εκδόχων) και υλικά συσκευασίας στη σωστή ποιότητα, ποσότητα και όγκο
- ✚ Διαθεσιμότητα
- ✚ Τιμολόγηση εξαρτώμενη από τον όγκο
- ✚ Εξοπλισμός-Προδιαγραφές
- ✚ Διαπραγματεύσεις-συμφωνίες

➤ **Τιμολόγηση**

- ✚ Ειδική για τη χώρα και εξαρτώμενη από την Διεθνή Νομοθεσία, τα συστήματα αποζημίωσης, τις ασφάλειες, κλπ
- ✚ Περιλαμβάνει τα δραστικά συστατικά, τα έκδοχα, τα υλικά συσκευασίας, την υπηρεσία παραγωγής σκευασμάτων (συμπεριλαμβανομένων των εγκαταστάσεων, του εξοπλισμού, των αρμοδιοτήτων, την διαχείριση του συστήματος διασφάλισης ποιότητας), τις μεταφορές, κλπ.

➤ **Διεθνείς κανονιστικές διατάξεις, Ασφαλιστικό σύστημα, Αποζημιώσεις**

➤ **Χρηματοδότηση:**

- ✚ Απαιτούμενες επενδύσεις
- ✚ Βραχυπρόθεσμη/Μακροπρόθεσμη
- ✚ Απόδοση επένδυσης

5. Υπόδειγμα Business Plan που να αφορά γενικά την παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων στα Νοσοκομειακά Φαρμακεία

Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός – Validation Master Plan

1. Τι είναι το Validation Master Plan (VMP), τι περιέχει και πώς ετοιμάζουμε ένα VMP

2. Βήματα σχεδιασμού και πιστοποίησης (validation) εξοπλισμού

- **Προδιαγραφές για την απαιτούμενη χρήση (User Requirement Specification:URS):** Το URS χρησιμοποιείται για να πληροφορήσει τους πιθανούς προμηθευτές για τις απαιτήσεις του πελάτη και χρησιμοποιείται κατά την παραγωγή/ετοιμασία των εγγράφων ενός διαγωνισμού. Περιέχει τα κύρια ποιοτικά χαρακτηριστικά της εγκατάστασης ή του μηχανήματος, ή του εξοπλισμού που ζητείται.
- **Προδιαγραφές λειτουργικού σχεδιασμού (Functional Design Specification: FDS):** Παρέχεται από τον προμηθευτή όταν κάνει την προσφορά του, και περιέχει όλες τις λεπτομέρειες σχετικά με το τι μπορεί να παρέχει ο προμηθευτής. Στο στάδιο αυτό μπορούν να γίνουν διαπραγματεύσεις μεταξύ πελάτη και προμηθευτή, προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι οι τελικές προδιαγραφές σχεδιασμού του εξοπλισμού εξυπηρετούν τον σκοπό για τον οποίο αυτός ο εξοπλισμός προορίζεται.
- **Έλεγχος καταλληλότητας Σχεδιασμού (Design Qualification: DQ):** Είναι η τεκμηριωμένη επαλήθευση/πιστοποίηση ότι ο προτεινόμενος σχεδιασμός των εγκαταστάσεων, τα συστήματα και ο εξοπλισμός είναι όλα κατάλληλα για τον επιδιωκόμενο σκοπό
- **Έλεγχος καταλληλότητας εγκατάστασης (Installation Qualification: IQ):** Είναι η τεκμηριωμένη επαλήθευση/πιστοποίηση ότι οι εγκαταστάσεις, τα συστήματα και ο εξοπλισμός, όπως έχουν εγκατασταθεί ή τροποποιηθεί, συμφωνούν με τον εγκεκριμένο σχεδιασμό και τις συστάσεις του κατασκευαστή.
- **Έλεγχος καταλληλότητας λειτουργίας (Operational Qualification: OQ):** Είναι η τεκμηριωμένη επαλήθευση/πιστοποίηση ότι οι εγκαταστάσεις, τα συστήματα και ο εξοπλισμός, όπως έχουν εγκατασταθεί ή τροποποιηθεί, εκτελούν, όπως έχει προβλεφθεί, σε όλα τα επίπεδα όλες τις αναμενόμενες λειτουργίες.
- **Έλεγχος καταλληλότητας της συνολικής απόδοσης (Performance Qualification: PQ):** Είναι η τεκμηριωμένη επαλήθευση/πιστοποίηση ότι οι εγκαταστάσεις, τα συστήματα και ο εξοπλισμός, όπως έχουν συνδεθεί μεταξύ τους μπορούν να λειτουργούν με αποτελεσματικότητα και επαναληψιμότητα, με βάση την εγκεκριμένη διαδικασία/μέθοδο και τις προδιαγραφές.

3. Ποια πρότυπα χρησιμοποιούμε για να δουλέψουμε

- EU Guide to Good Manufacturing Practice, 2007 (ISBN 978-0-85369-729-0)
- Quality Assurance of Aseptic Preparation Services, 4th edition, 2006 (ISBN 0-85369-573-3)
- UK Health Building Note 14-01, 2008 (ISBN 978-0-11-322795-2)

- EN ISO 14644 (1999)
- EN ISO 12469.2000 (Safety cabinets)

4. Βασικές Αρχές Σχεδιασμού

- Συμμόρφωση με τις αρχές του GMP και τα περιβαλλοντικά πρότυπα
- Προδιαγραφές χώρων εγκατάστασης μονάδων (Έκταση χώρων και διαμόρφωση χώρων: προθάλαμος, κύριοι χώροι εργασίας, αποθηκευτικοί χώροι, χώρος διατήρησης προϊόντων, χώρος φύλαξης σχετικών εγγράφων κλπ, διαχωρισμός ενεργειών και προϊόντων, ειδικές εγκαταστάσεις εισόδου και εξόδου του προσωπικού στις μονάδες, ξεχωριστές εγκαταστάσεις εισόδου και εξόδου των πρώτων υλών και αναλώσιμων υλικών στις μονάδες,)
- Προδιαγραφές καθαρότητας χώρων (χώροι τάξης Α, τάξης Β, τάξης Γ και τάξης Δ και να αναφερθεί τι είδος παρασκευές τελούνται σε κάθε έναν από αυτούς τους χώρους)
- Συστήματα αερισμού και φίλτρα HEPA (High-Efficiency Particulate Air)
- Έλεγχος και Δοκιμασίες χώρων (πριν δοθεί η μονάδα σε λειτουργία και μετά τη λειτουργία της σε καθημερινή βάση)
- Καθαριότητα χώρων

Παραδείγματα εγκαταστάσεων (ενδεικτικές κατόψεις χώρων προοριζομένων για παρασκευαστικές μονάδες)

Σχεδιασμός φαρμακευτικού προϊόντος (Product Design)

1. Ο κύκλος ζωής ενός φαρμακευτικού προϊόντος

Ανάγκη/ευκαιρία/λογική, φαρμακευτική ανάπτυξη, έκκριση, παραγωγή και χρήση, αναβαθμίσεις, απόσυρση από την αγορά, ανάγκη να δημιουργηθεί κάτι άλλο)

2. Φαρμακευτική ανάπτυξη ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) Q8 (R2) (EMA/CHMP/167068/2004)

- Σκοπός της φαρμακευτικής ανάπτυξης είναι να σχεδιάσει

- ✚ ένα ποιοτικό προϊόν και
- ✚ την διαδικασία παρασκευής του

ώστε να παραδίδει με συνέπεια ένα προϊόν που θα έχει την προβλεπόμενη και στοχευόμενη απόδοση. Η Φαρμακευτική ανάπτυξη αφορά και το προϊόν και την διαδικασία ανάπτυξής του και βασίζεται στην πλήρη γνώση της φαρμακολογίας, βιοφαρμακευτικής, φαρμακευτικής τεχνολογίας, βιοτεχνολογίας, αναλυτικής χημείας, επιστήμης υλικών, μηχανικής, διασφάλισης ποιότητας, μικροβιολογίας....)

- Τι είναι ποιότητα ή «προβλεπόμενη απόδοση προϊόντος»
- Πώς επιτυγχάνεται η ποιοτική παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων
Η ποιοτική παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων επιτυγχάνεται μέσω της κατανόησης των ακόλουθων:
 - ✚ Προβλεπόμενος θεραπευτικός σκοπός, πληθυσμός των ασθενών, οδός χορήγησης, τα φαρμακολογικά τοξικολογικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά ενός φαρμάκου
 - ✚ Χημικά, φυσικά και βιοφαρμακευτικά χαρακτηριστικά ενός φαρμάκου
 - ✚ Σχεδιασμός προϊόντος και επιλογή των συστατικών του προϊόντος και της συσκευασίας του
 - ✚ Ο σχεδιασμός της παρασκευαστικής διαδικασίας κάνοντας χρήση των αρχών της μηχανικής, της επιστήμης υλικών και της διασφάλισης ποιότητας
- Διαφορετικές προσεγγίσεις στη φαρμακευτική ανάπτυξη
 - ✚ Συνολική φαρμακευτική ανάπτυξη
 - ✚ Παραδοσιακή προσέγγιση (Είναι μινιμαλιστική προσέγγιση: κυρίως εμπειρική, εξετάζεται μία παράμετρος τη φορά)

- ✚ Ενισχυμένη προσέγγιση (Είναι συστηματική προσέγγιση, συσχετίζει τη συμπεριφορά του υλικού μέσα στη διαδικασία παραγωγής που ακολουθούμε και τις παραμέτρους της διαδικασίας με το φαρμακευτικό προϊόν, χρησιμοποιεί πολυπαραγοντικά πειράματα για να κατανοήσει το προϊόν και τη διαδικασία, θεσπίζει τον χώρο σχεδιασμού, κλπ)

3. Σχεδιασμός προϊόντος

- Φαρμακοθεραπευτική λογική
 - ✚ Πρωταρχικά κριτήρια: μηχανισμός δράσης, αποτελεσματικότητα, ασφάλεια
 - ✚ Δευτερεύοντα κριτήρια: εμπειρία, φιλικότητα προς το χρήστη (φαρμακοτεχνική μορφή, γεύση, τοπική τοξικότητα)
 - ✚ Ποιότητα ζωής
- Παράγοντες που εξετάζονται σχετικά με το φάρμακο
 - ✚ Συστατικά: δραστική ουσία, έκδοχα, περιέκτης
 - ✚ Φυσικοχημικές ιδιότητες: pKa, διαλυτότητα, σημείο ζέσεως, υγροσκοπικότητα, σταθερότητα, μοριακό βάρος, αλληλεπιδράσεις (περιέκτης, έκδοχα), μέγεθος σωματιδίων, πολυμορφισμός
 - ✚ Βιοφαρμακευτικές ιδιότητες
- Παράγοντες που εξετάζονται σχετικά με τη δυνατότητα παρασκευής
 - ✚ Επαγγελματική ασφάλεια
 - ✚ Διαδικασίες καθαρισμού
 - ✚ Έμμεση μόλυνση (cross-contamination)
 - ✚ Λειτουργική ικανότητα
 - ✚ Τεχνική ικανότητα (επιλογή της διαδικασίας αποστείρωσης, χρήση αυτόματων μηχανημάτων ανάμειξης ή δια χειρός ανάμειξη κλπ)
- Χρήση περίσσειας δραστικών ουσιών κατά την παρασκευή
 - ✚ Η χρήση περίσσειας δραστικού συστατικού προκειμένου να αντισταθμιστεί η αποικοδόμηση που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της παραγωγής ή του χρόνου ζωής του προϊόντος ή με σκοπό να παραταθεί η ζωή του προϊόντος δεν ενδείκνυται. Κάτι τέτοιο μπορεί να γίνει αποδεκτό μόνο αν τα προϊόντα αποικοδόμησης έχουν περιορισμένη ή καθόλου τοξικότητα
 - ✚ Σταθερότητα περίσσειας
 - ✚ Διαδικασία περίσσειας
- Σταθερότητα
 - ✚ Μελέτες σταθερότητας (φυσική, χημική και μικροβιολογική σταθερότητα)
 - ✚ Κατανόηση του προϊόντος που παράγεται (μηχανισμός αποικοδόμησης, φαινόμενα απορρόφησης, διαπερατότητα των πλαστικών σε αέριο)
 - ✚ Καθορισμός της ημερομηνίας λήξης (δραστικό συστατικό και σημαντικά έκδοχα (συντηρητικά))

4. Ανάπτυξη διαδικασίας

- Πειραματικός σχεδιασμός
 - ✚ Μονοπαραγοντικός πειραματικός σχεδιασμός (Παραδοσιακή προσέγγιση με αποτέλεσμα μια συγκεκριμένη και σταθερή διαδικασία)
 - ✚ Πολυπαραγοντικός πειραματικός σχεδιασμός (παραγοντικός σχεδιασμός, εξετάζει επίσης την αλληλεπίδραση μεταξύ των μεταβλητών της φαρμακομορφής και το αποτέλεσμα είναι το εύρος των παραμέτρων της διαδικασίας)
- Σχεδιασμός πειραμάτων

5. Η ανάπτυξη στην πράξη

- Πολιτική Ανάπτυξης
 - ✚ Αναπτύσσεται μια τοπική «διαδικασία φαρμακευτικής ανάπτυξης»
 - ✚ Η διαδικασία αυτή πρέπει να καλύπτει:
 - Πεδίο
 - Φαρμακοθεραπευτικά θέματα
 - Τεχνολογικά θέματα
 - Φάκελο προϊόντος & ανασκόπηση & έγκριση

- Κλινική εκτίμηση
- Ανασκόπηση ποιότητας προϊόντος

6. Προσέγγιση UMCG (University Medical Center Groningen) (1)

- Περιλαμβάνει τρεις αρχές
 - ✚ Διαχείριση του σχεδίου εργασίας (Ορισμός Υπεύθυνου Διαχείρισης: Φαρμακοποιός)
 - ✚ Δομή διαδικασίας (7 φάσεις, οργανωμένος φάκελος προϊόντος, πρότυπο «αρχείο ανάπτυξης»)
 - ✚ Παρακολούθηση της προόδου

7. Προσέγγιση UMCG (2)

- Επτά φάσεις που καθορίζουν την ροή εργασίας:
 - ✚ Φαρμακοθεραπευτική λογική
 - ✚ Μελέτη σκοπιμότητας
 - ✚ Προϊόν και διαδικασία και απόφαση για το αν θα προχωρήσουμε στην παρασκευή του ή όχι
 - ✚ Πειράματα, πιλοτική παρτίδα και παρτίδα για πιστοποίηση, σταθερότητα
 - ✚ Ανασκόπηση και έγκριση
 - ✚ Εισαγωγή του προϊόντος
 - ✚ Κλινική εκτίμηση

8. Παρουσίαση παραδείγματος σχεδιασμού φαρμάκου

9. Η αξία του σχεδιασμού νέων φαρμακευτικών προϊόντων

Ικανοποιεί τα τοπικά (κατά περιοχή, κατά νοσοκομείο) αιτήματα για καλύτερη φαρμακοθεραπεία (μοναδικός πληθυσμός, ορφανά νοσήματα, αυξημένη ασφάλεια του ασθενή, μειωμένος φόρτος εργασίας στις κλινικές, διαθεσιμότητα (σε επείγουσες καταστάσεις)

Ικανοποιεί τις τοπικές απαιτήσεις για τα ερευνητικά φαρμακευτικά προϊόντα (IMPs)

Αυξημένη γνώση (βελτιστοποίηση των υπαρχόντων προϊόντων, ενίσχυση της μελλοντικής ανάπτυξης προϊόντων)

Διασφάλιση Ποιότητας – Ποιοτικός έλεγχος

1. Διασφάλιση Ποιότητας (Quality Assurance)

Ορισμός της έννοιας «Διασφάλιση Ποιότητας»

Διασφάλιση Ποιότητας είναι μια ευρεία έννοια που καλύπτει όλα τα θέματα που ατομικά ή επιλεκτικά επηρεάζουν την ποιότητα ενός προϊόντος. Αποτελεί το άθροισμα όλων των οργανωμένων διευθετήσεων που γίνονται με σκοπό την διαβεβαίωση ότι όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν την ποιότητα που απαιτείται για την προβλεπόμενη χρήση τους.

Ορισμός της έννοιας «Ποιότητα»

Η ποιότητα ενός προϊόντος μπορεί να καθοριστεί μέσω της σύγκρισης ενός συνόλου εγγενών χαρακτηριστικών με ένα σύνολο απαιτήσεων. Τα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την ποιότητα του προϊόντος (ασφάλεια και αποτελεσματικότητα), τη συμμόρφωση προς τις κανονιστικές απαιτήσεις, τη δυνατότητα να επιτρέπεται η παροχή του προϊόντος με αποδεκτό κόστος παραγωγής

Ορισμός της έννοιας «Ασφάλεια»

- Όλες οι ενέργειες που σχετίζονται με την πρόληψη ανεπιθύμητων συμβάντων και άλλων σχετικών με το φάρμακο προβλημάτων.
- Όλη η προσπάθεια που γίνεται τελικά συνδέεται με την ασφάλεια του ασθενή.
- Συνεχής προσοχή στο ισοζύγιο κινδύνου-οφέλους ειδικά για το προϊόν

- ✚ Φαρμακοεπαγρύπνηση βασισμένη στη Διαχείριση Κινδύνου
- ✚ Απαιτείται επιστημονική γνώση και εμπειρία
- ✚ Κάθε θέμα ασφάλειας πρέπει να εκτιμηθεί
- ✚ Λεπτομερείς απαιτήσεις για τις αλληλεπιδράσεις με τις αρχές

Παρακολούθηση της Ασφάλειας στο Νοσοκομειακό Φαρμακείο

- Φαρμακοεπαγρύπνηση
 - ✚ Διερευνήσεις σχετικά με τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες
 - ✚ Έρευνα της σχετικής βιβλιογραφίας
 - ✚ Στοιχεία από Κλινικές Μελέτες
- Χειρισμός τεχνικών παραπόνων/καταγγελιών
Τα παράπονα δεν αναφέρονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες
- Επιτήρηση των τάσεων
 - ✚ Αναφορά της τάσης των παραπόνων και των ανεπιθύμητων ενεργειών
 - ✚ Αναφορά της τάσης των αποκλίσεων
 - ✚ Μελέτες σταθερότητας
 - ✚ PQR

Συμμόρφωση

- Τήρηση των απαιτήσεων του ισχύοντος GMP που σχετίζονται με το προϊόν σας (περιλαμβάνει και τη συμμόρφωση προς τις επίσημες απαιτήσεις όπως: νόμους, κατευθυντήριες οδηγίες και πρότυπα, φαρμακοποιίες, κανονιστικά αρχεία).
- Οι ερμηνείες γίνονται από τις Υγειονομικές αρχές
- Γενικά δεν υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στη φαρμακευτική βιομηχανία και τα νοσοκομειακά φαρμακεία. Στην πραγματικότητα, η συμμόρφωση είναι ένας κινούμενος στόχος που βασίζεται στην εκτίμηση των κινδύνων και στις συνεχείς διαπραγματεύσεις σχετικά με το «αρκετά καλό».

Συμμόρφωση στο Νοσοκομειακό Φαρμακείο

- Έχει τις ρίζες της στο Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας
- Προσαρμογές γίνονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις
 - ✚ Διάλογος για την αιτία με τις αρμόδιες αρχές
 - ✚ Επιθεωρήσεις (Γίνονται από τις Εθνικές Αρχές, μπορεί να είναι προγραμματισμένες ή για κάποια συγκεκριμένη αιτία, πλησιάζουν τις απαιτήσεις για τη βιομηχανία, αυξάνουν την εναρμόνιση εντός της Ευρώπης και σε όλο τον κόσμο)
 - ✚ Εσωτερικοί έλεγχοι
 - Directive 2003/94/EC
 - Πραγματοποιούνται σε τακτική βάση
 - Πρέπει να τεκμηριώνονται

Κόστος

- Η αποτελεσματικότητα στην παραγωγή και οι συνεχείς βελτιώσεις στην παραγωγή και παράδοση/διάθεση αποτελούν επίσης στόχους ποιότητας
Γενικά, μας ενδιαφέρει να υπάρχει ποιοτικό προϊόν με μειωμένο αριθμό παρατυπιών και να είναι υψηλής σημασίας για τον ασθενή αλλά με τα ίδια χρήματα
- Η ποιοτική εργασία υποστηρίζει κατ' επανάληψη ότι από την πρώτη στιγμή πρέπει οι διαδικασίες να γίνονται σωστά.
 - ✚ Οι αρχικές προσπάθειες που σχετίζονται με την ποιότητα είναι σημαντικές
 - Ανάλυση κόστους/οφέλους στα Business Plans
 - Οι επενδύσεις μπορεί να περιλαμβάνουν και το κόστος που σχετίζεται με την εκπαίδευση και την πιστοποίηση

2. Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας (Quality Management System, QMS)

Για την επίτευξη του στόχου της **Ποιότητας** κατά αξιόπιστο τρόπο, πρέπει να υπάρξει ένα λεπτομερώς σχεδιασμένο και σωστά εγκατεστημένο **Σύστημα Διασφάλισης Ποιότητας** που θα ενσωματώνει το GMP και ως εκ τούτου τον Ποιοτικό έλεγχο. Το σύστημα αυτό πρέπει να τεκμηριώνεται πλήρως και να παρακολουθείται η αποτελεσματικότητά του. Η δημιουργία και διατήρηση ενός ικανοποιητικού Συστήματος Διασφάλισης Ποιότητας βασίζεται στους ανθρώπους.

➤ **Άνθρωποι**

✚ Συνεχής εκπαίδευση που πρέπει:

- να τεκμηριώνεται
- να είναι κατάλληλη για τις αρμοδιότητες που έχουν ανατεθεί
- να περιλαμβάνει το GMP και προγράμματα Υγιεινής
- να είναι ειδική αν περιλαμβάνονται επικίνδυνες ουσίες
- να απευθύνεται σε όλες τις ομάδες του προσωπικού (και τους τεχνικούς και το προσωπικό της καθαριότητας)
- Το άτομο που θα είναι υπεύθυνο για την παραγωγή των προϊόντων πρέπει να είναι διαφορετικό από το άτομο που θα είναι υπεύθυνο για την αποδέσμευση των προϊόντων.

➤ **Σύστημα Διασφάλισης Ποιότητας = Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας (QMS)**

Ενσωματώνει τις αρχές:

✚ του GMP

στις απαιτήσεις συμπεριλαμβάνονται μεταξύ άλλων τα ακόλουθα:

- Εγκεκριμένες γραπτές διαδικασίες λειτουργίας (Standard Operational Procedures: SOPs)
- Πιστοποίηση κρίσιμων χαρακτηριστικών
- Έλεγχος μεταβολών
- Ανιχνευσιμότητα ενεργειών και υλικών
- Αρχεία που περιέχουν όλα όσα αφορούν κάθε παρτίδα παραγωγής
- Κάθε απόκλιση που διερευνήθηκε και τεκμηριώθηκε

✚ του Ποιοτικού Ελέγχου

περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων τα ακόλουθα:

- Δειγματοληψία, επιθεώρηση και έλεγχος
- Πιστοποιημένες μέθοδοι ελέγχου
- Παρακολούθηση/καταγραφή περιβάλλοντος
- Επανεξέταση της τεκμηρίωσης των διαδικασιών παραγωγής
- Αποδέσμευση της παρτίδας από ειδικευμένο πρόσωπο

✚ της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας (Quality Risk Management)

Η Διαχείριση κινδύνου αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα των σχετικών με τη Διασφάλιση Ποιότητας δραστηριοτήτων. Τα βασικά της στοιχεία είναι τα ακόλουθα:

- Τονίζει τις δυνητικά προκαλούμενες βλάβες στον ασθενή
- Αξιοποιεί την κατανόηση του προϊόντος και της διαδικασίας
- Επιμένει στα δεδομένα
- Τεκμηριώνει τις εκτιμήσεις και τις αποφάσεις
- Ιεραρχεί τις προσπάθειες

Εκτεταμένες Εφαρμογές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας:

- Ανάπτυξη προϊόντων και διαδικασιών
- Παρακολούθηση/καταγραφή περιβάλλοντος
- Έλεγχος μεταβολών
- Αποκλίσεις (αποδέσμευση ή όχι)
- Πιστοποίηση (Validation Master Plan, Πρωτόκολλα)

✚ Των εσωτερικών απαιτήσεων και προσδοκιών

3. Ρόλος του εργαστηρίου Ποιοτικού Ελέγχου στην Νοσοκομειακή παραγωγή φαρμακευτικών παρασκευασμάτων

Αναλυτικός Ποιοτικός Έλεγχος γίνεται σε:

➤ **Ουσίες προοριζόμενες για φαρμακευτική χρήση**

✚ Ουσίες για φαρμακευτική χρήση που συμμορφώνονται προς την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία και έχουν αγοραστεί από προμηθευτές που συμμορφώνονται προς το GMP

Για αυτές τις ουσίες αρκεί να γίνει ο έλεγχος της ταυτότητάς τους (π.χ. με IR φασματοσκοπία)

- **Ουσίες για φαρμακευτική χρήση που δεν συμμορφώνονται προς την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία** και δεν έχουν αγοραστεί από προμηθευτές που συμμορφώνονται προς το GMP
Αυτές θα έπρεπε να αναλυθούν σύμφωνα με την ολική μονογραφία
- **Νέα δραστικά φαρμακευτικά συστατικά** (Active Pharmaceutical Ingredients, API) που προορίζονται για κλινική έρευνα
 - ✚ Δεν τα περιγράφει η Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία
 - ✚ Η γενική μονογραφία «Ουσίες για φαρμακευτική χρήση» της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ισχύει
 - ✚ Τίθενται επιπρόσθετες απαιτήσεις από εμάς τους ίδιους, οι οποίες βασίζονται στην βιβλιογραφία
 - ✚ Με τη βοήθεια των ICH κατευθυντηρίων οδηγιών ποιότητας
 - ✚ ICH guidelines: <http://www.ich.org/cache/compo/276-245-1.html>
- **Φάρμακα που παράγονται:**
 - ✚ σε μεγάλη κλίμακα για το δικό σας νοσοκομείο ή για άλλα νοσοκομεία (παρασκευές για stock (GMP): Ελέγχονται σύμφωνα με πρωτόκολλο (επιλεγμένο ή τυχαίο δείγμα από κάθε παρτίδα ελέγχεται, ως προς: την ταυτότητα, περιεχόμενο, στείριότητα, pH, βακτηριακές ενδοτοξίνες, διάλυση, αποσύνθεση και ό,τι άλλο μπορεί να εφαρμοστεί).
 - ✚ σε μικρή κλίμακα για μεμονωμένους ασθενείς (GMP-H): Ανάλυση κινδύνου, αναγνώριση κρίσιμων προϊόντων ή βημάτων στη διαδικασία παραγωγής, λήψη επιλεγμένων δειγμάτων που αναλύονται για τα κρίσιμα στάδια.
- **Φάρμακα για κλινική έρευνα** (Οδηγία για κλινικές μελέτες):
Παρασκευάζονται σύμφωνα με τις αρχές του GMP (IMP: Investigational Medicinal Product Dossier):
 - ✚ Προδιαγραφές πρώτων υλών
 - ✚ Μέθοδος παρασκευής
 - ✚ Επικύρωση της παρασκευής
 - ✚ Motivation of Specification
 - ✚ Μέθοδοι ελέγχου (να έχουν περιγραφεί και πιστοποιηθεί)
 - ✚ Αποτελέσματα παρτίδας
 - ✚ Αποτελέσματα σταθερότητας
- **Υλικά συσκευασίας**
 - ✚ Καθορισμός προδιαγραφών
 - ✚ Δημιουργία ενός σετ ειδών
 - ✚ Έλεγχος των πιστοποιητικών ανάλυσης κάθε παρτίδας ως προς τις προδιαγραφές και ενός δείγματος της παρτίδας ως προς το δείγμα αναφοράς
- **Σύστημα ελέγχου προμηθευτών**
 - ✚ Συλλογική πρωτοβουλία ή επαγγελματικές οργανώσεις
 - ✚ Περιοδικός έλεγχος των πωλητών από ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από επαγγελματίες
 - ✚ Γραπτή αναφορά των ευρημάτων τους, διαθέσιμη σε όλους τους φαρμακοποιούς
 - ✚ Πιστοποίηση για X χρόνια
 - ✚ Αποσκοπεί στην βελτίωση της ποιότητας των πωλητών (να συμμορφώνονται με τις αρχές του GMP)
 - ✚ Καλύπτει τις ουσίες που προορίζονται για φαρμακευτική χρήση, τα αρχικά υλικά συσκευασίας, τα φαρμακευτικά αέρια

Μικροβιολογικός Ποιοτικός Έλεγχος

➤ Μικροβιολογικός έλεγχος ουσιών που προορίζονται για φαρμακευτική χρήση

✚ Μικροβιολογικός Ποιοτικός Έλεγχος πρώτων υλών

- Σύμφωνα με την Φαρμακοποιία, οι ουσίες που προορίζονται για φαρμακευτική χρήση έχουν διαφορετική μικροβιολογική ποιότητα ανάλογα με τη χρήση για την οποία προορίζονται.
- Αν έχουν αγοραστεί από ελεγχόμενο προμηθευτή πρέπει να βασιστούμε στο πιστοποιητικό ανάλυσης
- Αν δεν έχουν αγοραστεί από ελεγχόμενο προμηθευτή ή το υλικό δεν ανταποκρίνεται στην ποιότητα που ορίζει η Φαρμακοποιία, θα πρέπει να πιστοποιήσετε την μικροβιολογική ποιότητα
- Οι απαιτήσεις που υπάρχουν και οι μέθοδοι που χρειάζονται περιγράφονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία (5.1.4, 2.6.12, 2.6.13 και μονογραφίες)
- Σχετικές μονογραφίες:
 - 5.1.4: Μικροβιολογική ποιότητα των μη-στερών φαρμακευτικών παρασκευασμάτων και ουσιών για φαρμακευτική χρήση
 - 2.6.12: Μικροβιολογική εξέταση των μη-στερών προϊόντων: μικροβιακή δοκιμασία (test) απαρίθμησης
 - 2.6.13: Μικροβιολογική εξέταση των μη-στερών προϊόντων: δοκιμασία (test) για ειδικούς μικροοργανισμούς

✚ Μικροβιολογικός έλεγχος των τελικών φαρμακευτικών παρασκευασμάτων

Μικροβιολογικός Ποιοτικός Έλεγχος άσηπτων παρασκευασμάτων στις διαδικασίες παρασκευής σε μικρή κλίμακα

- Τα παρεντερικά φάρμακα είναι στείρα
- Ο έλεγχος όλων των άσηπτων παρασκευασμάτων δεν είναι δυνατός
- Τα τεστ στειρότητας έχουν τους περιορισμούς τους
- Ο έλεγχος πρέπει να βασίζεται στην ανάλυση κινδύνου
- Λαμβάνεται δείγμα από μία παρτίδα φαρμακευτικού παρασκευάσματος υψηλού κινδύνου, και αναλύεται (π.χ. δείγμα από τον τελευταίο σάκο παρεντερικής διατροφής που παρασκευάστηκε, ή δείγμα από το τελευταίο έκλουσμα γεννήτριας Τεχνητίου-99m)
- Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραγωγής μπορούν να ληφθούν δείγματα προσομοίωσης για μικροβιολογικό ποιοτικό έλεγχο

Επικύρωση της διαδικασίας και κατάρτιση προσωπικού - Προσομοίωση (Simulation with media)

➤ Επικύρωση της διαδικασίας

- ✚ Η διαδικασία παραγωγής προσομοιώνεται με μέσα ανάπτυξης (π.χ. το περιεχόμενο ενός ή περισσότερων φιαλιδίων TSB προστίθεται σε σάκο με TSB και στη συνέχεια ο σάκος επωάζεται. Δεν πρέπει να διαπιστωθεί ανάπτυξη μικροβίων στο σάκο
- ✚ Αυτό μπορεί να αποτελέσει μέρος ενός εκπαιδευτικού προγράμματος για τεχνικούς ή νοσηλεύτριες και μπορεί να πραγματοποιείται σε καθημερινή βάση από τον τεχνικό που παρασκεύασε τα διαλύματα εκείνη την ημέρα.

➤ Ο μικροβιολογικός έλεγχος σύμφωνα με GMP-H αποτελεί συνδυασμό των παρακάτω:

- ✚ Επικύρωση της διαδικασίας
- ✚ Εκπαίδευση/Κατάρτιση προσωπικού:
Κάθε τεχνικός ενίει 30 media samples εντός ενός σάκου έγχυσης. Στη

συνέχεια το προκύπτον παρασκεύασμα επωάζεται. Με 30 δείγματα και καθόλου μικροβιακή ανάπτυξη, υπάρχει πιθανότητα 10% να μην είναι το τελικό προϊόν στείρο. Αυτό θεωρείται αποδεκτό. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται κάθε χρόνο (μία φορά το χρόνο).

- ✚ Προσομοίωση της διαδικασίας:
Λευκή προσομοίωση της άσηπτης παρασκευής στο τέλος κάθε βάρδιας εργασίας κάνοντας χρήση μέσων ανάπτυξης μικροοργανισμών (growth media). Αν παρατηρηθεί μικροβιακή ανάπτυξη, τότε ο τεχνικός πρέπει να εκπαιδευτεί εκ νέου.

Παρακολούθηση περιβάλλοντος (monitoring)

- Συνεχής διαδικασία
- Παρακολούθηση του περιβάλλοντος χώρου της περιοχής παρασκευής με χρήση τρυβλίων καθίζησης (για τον καθορισμό της εσωτερικής χλωρίδας)
- Παρακολούθηση της κρίσιμης περιοχής εργασίας με τη βοήθεια τρυβλίων καθίζησης (για να καθοριστεί ο κίνδυνος επιμόλυνσης. Σύμφωνα με GMP: 1 cfu/4 hrs εργασίας)
- Παρακολούθηση των γαντιών του προσωπικού με τη βοήθεια τρυβλίων επαφής (για να καθοριστεί ο κίνδυνος επιμόλυνσης)
- Παρακολούθηση του αριθμού των cfu/ml αέρα με τη βοήθεια δειγματολήπτη αέρα.

Έλεγχος – Παρακολούθηση διαδικασιών (auditing)

- Βασικές αρχές:
 - ✚ Κάθε οργανισμός παροχής υπηρεσιών υγείας έχει ένα γραπτό σύστημα ποιότητας και υπόκειται σε εσωτερικό και εξωτερικό έλεγχο
 - ✚ Τα πρότυπα έχουν τεθεί διεθνώς
 - ✚ Πριν γίνει εξωτερικός έλεγχος, πρέπει να έχουν προηγηθεί αρκετοί εσωτερικοί έλεγχοι
- Σύστημα Ποιότητας Φαρμακευτικών Εργαστηρίων
 - ✚ Πρέπει να συμμορφώνεται προς το GcLP (Good Clinical Laboratory Practice)
 - ✚ Τα κριτήρια για το GcLP δεν ορίζονται με σαφήνεια εντός του Ευρωπαϊκού GMP ή στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία
 - ✚ Χρήσιμα κριτήρια για να οργανωθεί ένα σύστημα ποιότητας μπορεί να βρεθούν για παράδειγμα στο EN-ISO-1589
- Σύστημα ποιότητας με SOPs
 - ✚ Το νέο προσωπικό εκπαιδεύεται σύμφωνα με ένα πρόγραμμα εκπαίδευσης/κατάρτισης
 - ✚ Οι αναλυτικές διαδικασίες επικυρώνονται/πιστοποιούνται (Οι διαδικασίες που αναγράφονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία μπορούν να θεωρηθούν επικυρωμένες)
 - ✚ Οι αναλυτικές διαδικασίες πρέπει να έχουν δείγματα ελέγχου (control samples) εσωτερικής ποιότητας για την εσωτερική επικύρωση της ανάλυσης και των πράξεων επί των αποκλίσεων
 - ✚ Το εργαστήριο παίρνει μέρος σε εξωτερικά συστήματα ελέγχου ποιότητας [π.χ. στο σύστημα που οργανώθηκε από το EDQM(European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care)] για την εξωτερική πιστοποίηση των αναλυτικών διαδικασιών και των πράξεων επί των αποκλίσεων
- Άλλα θέματα σχετικά με τον έλεγχο
 - ✚ Σύστημα εσωτερικών ελέγχων
 - ✚ Γίνεται από εργαζόμενους που έχουν εκπαιδευτεί ως εσωτερικοί ελεγκτές
 - ✚ Κάθε πτυχή του συστήματος ποιότητας ελέγχεται σε ετήσια βάση

- ✚ Όλες οι αναλύσεις ελέγχονται τουλάχιστον μία φορά κάθε τρία έτη
- ✚ Πρόκειται για ένα σύστημα του τύπου: σχεδιάζω-πράττω-ελέγχω-ενεργώ
- ✚ Οι αποκλίσεις ποιότητας διερευνώνται σύμφωνα με το σύστημα 4-O: reason/is this the only/solution/operationality: (αιτία/είναι αυτό μόνο/λύση/λειτουργικότητα)
- ✚ Το εργαστήριο πιστοποιείται από εξωτερικό οργανισμό πιστοποίησης

4. Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας (Quality Risk Management)

- Ποσοτική εκτίμηση κινδύνου:
 $\text{Κίνδυνος} = S \times O \times D$
S = Σοβαρότητα βλάβης
O = Πιθανότητα να συμβεί βλάβη
D = Πιθανότητα ανίχνευσης

	Χαμηλή	Μέτρια	Υψηλή
Σοβαρότητα	Είναι σίγουρο ότι δεν θα προκαλέσει βλάβες 1	Απίθανο να προκαλέσει βλάβες 3	Μπορεί να προκαλέσει βλάβες 5
Πιθανότητα εμφάνισης	Σπάνιο ασυνήθιστο συμβάν 1	Συμβαίνει από καιρό σε καιρό 3	Σύνηθες/καλά γνωστό συμβάν 5
Πιθανότητα Ανίχνευσης	Πολύ υψηλή πιθανότητα να ανιχνευτεί 1	Μπορεί να ανιχνευτεί 3	Δεν θα ανιχνευτεί 5

- Αναγνώριση κινδύνων
 - ✚ Κρίσιμα χαρακτηριστικά της ποιότητας σε σχέση με το προϊόν:
 - χημική και μικροβιολογική καθαριότητα
 - ομογένεια
 - ✚ Ποιότητα υλικών (δραστικά συστατικά, έκδοχα, υλικά συσκευασίας, υλικά επαφής)
 - ✚ Εγκαταστάσεις, εξοπλισμός και συστήματα
 - ταξινόμηση
 - κίνδυνος επιμόλυνσης ή διασταυρούμενης μόλυνσης (cross-contamination)
 - εξειδικευμένα συστήματα
 - ανοιχτά ή κλειστά συστήματα
 - ✚ Διαδικασίες
 - χειρωνακτικές ή αυτοματοποιημένες
 - ✚ Έλεγχοι
 - έλεγχοι στις διαδικασίες
 - δοκιμαστικές μέθοδοι
 - ✚ Άνθρωποι
 - Επιμόρφωση και εκπαίδευση
 - Τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας (SOPs)
- Εκτίμηση κινδύνου:
 - Υπολογίστε το σκορ του κινδύνου για κάθε κρίσιμη παράμετρο
 - Κατατάξτε τα αποτελέσματα του κινδύνου
 - Ιεραρχείστε τις δραστηριότητές σας λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα του κινδύνου

5. Βασικό Σχέδιο Πιστοποίησης/Επικύρωσης (Validation Master Plan)

Τα βασικά στοιχεία ενός προγράμματος πιστοποίησης/Επικύρωσης πρέπει να ορίζονται και να τεκμηριώνονται εντός ενός Βασικού Σχεδίου Πιστοποίησης/Επικύρωσης (VMP). Το VMP πρέπει να είναι ένα συνοπτικό έγγραφο, σύντομο, περιεκτικό και σαφές. Σε μεγάλα προγράμματα μπορεί να δημιουργηθεί ανάγκη οργάνωσης ξεχωριστών VMP

- Ένα VMP πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τα ακόλουθα:

- ✚ Πολιτική Πιστοποίησης/Επικύρωσης
- ✚ Περίληψη των εγκαταστάσεων, συστημάτων, του εξοπλισμού και των διαδικασιών που πρόκειται να πιστοποιηθούν
- ✚ Οργανωτική δομή των δραστηριοτήτων επικύρωσης
- ✚ Μορφή των εγγράφων τεκμηρίωσης: η μορφή που θα έχουν τα πρωτόκολλα και οι αναφορές
- ✚ Σχεδιασμός και προγραμματισμός
- ✚ Έλεγχος μεταβολών
- ✚ Αναφορά σε υπάρχοντα έγγραφα

Υλικά συσκευασίας

1. Γενικά σχόλια σχετικά με τους περιέκτες από την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία

- Περιέκτης είναι ένα αντικείμενο/είδος που περιέχει ήδη ή πρόκειται να περιέχει ένα προϊόν και βρίσκεται, ή μπορεί να βρίσκεται, σε άμεση επαφή με αυτό
- Προστατεύει το προϊόν και/ή το περιβάλλον διατηρώντας την ποιότητα του προϊόντος
- Ο περιέκτης δεν αλληλεπιδρά φυσικά ή χημικά με το περιεχόμενο κατά τρόπο που θα μπορούσε να μεταβάλλει την ποιότητά του πέρα από τα αποδεκτά όρια
- Τυπικό δείγμα: ο περιέκτης συμφωνείται από κοινού μεταξύ του παραγωγού και του χρήστη

2. Υλικά προς συζήτηση

- Γυαλί
 - ✚ Το γυαλί είναι μια φυσική κατάσταση όπως το υγρό, το αέριο, κλπ
 - ✚ Το γυαλί είναι άμορφο στερεό υλικό
 - ✚ Κατάταξη σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία:
 - ✚ Ουδέτερο γυαλί: Bo , Al και αλκαλικά οξείδια
 - ✚ Soda Lime (όξινο ανθρακικό νάτριο ασβέστης) γυαλί πυριτίου: SiO_2 και Ca , οξείδια νατρίου
- Κατάταξη Υάλου:
 - ✚ Κατάταξη σύμφωνα με την αντίσταση στην υδρόλυση:
 - ✚ Τύπος I: Ουδέτερο γυαλί με υψηλή αντίσταση στην υδρόλυση, οφειλόμενη στη σύσταση του γυαλιού. Προορίζεται για γενική χρήση
 - ✚ Τύπος III: Soda Lime silica glass με μέτρια αντίσταση στην υδρόλυση. Προορίζεται για στερεά και για υγρά διαλύματα που δεν προορίζονται για παρεντερική χορήγηση.
 - ✚ Τύπος II, τύπος III που έχουν υποστεί τροποποίηση στην επιφάνεια, ώστε να αυξάνεται η αντίσταση στην υδρόλυση. Προορίζεται για γενική χρήση, εκτός από παρεντερικά αλκαλικά διαλύματα.
- Πλαστικό
 - ✚ Υλικά για πλαστικούς περιέκτες (Ευρ. Φαρμ. 3.1)
 - Συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα υλικά:
 - Polyethylene (PE): Όμο-πολυμερές του αιθυλενίου και συμπολυμερές αλκενίων έως 10 άτομα άνθρακα. Θερμοπλαστικό υλικό. Δομή αλυσίδας: γραμμική και διακλαδισμένη. Παλιά και νέα μέθοδος παρασκευής. Μοριακό βάρος. Από το κερί έως τις αρθρώσεις του ισχίου, Τεστ εξανίου στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.
 - Αλληλεπιδράσεις πολυαιθυλενίου: περιορισμένη αλληλεπίδραση με διαλύτες σε θερμοκρασία δωματίου, επίσης περιορισμένη αλληλεπίδραση με φάρμακα. Αποστείρωση με ατμό, αέριο (ΕΟ) και ακτινοβολία.

Προσθετικά: αντιοξειδωτικά, λιπαρά οξέα<1%, Ca stearate, ZnO.

Αντίσταση στη θερμοκρασία: από<90°C έως122°C. Η αντίσταση αυξάνεται με την πυκνότητα

- Polypropylene (PP):
Προσθετικά, κρυσταλλικότητα και άλλα όπως και για το πολυαιθυλένιο. Αυξημένη ευελιξία και διαφάνεια του PP
- Polyvinyl chloride (PVC):
Προσθετικά: πλαστικοποιητές < 40% DEHP, σταθεροποιητές (μετά Zn και Ca άλατα λιπαρών οξέων), εποξειδωμένα έλαια, βαθύ μπλε (χρώμα). Αλληλεπιδρά ισχυρά με πολλές χημικές ουσίες (Διαλύτες: ακετόνη, κυκλοεξανόνη, DMF, DMSO, Μη διαλύτες: αλειφατικοί και αρωματικοί υδρογονάνθρακες). Επίσης αλληλεπιδρά με διαλυτοποιημένα υδρόφοβα φάρμακα και με βιολογικά φάρμακα). Είναι ανθεκτικό υλικό. Αποστειρώνεται με ατμό στους 121°C, με αιθυλενοξειδίο και με ακτινοβολία.
- Polyethylene terephthalate: δεν άμεσης συσκευασίας πλαστικά υλικά: European Medicines Agency (EMA) (Inspections): Guideline on plastic immediate packing materials.

3. Γενικά κεφάλαια σε μια μονογραφία πλαστικού υλικού

- Ορισμός (Ποιο είναι το υλικό που βασίζεται σε καθαρό πολυμερές, προσμίξεις και προσθετικά)
- Παραγωγή (Προσθετικά και υπολείμματα μονομερών)
- Χαρακτήρας (σκόνη, σφαιρίδια, κόκκοι)
- Ταυτοποίηση (IR)
- Έλεγχος/Δοκιμασίες
- Σε υδατικό εκχύλισμα ή οργανικό διαλύτη

4. Πλαστικοί περιέκτες στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία

- Πλαστικοί περιέκτες για υδατικά διαλύματα προοριζόμενα για έγχυση
- Στείροι περιέκτες για ανθρώπινο αίμα και συστατικά
- Στείροι περιέκτες πλαστικοποιημένου PVC για ανθρώπινο αίμα
- Σετ μετάγγισης
- Στείρες πλαστικές σύριγγες μιας χρήσης
- Πώματα από καουτσούκ

Διοικητικά Θέματα

1. Προσόντα προσωπικού

- Όλο το προσωπικό: φαρμακοποιοί, παρασκευαστές, τεχνικοί, πρέπει να έχουν εκπαιδευτεί στην Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική (σύμφωνα με GMP-z, κεφάλαιο 2).
- Θα πρέπει να υπάρχει επαρκώς εκπαιδευμένο και ικανό σε αριθμό προσωπικό, ώστε να μπορεί να ανταποκριθεί σε όλα τα θέματα που αποτελούν υπευθυνότητες της παρασκευαστικής μονάδας.
- Οι ατομικές υπευθυνότητες πρέπει να γίνουν απολύτως ξεκάθαρες στον κάθε εργαζόμενο και να είναι καταγεγραμμένες.
- Όλοι οι εργαζόμενοι πρέπει να γνωρίζουν τις αρχές του GMP που διέπουν τις διαδικασίες στις οποίες εμπλέκονται.
- Το προσωπικό πρέπει να λαμβάνει αρχική εκπαίδευση (προτού αρχίσει να εργάζεται στη

μονάδα), αλλά και συνεχή εκπαίδευση για όλο το χρονικό διάστημα που θα απασχολείται στη μονάδα.

- Στην εκπαίδευση του προσωπικού πρέπει να συμπεριλαμβάνονται οδηγίες σχετικές με την υγιεινή και την ασφάλεια/προστασία τους.

2. Εκπαίδευση/Κατάρτιση προσωπικού:

- Προσδιορίστε τις απαιτήσεις της κατάρτισης και οργανώστε πρόγραμμα:
 - ✚ Πρόγραμμα για νέους εργαζόμενους (εμπειρία, υπόβαθρο)
 - ✚ Ετήσιο πρόγραμμα (εκπαίδευση πάνω σε νέα θέματα, έλεγχος επαρκούς εμπειρίας)
- Πραγματοποιείτε την κατάρτιση του προσωπικού
- Χρησιμοποιείτε σύμβουλο/εκπαιδευτή που θα έχει τα απαιτούμενα γι' αυτή τη θέση προσόντα (γραφτή τεκμηρίωση)
- Τεκμηριώστε την εκπαίδευση/κατάρτιση του προσωπικού (αν δεν υπάρχει τεκμηρίωση είναι σαν να μην έχει γίνει)
- Υπογράψτε όλοι (εργαζόμενος, εκπαιδευτής και διευθυντής) το πιστοποιητικό εκπαίδευσης/κατάρτισης
- Κρατήστε αρχείο και βεβαιωθείτε ότι διατηρείται ενημερωμένο μέχρι και την τελευταία ημερομηνία

Παράδειγμα της επισκόπησης των δεξιοτήτων των τεχνικών φαρμακείου

Τεχνικός Φαρμακείου	Εργασία στον θάλαμο νηματικής ροής	Παρασκευή κυτταροστατικών φαρμάκων	Παρασκευή TPN
A	Q	Q	-
B	Q	-	Q
C	Q	L	L
D	L	-	L
E	Q	Q	Q

Q= Qualified (καταρτισμένος, έχει τα προσόντα)

L = Learning (μαθαίνει τώρα)

-= Δεν μπορεί να επιτελέσει το συγκεκριμένο έργο

Μητρώο Εκπαίδευσης- ένα παράδειγμα

Προσωπικό: Προσόντα Τεχνικού Φαρμακείου	
Όνομα:	Μαρία Π.
Μόρφωση:	Απολυτήριο Λυκείου Προπτυχιακά Τεχνικός φαρμακείου
Εκπαιδευμένη για:	➤ Εργασία εντός του Laminar Air Flow cabinet ➤ Παρασκευή TPN
Μαθαίνει:	➤ Να παρασκευάζει κυτταροστατικά φάρμακα
Περικλείονται:	Πιστοποιητικό κατάρτισης για εργασία εντός του Laminar Air Flow cabinet
	Πιστοποιητικό κατάρτισης για Παρασκευή TPN

Πρέπει να υπάρχει τεκμηρίωση και για τα προσόντα των φαρμακοποιών γιατί:

- Μαθαίνουμε αφού παρακολουθήσουμε 3-4 χρόνια εκπαίδευσης σε νοσοκομειακό φαρμακείο
- Αυτή είναι μια γενική εκπαίδευση
- Τεκμηριώνουμε την ειδική εκπαίδευση για την περιοχή για την οποία είμαστε υπεύθυνοι, ή για την περιοχή στην οποία θα αντικαταστήσουμε κάποιον συνάδελφο
- (παρακολούθηση μαθημάτων, οδηγίες, SOPs, οδηγίες εργασίας, εκπαίδευση από προκάτοχο ή συνάδελφο).

Παράδειγμα εγγράφου κατάρτισης φαρμακοποιών:

Εκπαίδευση/Κατάρτιση Φαρμακοποιών (έργο, υπευθυνότητες, πίνακας λογοδοσίας)					
Έργο					
Φαρμακοποιοί	Κλινική Υποστήριξη	Παραγωγή	Διασφάλιση Ποιότητας	Εργαστήριο	Ιατρικά αέρια
A	X				
B		X			
C			B		X
D	B			X	
E			X		
X = Υπεύθυνος και Υπόλογος B = Back up, μπορεί να εκτελέσει το έργο					

Παράδειγμα εγγράφου κατάρτισης φαρμακοποιών:

Φαρμακοποιός Ποιότητας Ο Δρ. W.B.J.Mens, φαρμακοποιός, ο οποίος έχει γνώσεις και μεγάλη εμπειρία επί των νόμων και των κανονισμών που ισχύουν στις διάφορες θέσεις στη φαρμακευτική βιομηχανία – συμπεριλαμβανομένων και των τμημάτων Εγγραφής/Καταχώρησης και Παραγωγής, θεωρείται κατάλληλος να λειτουργήσει ως φαρμακοποιός στο Τμήμα Διασφάλισης Ποιότητας του Νοσοκομείου. Μάαστριχτ: 29-7-2010 Δρ. E. Frankfort, αποφασίζοντας ως Επικεφαλής της Κλινικής Φαρμακευτικής και Τοξικολογίας.....
--

3. Εξωτερική Ανάθεση

➤ Αιτίες Εξωτερικής Ανάθεσης (μερικά παραδείγματα)

- ✚ Στρατηγική απόφαση
 - Επικέντρωση σε ειδικές δραστηριότητες
 - Οι απαιτούμενες επενδύσεις δεν μπορούν να γίνουν
 - Δεν υπάρχει ειδική γνώση
- ✚ Έλλειψη εκπαιδευμένου προσωπικού
- ✚ Προσωρινή απόφαση

➤ Το GMP στην Εξωτερική Ανάθεση

- ✚ Η παραγωγή σύμβασης και ανάλυσης πρέπει να οριστεί σωστά, να συμφωνηθεί και να ελεγχτεί προκειμένου να αποφευχθούν παρεξηγήσεις που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ένα προϊόν εργασίας μη ικανοποιητικής ποιότητας. Πρέπει να υπάρξει ένα γραπτό συμβόλαιο ανάμεσα σε αυτόν που το προτείνει και αυτόν που το δέχεται, το οποίο θεσπίζει τα καθήκοντα της κάθε πλευράς. Η σύμβαση πρέπει να δηλώνει με σαφήνεια με ποιόν τρόπο θα ασκεί τις πλήρεις υπευθυνότητες του το άτομο που είναι υπεύθυνο για την αποδέσμευση και πώληση της κάθε παρτίδας προϊόντος.

➤ **Τι απαιτείται για να γίνει Εξωτερική Ανάθεση;**

✚ Σύμβαση, γενικοί όροι:

- Λίστα προϊόντων
- Τιμές
- Εξυπηρέτηση πελατών
- Υπευθυνότητες και των δύο συνεργαζόμενων πλευρών
- Πρέπει να έχει την υπογραφή των υπεύθυνων διοικητικών διευθυντών
- Υποχρεώσεις (αν ισχύουν)
- Διάρκεια

✚ Συμβόλαιο ποιότητας

Πρέπει να περιέχει:

να καθορίζει:

- Την ποιότητα του προϊόντος (π.χ. προδιαγραφές, σταθερότητα, τον έλεγχο της διαδικασίας)
- Την τεκμηρίωση της παρτίδας και/ή το Πιστοποιητικό της Ανάλυσης
- Άδεια GMP
- Αποκλίσεις
- Παράπονα
- Ανακλήσεις
- Περιλαμβάνει το δικαίωμα του ελέγχου
- Είναι υπογεγραμμένο από το Τμήμα Διασφάλισης Ποιότητας και τον Διευθυντή του Νοσοκομειακού Φαρμακείου

✚ Να είναι βέβαιο ότι ο ανάδοχος έργου έχει κατάλληλη άδεια λειτουργίας

✚ Έλεγχος ή ισοδύναμη διαδικασία

➤ **Πότε απαιτούνται συμβάσεις;**

✚ Σε εξωτερικής ανάθεσης παραγωγές, αναλυτικές δραστηριότητες

✚ Σε τρίτους (επίσης στην περίπτωση όπου η υπηρεσία παρέχεται από άλλο τμήμα του νοσοκομείου):

- Μικροβιολογικός έλεγχος
- Δοκιμασία στειρότητας
- Καθαριότητα
- Τεχνική υπηρεσία
- IT (λογισμικό)
- Εξοπλισμός παραγωγής

➤ Χρειάζεται ή όχι μια σύμβαση;

✚ Είναι πολλή δουλειά: χάσιμο χρόνου

✚ Θα πρέπει να εμπιστευτούμε ο ένας τον άλλον

✚ Το GMP την απαιτεί

✚ Η απόφαση εξαρτάται από τον οργανισμό στον οποίο ανήκετε

✚ Πλεονέκτημα:

- Σαφής κατανόηση όλων όσων απαιτούνται
- Καθορισμός υπευθυνοτήτων
- Αποφεύγονται συγκρούσεις