



**ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΑΝΟΙΚΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**

**ΣΧΟΛΗ**

**ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ  
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

«Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων  
ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών  
φαρμακευτικών προϊόντων»

**ΚΑΡΑΚΙΤΣΙΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

Επιβλέπων καθηγητής: **ΝΗΣΙΩΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ - ΣΥΜΕΩΝ**

ΑΘΗΝΑ  
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ, 2024

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του φοιτητή («συγγραφέας / δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας / δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.



**ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΑΝΟΙΚΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**

**ΣΧΟΛΗ**

«Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων  
ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών  
φαρμακευτικών προϊόντων»

**ΚΑΡΑΚΙΤΣΙΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων καθηγητής:  
Νησιώτης Κωνσταντίνος-Συμεών

Συν-Επιβλέπων καθηγητής:  
Περδίκης Θεόδωρος

ΑΘΗΝΑ  
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ, 2024



## Ευχαριστίες

Η εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Διαχείριση και Τεχνολογίας Ποιότητας, της Σχολής Θετικών Επιστημών του Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου. Αρχικά ευχαριστώ θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου Κ. Νησιώτη Κωνσταντίνο-Συμεών, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ αρχής στην επιλογή του συγκεκριμένου θέματος, την επιστημονική του καθοδήγηση, τις υποδείξεις του και για το ενδιαφέρον που έδειξε από την αρχή μέχρι το τέλος. Η συγκεκριμένα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε σε στενά χρονικά περιθώρια λόγω των αυξημένων επαγγελματικών και οικογενειακών υποχρεώσεων. Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους εκείνους που μου έδειξαν πίστη και εμπιστοσύνη για τη περάτωση του συγκεκριμένου εγχειρήματος. Τέλος ευχαριστώ τη σύζυγό μου Αγγελική και τους γιούς μου Πάνο και Φραγκίσκο για την αμέριστη αγάπη, κατανόηση και υποστήριξή τους μιας και χωρίς αυτούς δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της διπλωματικής αυτής εργασίας.



## **Περίληψη**

Η ασφάλεια των φαρμακευτικών σκευασμάτων αποτελεί μείζονα σκοπό της σύγχρονης Βιομηχανίας Φαρμάκων η οποία αποτελεί ζωτικό παράγοντα της οικονομίας των κρατών. Η παραγωγή ασφαλών και αποδεκτών φαρμακευτικών προϊόντων επιτυγχάνεται μέσω της μεθοδολογίας της διαχείρισης κινδύνου ποιότητας. Στη παρούσα διπλωματική εργασία παρουσιάζεται για πρώτη φορά η εφαρμογή του συστήματος HACCP ως εναλλακτικό εργαλείο διαχείρισης κινδύνων ποιότητας (εφαρμόζεται κυρίως η FMEA) στη βιομηχανία παραγωγής στείων κυτταροτοξικών προϊόντων τουλάχιστον στον Ελλαδικό χώρο. Η διασφάλιση της ποιότητας της άνωθεν κατηγορίας φαρμακευτικών προϊόντων αποτελεί πρόκληση λόγω της παράκαμψης των πρωταρχικών μηχανισμών άμυνας (εκτός του τελικού) του οργανισμού κατά τη χορήγησή τους και λόγω της πρόκλησης των τοξικών παρενεργειών στους ασθενείς που λαμβάνουν τη θεραπεία και των δυσμενών επιπτώσεων στους εργαζόμενους που εκτίθενται σε αυτά. Η μεθοδολογία του συστήματος HACCP στηρίζεται στις επτά βασικές αρχές του και στο ISO 22000 (2018). Ως προσδοκώμενο αποτέλεσμα της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η τεκμηρίωση της καταλληλότητας του συστήματος HACCP ως εργαλείο διαχείρισης κινδύνων ποιότητας. Αυτό επιτυγχάνεται, αφενός, μέσω του σαφούς, απλού, πλήρους και κατανοητού διαγράμματος ροής της παραγωγικής διαδικασίας. Αφετέρου, μία σειρά από διαδικασίες, όπως η λεπτομερής ανίχνευσης των βιολογικών (μικροβιολογικών και μακροβιολογικών), χημικών και φυσικών κινδύνων, ο καθορισμός επαρκών και αποτελεσματικών προαπαιτούμενων προγραμμάτων, ο ορθός προσδιορισμός των νευραλγικών κρίσιμων σημείων ελέγχου και των αντίστοιχων κρίσιμων ορίων τους, τα επαρκή αρχεία παρακολούθησης των κρίσιμων ορίων και των αποτελεσματικών διορθωτικών ενεργειών σε περίπτωση υπέρβασης ή μη τήρησης των κρίσιμων ορίων για κάθε στάδιο επεξεργασίας, συμβάλλουν και αυτές με τη σειρά τους στην επίτευξη του προσδοκώμενου αποτελέσματος. Για τον προσδιορισμό των κρίσιμων σημείων ελέγχου προκρίνεται η μέθοδος της ημιποσοτικής διαδικασίας αξιολόγησης επικινδυνότητας, καθώς μέσω αυτής επιτυγχάνεται πιο ολοκληρωμένη κατανόηση των κινδύνων. Για το καθορισμό των κρίσιμων ορίων χρησιμοποιούνται έγκυρες και έγκαιρες πηγές πληροφοριών και αξιόπιστα στατιστικά μοντέλα: διαγράμματα ελέγχου μεταβλητών (I-MR), percentile cut-off approach, normal distribution approach, non-parametric approach. Το σύστημα HACCP αποτελεί πολύτιμο



## Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

προληπτικό εργαλείο διαχείρισης κινδύνων ποιότητας και η χρήση του μπορεί να γίνει περισσότερο διαδεδομένη στις Βιομηχανίες Φαρμάκων, κυρίως αν υπερκεραστούν εμπόδια που σχετίζονται με την έλλειψη γνώσης και επαρκής κατάρτισης, την έλλειψη απαραίτητων πόρων και την έλλειψη κινήτρων και παρακολούθησης.

Λέξεις-Κλειδιά: HACCP, επτά αρχές HACCP, Προαπαιτούμενα Προγράμματα, Διάγραμμα Ροής, Κρίσιμα Σημεία Ελέγχου, Κρίσιμα Όρια, Αρχεία Παρακολούθησης, Διορθωτικές Ενέργειες.



## **Application of Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) in the Industry of Sterile Cytotoxic Pharmaceutical Products**

KARAKITSIOS GEORGE

### **Abstract**

The safety of pharmaceutical products is a major goal of the modern pharmaceutical industry, which is a vital factor in the economies of nations. The production of safe and acceptable pharmaceutical products is achieved through the methodology of quality risk management. This thesis presents, for the first time, the application of the HACCP system as an alternative quality risk management tool (primarily FMEA is applied) in the sterile cytotoxic drug manufacturing industry, at least in the Greek domain. Ensuring the quality of this category of pharmaceutical products is challenging due to the bypassing of the body's primary defense mechanisms (except for the final one) during their administration, the toxic side effects on patients receiving the therapy, and the adverse effects on workers exposed to them. The HACCP system methodology is based on its seven basic principles and ISO 22000:2018. The expected outcome of this thesis is to document the suitability of the HACCP system as a quality risk management tool. This is achieved, on the one hand, through a clear, simple, complete, and comprehensible flow diagram of the production process. On the other hand, a series of processes, such as the detailed identification of biological (microbiological and macrobiological), chemical, and physical hazards, the determination of adequate and effective prerequisite programs, the correct identification of critical control points and their corresponding critical limits, sufficient records monitoring critical limits, and effective corrective actions in case of exceeding or non-compliance with critical limits at each processing stage, also contribute to the achievement of the expected outcome. For the determination of critical control points, the semi-quantitative risk assessment method is preferred, as it achieves a more comprehensive understanding of the risks. For the determination of critical limits, valid and timely sources of information and reliable statistical models are used: variable control charts (I-MR), percentile cut-off approach, normal



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία  
στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

distribution approach, non-parametric approach. The HACCP system is a valuable preventive quality risk management tool, and its use could become more widespread in the pharmaceutical industry, especially if obstacles related to the lack of knowledge and adequate training, the lack of necessary resources, and the lack of incentives and monitoring are overcome.

Keywords: HACCP, Seven Principles of HACCP, Prerequisite Programs, Flow Diagram, Critical Control Points, Critical Limits, Monitoring Records, Corrective Actions





## Περιεχόμενα

Ευχαριστίες .....	iv
Περίληψη .....	v
Abstract .....	vii
Περιεχόμενα.....	ix
Κατάλογος Πινάκων .....	xi
Κατάλογος Σχημάτων .....	xiii
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια .....	xv
1. Εισαγωγή στην Εργασία .....	1
1.1 Εισαγωγή .....	1
1.2 Αντικείμενο της εργασίας.....	2
1.3 Δομή της εργασίας.....	2
2. Βιβλιογραφική Ανασκόπηση .....	4
2.1. Ορισμός HACCP .....	4
2.2. Οι 7 αρχές του HACCP.....	4
2.3. HACCP και ISO 22000.....	5
2.4. Υιοθέτηση του HACCP από τη φαρμακοβιομηχανία .....	6
3. Ανασκόπηση Κινδύνων .....	7
3.1. Βιολογικοί Κίνδυνοι .....	7
3.1.1. Βακτηριακοί Κίνδυνοι .....	8
3.1.2. Κίνδυνοι από μύκητες.....	10
3.2. Χημικοί Κίνδυνοι.....	10
3.3. Φυσικοί Κίνδυνοι.....	12
4. Προαπαιτούμενα προγράμματα στη βιομηχανία παραγωγής στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων .....	13
4.1. Υποδομές (κτίριο, εξοπλισμός).....	13
4.2. Υποστηρικτικά Συστήματα .....	17
4.3. Προσωπικό.....	19
4.4. Καθαρισμός και Απολύμανση .....	22
4.5. Διαχείριση πρώτων υλών, υλικών συσκευασίας, τελικών προϊόντων, αποβλήτων και μικροοργανισμών.....	23



4.5.1. Διαχείριση πρώτων υλών.....	23
4.5.2. Διαχείριση υλικών συσκευασίας.....	24
4.5.3 Διαχείριση τελικών προϊόντων .....	25
4.5.4 Διαχείριση αποβλήτων .....	25
4.5.5 Διαχείριση μικροοργανισμών .....	25
5. Προκαταρτικές δραστηριότητες ως βοηθητικά εργαλεία στην εφαρμογή των θεμελιωδών αρχών HACCP .....	26
5.1. Σύσταση πολυεπιστημονικής ομάδας HACCP .....	26
5.2. Περιγραφή των στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων .....	26
5.3. Προσδιορισμός της προβλεπόμενης χρήσης.....	27
5.4. Κατάρτιση διαγράμματος ροής της παραγωγικής διαδικασίας (περιγραφή της διαδικασίας παρασκευής) .....	28
5.5. Επιτόπια επίβλεψη του διαγράμματος ροής .....	33
6. Εφαρμογή των αρχών HACCP .....	34
6.1 Ανάλυση Κινδύνων, Μέτρων Ελέγχου, και Προσδιορισμός των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου.....	34
6.2 Καθορισμός ορίων στα κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP) .....	69
6.2.1. Καθορισμός Μικροβιολογικών Κρίσιμων Ορίων σε CCP .....	69
6.2.2. Καθορισμός Χημικών Κρίσιμων Ορίων σε CCP .....	77
6.2.3. Καθορισμός Φυσικών Κρίσιμων Ορίων σε CCP .....	81
6.3. Στατιστικά εργαλεία-τεχνικές για το καθορισμό ορίων στα κρίσιμα σημεία ελέγχου και για τη παρακολούθηση των τάσεων .....	82
6.3.1. Στατιστικά εργαλεία-τεχνικές για το καθορισμό ορίων στα κρίσιμα σημεία χημικών ελέγχων και για τη παρακολούθηση των τάσεων.....	82
6.3.2. Στατιστικά εργαλεία-τεχνικές για το καθορισμό ορίων στα κρίσιμα σημεία μικροβιολογικών και φυσικών ελέγχων και για τη παρακολούθηση των τάσεων .....	85
6.4. Κατάρτιση σχεδίου HACCP διορθωτικές ενεργειών, αρμοδιοτήτων και αρχείων παρακολούθησης.....	109
6.5. Καθιέρωση διαδικασιών επαλήθευσης .....	120
7. Συμπεράσματα .....	121
7.1.Σύνοψη.....	121
7.2. Περιορισμοί αποτελεσματικής εφαρμογής του συστήματος HACCP.....	123



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία  
στείων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

7.3. Προτάσεις για μελλοντική έρευνα. ....	123
Βιβλιογραφία .....	124



## Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Παρουσίαση Υπολειμματικών Διαλυτών .....	11
Πίνακας 2: Ημιποσοτική διαδικασία αξιολόγησης επικινδυνότητας .....	35
Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).....	38
Πίνακας 4: Υπολογισμός ορίων ενδοτοξίνης σε πρώτη ύλη και έκδοχα.....	71
Πίνακας 5: Μέγιστα επιτρεπόμενα όρια του μικροβιακού φορτίου σε αέρα και επιφάνειες χώρων βαθμίδας καθαρότητας Γ .....	72
Πίνακας 6: Μέγιστα επιτρεπόμενα όρια του μικροβιακού φορτίου σε αέρα, επιφάνειες και προσωπικού βαθμίδων καθαρότητας Α και Β. ....	75
Πίνακας 7: Όρια θερμοκρασίας, χρόνου και κενού σε κύκλο λυοφιλοποίησης.....	76
Πίνακας 8: Αξιολόγηση ορίων των γνωστών προσμίξεων σε σχέση με την ημερήσια δόση της δραστικής ουσίας.....	79
Πίνακας 9: Ταυτοποίηση ορίων αγνώστων προσμίξεων σε σχέση με την ημερήσια δόση δραστικής ουσίας .....	80
Πίνακας 10: Μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση συνολικού αριθμού σωματιδίων σε λειτουργία στους χώρους άσηπτης διήθησης οι οποίοι είναι βαθμίδας καθαρότητας Α και Β .....	81
Πίνακας 11: Δεδομένα τιμών χημικής ανάλυσης Assay Λυόφιλου Στείρου Κυτταροτοξικού Προϊόντος.....	83
Πίνακας 12: Ιστορικά δεδομένα μικροβιολογικού ελέγχου αέρα χώρου καθαρότητας Β ενός έτους.....	88
Πίνακας 13: Στατιστική επεξεργασία ημερήσιων αθροισμάτων ανάκτησης μικροοργανισμών από τα εννέα σημεία δειγματοληψίας του Πίνακα 12 μέσω της κατανομής Poisson .....	94
Πίνακας 14: Ιστορικά δεδομένα μικροβιολογικού ελέγχου αέρα χώρου καθαρότητας Γ ενός έτους .....	95
Πίνακας 15: Ιστορικά δεδομένα σωματιδιακού ελέγχου αέρα καθαρότητας χώρου Α.....	97
Πίνακας 16: Μετασχηματισμός των δεδομένων σωματιδιακού ελέγχου αέρα καθαρότητας χώρου Α (μέγεθος σωματιδίων $\geq 0.5\mu\text{m}$ ) σε τετραγωνικές ρίζες.....	98
Πίνακας 17: Ομαδοποίηση των δεδομένων σε κατηγορίες χρησιμοποιώντας την κατανομή συχνότητας .....	99
Πίνακας 18: Ιστορικά δεδομένα σωματιδιακού ελέγχου αέρα καθαρότητας χώρου Β (μέγεθος σωματιδίων $\geq 0.5\mu\text{m}$ ).....	101



Πίνακας 19: Λογαριθμικός μετασχηματισμός των δεδομένων σωματιδιακού ελέγχου αέρα καθαρότητας χώρου Β (μέγεθος σωματιδίων $\geq 0.5\mu\text{m}$ ) .....	102
Πίνακας 20: Ιστορικά δεδομένα σωματιδιακού ελέγχου σε τελικό περιέκτη για μέγεθος σωματιδίων $\geq 10\mu\text{m}$ .....	106
Πίνακας 21: Ιστορικά δεδομένα σωματιδιακού ελέγχου σε τελικό περιέκτη για μέγεθος σωματιδίων $\geq 10\mu\text{m}$ (μετά το λογαριθμικό μετασχηματισμό) .....	107
Πίνακας 22: Σχέδιο HACCP διορθωτικών ενεργειών, αρμοδιοτήτων και αρχείων παρακολούθησης.....	110



## Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1: Διάγραμμα Ροής της παραγωγικής διεργασίας των στερίων κυτταροτοξικών προϊόντων.....	32
Σχήμα 2. Παρουσίαση αριθμού κρίσιμων σημείων ελέγχου στα στάδια επεξεργασίας της παραγωγικής διεργασίας των στερίων κυτταροτοξικών προϊόντων.....	68
Σχήμα 3: Έλεγχος κανονικότητας δεδομένων χημικής ανάλυσης Assay Λυόφιλου Στείρου Κυτταροτοξικού Προϊόντος.....	84
Σχήμα 4: Υπολογισμός ορίων συναγερμού σε χημική ανάλυση Assay με τη βοήθεια διαγράμματος ελέγχου μεταβλητών.....	84
Σχήμα 5. Δενδρόγραμμα επιλογής κατάλληλου-αξιόπιστου στατιστικού μοντέλου για το καθορισμό ορίων σε μικροβιολογικούς και φυσικούς ελέγχους. ....	87
Σχήμα 6: Έλεγχος κανονικότητας δεδομένων μικροβιολογικού ελέγχου αέρα χώρου καθαρότητας Γ. ....	95
Σχήμα 7: Έλεγχος κανονικότητας δεδομένων σωματιδιακού ελέγχου αέρα καθαρότητας χώρου Α (μέγεθος σωματιδίων $\geq 0.5\mu\text{m}$ ).. ....	98
Σχήμα 8: Έλεγχος κανονικότητας δεδομένων σωματιδιακού ελέγχου αέρα καθαρότητας χώρου Α (μέγεθος σωματιδίων $\geq 0.5\mu\text{m}$ ) μετά το μετασχηματισμό αυτών σε τετραγωνικές ρίζες.....	99
Σχήμα 9: Έλεγχος κανονικότητας δεδομένων σωματιδιακού ελέγχου αέρα καθαρότητας χώρου Β (μέγεθος σωματιδίων $\geq 0.5\mu\text{m}$ ).. ....	103
Σχήμα 10: Έλεγχος κανονικότητας δεδομένων σωματιδιακού ελέγχου αέρα καθαρότητας χώρου Β (Μετά το λογαριθμικό μετασχηματισμό) (μέγεθος σωματιδίων $\geq 0.5\mu\text{m}$ )... ..	103
Σχήμα 11: Έλεγχος κανονικότητας δεδομένων σωματιδιακού ελέγχου σε Τελικό Περιέκτη για μέγεθος σωματιδίων $\geq 10\mu\text{m}$ .....	108
Σχήμα 12: Έλεγχος κανονικότητας δεδομένων σωματιδιακού ελέγχου σε Τελικό Περιέκτη για μέγεθος σωματιδίων $\geq 10\mu\text{m}$ (Μετά το λογαριθμικό μετασχηματισμό) .....	108



## Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

MAB: Μακροβιολογικός Κίνδυνος  
MIB: Μικροβιολογικός Κίνδυνος  
Χ: Χημικός Κίνδυνος  
Φ: Φυσικός Κίνδυνος  
ΠΠ: Προαπαιτούμενα Προγράμματα  
ΛΠΠ: Λειτουργικά Προαπαιτούμενα Προγράμματα  
CCP: Κρίσιμο Σημείο Ελέγχου  
E.P: European Pharmacopoeia  
USP: United Stated Pharmacopoeia  
TAMC: Total Aerobic Microbial Count  
TYMC: Total Yeast Mould Count  
WHO: World Health Organization  
FMEA: Μελέτη Αστοχίας  
ISO: International Organization for Standardization  
HEPA: High Efficiency Particulate Air  
RABS: Restricted-Access Barrier System  
API: Active Pharmaceutical Ingredient  
W.F.I: Water For Injection  
LAF: Laminar Air Flow  
HVAC: Heating Ventilation and Air Conditioning  
LT: Less Than  
NMT: No More Than  
IU: International Unit  
EU: European Unit  
CFU: Colony Forming Unit  
TOC: Total Organic Carbon  
TDI: Total Daily Intake  
UCL: Upper Control Limit  
LCL: Lower Control Limit



## 1. Εισαγωγή στην Εργασία

### 1.1 Εισαγωγή

Ο κλάδος της βιομηχανίας φαρμάκων αποτελεί ζωτικό παράγοντα της οικονομίας των κρατών, λόγω των αυξανόμενων δαπανών για την έρευνα, τη παραγωγή και τη διάθεση φαρμακευτικών σκευασμάτων και της σημαντικής απασχόλησης εργατικού δυναμικού (Αρβανιτογιάννης, Σάνδρου & Κούρτης, 2001). Ως εκ τούτου, η ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων προστατεύει τα συμφέροντα των παραγωγών και όσων σχετίζονται με την επεξεργασία και διάθεση των φαρμάκων, πέρα από τον πρωταρχικό και αδιαπραγμάτευτο σκοπό της που συνίσταται στην προστασία της υγείας των ασθενών (Αρβανιτογιάννης κ.συν, 2001). Από όλες τις κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων, η διασφάλιση της ποιότητας εκείνων των στερίων ή παραεντερικών κυτταροτοξικών αποτελεί μεγάλη πρόκληση για τη σύγχρονη φαρμακευτική βιομηχανία. Η λέξη παρεντερική προέρχεται από το ελληνικό «παρά» (πέρα) και «εντερικό» (έντερο) γιατί παρακάμπτει το πεπτικό σύστημα. Αυτή η διαδρομή είναι τόσο αποτελεσματική που απαιτεί ένα επίπεδο καθαριότητας (στεριρότητας) που πλησιάζει το απόλυτο (Williams, 2004). Ένας και μόνο βιώσιμος μικροοργανισμός, που εισάγεται μέσω της ενέσιμης οδού απευθείας στους ιστούς του σώματος, στα αιμοφόρα αγγεία ή στα διαμερίσματα του σώματος αποφεύγει όλους εκτός από τον τελικό μηχανισμό άμυνας και έτσι το φάρμακο που έχει σχεδιαστεί για να εξασφαλίσει τη ζωή μπορεί να επιφέρει μόλυνση, με αποτελέσματα πυρετό, σοκ, ή ακόμα και θάνατο (Williams, 2004). Τα κυτταροτοξικά φάρμακα περιλαμβάνουν οποιοδήποτε φάρμακο που αναστέλλει, ή εμποδίζει τη λειτουργία των κυττάρων. Χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου και άλλων ιατρικών καταστάσεων όπως η αρθρίτιδα ή οι αυτοάνοσες διαταραχές. Είναι δυνατόν να προκαλέσουν τοξικές παρενέργειες στους ασθενείς που λαμβάνουν τη θεραπεία και δυσμενείς επιπτώσεις στους εργαζόμενους που εκτίθενται σε αυτά.

Η ασφαλής παραγωγή στερίων κυτταροτοξικών προϊόντων επιτυγχάνεται υλοποιώντας τη μεθοδολογία διαχείρισης κινδύνου ποιότητας η οποία επιτρέπει την καλύτερη προστασία των διεργασιών και των προϊόντων, και σε ορισμένες περιπτώσεις του προσωπικού, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει στην κάλυψη των προσδοκιών των ρυθμιστικών αρχών καθώς και στην κάλυψη των απαιτήσεων κόστους ή στην αναζήτηση αποτελεσματικότητας της διαδικασίας (Saurabh, Roop & Aruna, 2009). Ένα από τα σημαντικότερα εργαλεία διαχείρισης





κινδύνου ποιότητας αποτελεί η ανάλυση επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP).

## 1.2 Αντικείμενο της εργασίας

Παραδοσιακά, το σύστημα HACCP έχει θεωρηθεί ότι είναι ένα σύστημα διαχείρισης της ασφάλειας των τροφίμων και ποτών. Στη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία θα επιχειρηθεί η εφαρμογή του συστήματος HACCP ως εργαλείο διαχείρισης κινδύνων ποιότητας στη φαρμακευτική βιομηχανία παραγωγής στείρων κυτταροτοξικών προϊόντων λόγω των πληθώρα προτερημάτων-πλεονεκτημάτων που παρουσιάζει: πρόληψη, διεθνής αναγνώριση, μείωση-εξάλειψη της πιθανότητας διάθεσης μη ασφαλών και αποδεκτών φαρμακευτικών προϊόντων, παραπόνων πελατών, σπατάλης και ζημιάς στη φήμη της εταιρίας. Το σύστημα HACCP δεν αποτελεί επαρκώς διαδεδομένο εργαλείο διαχείρισης κινδύνων ποιότητας (κυρίως εφαρμόζεται η μελέτη αστοχίας-FMEA) στη βιομηχανία παραγωγής τόσο των στείρων κυτταροτοξικών όσο και των υπολοίπων κατηγοριών φαρμακευτικών προϊόντων στον Ελλαδικό χώρο.

## 1.3 Δομή της εργασίας

Η εργασία είναι χωρισμένη σε 7 κεφάλαια. Το 1<sup>ο</sup> Κεφάλαιο περιλαμβάνει το αντικείμενο και τη δομή αυτής, ενώ το δεύτερο κεφάλαιο είναι αφιερωμένο στη ανασκόπηση της οικείας βιβλιογραφίας, ιδίως σε σχέση με την έννοια του HACCP, τη παρουσίαση των επτά αρχών του, τη σύνδεση του HACCP με το ISO 22000 και την αναφορά του HACCP από διεθνείς φορείς-οργανισμούς που σχετίζονται με τη παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων (European Medicine Agency, World Health Organization).

Στο 3<sup>ο</sup> κεφάλαιο πραγματοποιείται η λεπτομερής ανασκόπηση των βιολογικών, χημικών και φυσικών κινδύνων που συναντώνται στη βιομηχανία παραγωγής στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Το 4<sup>ο</sup> κεφάλαιο είναι αφιερωμένο στην παρουσίαση των προαπαιτούμενων προγραμμάτων που θα πρέπει να εφαρμόζει η βιομηχανία παραγωγής στείρων κυτταροτοξικών προϊόντων. Τα συγκεκριμένα προγράμματα περιλαμβάνουν ορθές πρακτικές υγιεινής και ορθές παρασκευαστικές πρακτικές οι οποίες διασφαλίζουν την ασφάλεια των ασθενών και των εργαζομένων καθώς και της προστασία του περιβάλλοντος.

Για το σχεδιασμό του συστήματος HACCP εκτελούνται αρχικά πέντε προκαταρκτικά βήματα: σύσταση πολυεπιστημονικής ομάδας HACCP, περιγραφή των στείρων κυτταροτοξικών



φαρμακευτικών προϊόντων και της παραγωγικής τους διαδικασίας, προσδιορισμός της προβλεπόμενης χρήσης, κατάρτιση διαγράμματος ροής της παραγωγικής διαδικασίας και επιτόπια επίβλεψη του διαγράμματος ροής, τα οποία αναφέρονται λεπτομερώς στο κεφάλαιο 5 και έχουν ως στόχο τη συλλογή βασικών πληροφοριών που μπορούν να βοηθήσουν στην εκτέλεση των θεμελιωδών αρχών του HACCP.

Στο κεφάλαιο 6 επιχειρείται η ανάλυση των κινδύνων καθώς και ο εντοπισμός/καθορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου μέσω της ημιποσοτικής διαδικασίας αξιολόγησης επικινδυνότητας. Ακολουθεί ο καθορισμός των ορίων στα κρίσιμα σημεία ελέγχου μέσα από τις επίσημες μονογραφίες διεθνών οργανισμών και τα πειραματικά δεδομένα προμηθευτών, κατασκευαστών εξοπλισμού και Ελληνικής Φαρμακοβιομηχανίας που δραστηριοποιούνται στη παραγωγή στείρων φαρμακευτικών προϊόντων. Επίσης πραγματοποιείται στατιστική επεξεργασία ιστορικών δεδομένων τα οποία αντλήθηκαν από τη συγκεκριμένη Ελληνική Φαρμακοβιομηχανία, χρησιμοποιώντας το κατάλληλο στατιστικό μοντέλο ώστε να γίνει ορθός καθορισμός των ορίων συναγερμού. Τέλος, το κεφάλαιο 6 ολοκληρώνεται με τη κατάρτιση του σχεδίου HACCP όπου ενσωματώνονται οι διορθωτικές ενέργειες, οι υπεύθυνοι των ελέγχων και τα αρχεία παρακολούθησης.

Στο κεφάλαιο 7 όπου είναι και το τελευταίο κεφάλαιο της διπλωματικής εργασίας παρουσιάζονται τα συμπεράσματα αυτής καθώς και η ύπαρξη προτάσεων για περαιτέρω έρευνα.



## **2. Βιβλιογραφική Ανασκόπηση**

### **2.1 Ορισμός HACCP**

Το HACCP είναι μια συστηματική, προστατευτική και προληπτική μέθοδος για τη διασφάλιση της ποιότητας, της αξιοπιστίας και της ασφάλειας των προϊόντων. Είναι μια δομημένη προσέγγιση που εφαρμόζει τεχνικές και επιστημονικές αρχές για την ανάλυση, αξιολόγηση, πρόληψη και έλεγχο των δυσμενών συνεπειών των κινδύνων λόγω του σχεδιασμού, της ανάπτυξης, της παραγωγής και της χρήσης προϊόντων. Συγκεκριμένα αναγνωρίζονται και καταγράφονται βιολογικοί, χημικοί και φυσικοί κίνδυνοι ώστε να αξιολογηθούν και να προληφθούν μιας και είναι πιθανόν να προκαλέσουν ασθένεια ή τραυματισμό σε περίπτωση μη ελέγχου αυτών (WHO Annex.7, 2003). Απαραίτητες προϋποθέσεις για την εφαρμογή του HACCP αποτελούν η δέσμευση της διοίκησης της επιχείρησης και ο συνδυασμός της με γενικές αρχές υγιεινής όπως περιγράφονται ικανοποιητικά στις απαιτήσεις Ορθής Βιομηχανικής Πρακτικής (Αρβανιτογιάννης κ.συν, 2001).

### **2.2 Οι 7 αρχές του HACCP**

Ο πρωταρχικός σκοπός κάθε προγράμματος HACCP είναι να παρεμποδίζει την εκδήλωση πιθανών προβλημάτων, ώστε να εξασφαλίζεται η ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων από τη παραγωγή μέχρι τη διάθεση στον ασθενή (Αρβανιτογιάννης κ.συν, 2001). Για την επίτευξη αυτού του στόχου έχουν υιοθετηθεί επτά βασικές αρχές για την ανάπτυξη των συστημάτων HACCP, οι οποίες είναι αναγνωρισμένες σε παγκόσμια κλίμακα από κυβερνητικούς φορείς και βιομηχανικές μονάδες (Αρβανιτογιάννης κ.συν, 2001). Ακολουθεί η παρουσίαση τους (Chaudhary, 2021):

- 1<sup>η</sup> Αρχή: Διεξαγωγή Ανάλυσης Επικινδυνότητας. Περιλαμβάνει τη πραγματοποίηση λεπτομερούς ανάλυσης επικινδυνότητας για το καθορισμό των δυνητικών κινδύνων στο προϊόν.
- 2<sup>η</sup> Αρχή: Καθορισμός Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου. Τα κρίσιμα σημεία ελέγχου αναγνωρίζονται σε όλα τα στάδια της παραγωγικής διεργασίας.
- 3<sup>η</sup> Αρχή: Καθορισμός Κρίσιμων Ορίων. Κρίσιμα όρια πρέπει να οριστούν για τη πλήρη περιγραφή κάθε κρίσιμου σημείου ελέγχου.



- 4<sup>η</sup> Αρχή: Καθορισμός Διαδικασιών Ελέγχου των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου και των Κρίσιμων Ορίων. Περιλαμβάνει τη δημιουργία ενός συστήματος επιτήρησης για την παρακολούθηση κάθε Κρίσιμου Σημείου Ελέγχου σε σχέση με το Κρίσιμο Όριο του.
- 5<sup>η</sup> Αρχή: Καθορισμός Διορθωτικών Ενεργειών. Στο σύστημα HACCP, για όλα τα καθορισμένα Κρίσιμα Σημεία Ελέγχου πρέπει να αναπτυχθούν τα αντίστοιχα διορθωτικά μέτρα.
- 6<sup>η</sup> Αρχή: Καθορισμός Διαδικασιών Επαλήθευσης. Για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματική λειτουργία του συστήματος HACCP, πρέπει να πραγματοποιηθεί επαλήθευση του.
- 7<sup>η</sup> Αρχή: Καθορισμός Διαδικασιών Καταγραφής και Αρχαιοθέτησης του Συστήματος. Περιλαμβάνει τη διατήρηση αρχείων ελέγχου CCP και αρχείων μετριάσμου πιθανών κινδύνων.

### 2.3. HACCP και ISO 22000

Το πρότυπο ISO 22000 (2018) συνδυάζει τη συστημική προσέγγιση των προτύπων για συστήματα διαχείρισης του διεθνούς οργανισμού τυποποίησης, με τη μεθοδολογία ανάλυσης κινδύνου και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) και στοιχεία ορθής βιομηχανικής πρακτικής σε ένα ολοκληρωμένο σύστημα διαχείρισης. Η προσέγγιση HACCP αποτελεί βασικό εγγενές στοιχείο του ISO 22000 και η αποτελεσματικότητα του συστήματος HACCP στην αναγνώριση των κινδύνων, την αξιολόγηση και τον έλεγχο αυτών επηρεάζει την εφαρμογή αυτού (ISO). Παρότι η εφαρμογή του HACCP είναι υποχρεωτική για τους οργανισμούς τροφίμων, η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις του ISO 22000 (2018) είναι προαιρετική, ενώ η δυνατότητα επιθεώρησης και πιστοποίησης του από διαπιστευμένο φορέα πιστοποίησης παρέχει επίσης της εύλογη εμπιστοσύνη τόσο στον οργανισμό, όσο και στους πελάτες του ότι η συμμόρφωση με τις αρχές HACCP έχει αξιολογηθεί από έναν ανεξάρτητο εξωτερικό φορέα. Η πιστοποίηση του συστήματος ασφάλειας τροφίμων κατά ISO 22000 (2018) εξυπηρετεί επίσης την ικανοποίηση των απαιτήσεων των πελατών, την υποστήριξη του μάρκετινγκ με επιχειρήματα, και τη διασφάλιση της πλήρους συμμετοχής της αλυσίδας εφοδιασμού στην ασφάλεια των τροφίμων (Μπάρμπας, 2021).



## **2.4. Υιοθέτηση του HACCP από τη φαρμακοβιομηχανία**

Κατά τη διάρκεια των δεκαετιών του 1990 και του 2000, η χρήση του HACCP άρχισε να εφαρμόζεται, από τη βιομηχανία τροφίμων, σε τμήματα των τομέων της φαρμακευτικής και της υγειονομικής περίθαλψης, με παρόμοιο τρόπο με τη μελέτη αστοχίας (FMEA) με στόχο την ενσωμάτωση της ποιότητας στη φαρμακευτική παραγωγή. Ένα πρόγραμμα HACCP μετατοπίζει το επίκεντρο των ελέγχων προς την παρακολούθηση των μέτρων προληπτικού ελέγχου κατά τη διαδικασία. Πλήρης αναφορά και περιγραφή του συστήματος HACCP για τη φαρμακευτική βιομηχανία συναντάται σε επίσημες οδηγίες που έχουν θεσπιστεί από τους διεθνείς φορείς-οργανισμούς, την Ευρωπαϊκή Επιτροπή της Ευρωπαϊκής Ένωσης και το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας αντίστοιχα.



### 3. Ανασκόπηση Κινδύνων

Οι κίνδυνοι ασφάλειας στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών σκευασμάτων που πιθανώς αναμένονται να εμφανιστούν σε σχέση με το στάδιο της διαδικασίας και τις συνθήκες των εγκαταστάσεων πρέπει να εντοπίζονται και να καταγράφονται. Οι συγκεκριμένοι κίνδυνοι που μπορεί να προκαλέσουν δυσμενείς επιπτώσεις τόσο στην υγεία των εργαζόμενων όσο και των ασθενών διακρίνονται σε βιολογικούς, χημικούς και φυσικούς (ISO 22000, 2018).

#### 3.1. Βιολογικοί Κίνδυνοι

Οι βιολογικοί κίνδυνοι ταξινομούνται σε μακροβιολογικούς και μικροβιολογικούς. Στους μακροβιολογικούς ανήκουν τα έντομα και τα τρωκτικά ή παρουσία των οποίων δεν αποτελεί άμεσο κίνδυνο για τον ασθενή ή τον εργαζόμενο άλλα έμμεσο, μιας και συμβάλουν στην μεταφορά των μικροοργανισμών (Αρβανιτογιάννης κ.συν, 2001). Οι μικροβιολογικοί περιλαμβάνουν τους μικροοργανισμούς (βακτήρια και μύκητες) και τις βακτηριακές ενδοτοξίνες. Τα στείρα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά σκευάσματα δεν περιέχουν μικροοργανισμούς και υψηλά επίπεδα βακτηριακών ενδοτοξινών γεγονός που εγγυάται την ασφάλεια του ασθενούς, καθώς η συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων εγχέεται μέσω του δέρματος ή της βλεννογόνου μεμβράνης στο βιολογικό σύστημα, παρακάμπτοντας τους φυσικούς αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού.

Οι μικροοργανισμοί έχουν έναν κύκλο ανάπτυξης πέντε φάσεων: φάση καθυστέρησης (περίοδος προσαρμογής), λογαριθμικές φάσεις ανάπτυξης (πολλαπλασιασμός βακτηρίων), φάση στατικής ανάπτυξης (επιβράδυνση της ανάπτυξης), φάση επιταχυνόμενου θανάτου (ταχύς θάνατος βακτηριακών κυττάρων) και φάση μειωμένου θανάτου (επιβράδυνση) (Arvanitoyannis, 2009). Ωστόσο, σημαντικό ποσοστό μικροοργανισμών στο περιβάλλον δεν ακολουθούν το παραπάνω κύκλο ανάπτυξης επειδή σπάνια συναντούν τις βέλτιστες συνθήκες ανάπτυξης (Clontz, 2009). Οι περισσότεροι μικροοργανισμοί στο περιβάλλον της φαρμακευτικής βιομηχανίας ζουν κάτω από συνθήκες στρες και σε κοινότητες (biofilm) που τα βοηθούν να προσαρμοστούν στο περιβάλλον τους και να επιβιώσουν από το περιβαλλοντικό στρες (Clontz, 2009). Απαιτούνται οι ακόλουθες 6 συνθήκες για την ανάπτυξή τους (Arvanitoyannis, 2009), (Clontz, 2009).



- τα θρεπτικά συστατικά. Τα κύτταρα χρειάζονται τον άνθρακα ως κύριο θρεπτικό συστατικό.
- το pH.
- το διαθέσιμο οξυγόνο. Με βάση την ανάγκη τους σε οξυγόνο οι μικροοργανισμοί διακρίνονται σε: αερόβιοι (οργανισμοί που χρειάζονται το οξυγόνο για την ανάπτυξή τους), αυστηρώς αναερόβιοι (οργανισμοί που αναπτύσσονται σε απουσία οξυγόνου) και προαιρετικά αναερόβιοι (οι συγκεκριμένοι οργανισμοί είναι ικανοί να αναπτυχθούν και σε παρουσία οξυγόνου).
- η θερμοκρασία. Οι μικροοργανισμοί ανάλογα με τη θερμοκρασία στην οποία αναπτύσσονται διακρίνονται σε ψυχρόφιλους ( $0^{\circ}\text{C}$ - $<20^{\circ}\text{C}$ ), σε μεσόφιλους ( $20^{\circ}\text{C}$ - $45^{\circ}\text{C}$ ), σε θεرمόφιλους ( $45^{\circ}\text{C}$ - $80^{\circ}\text{C}$ ) και σε υπερθερμόφιλους (πάνω από  $80^{\circ}\text{C}$ ).
- Το νερό και η αρκετή υγρασία [τα βακτήρια πολλαπλασιάζονται σε ενεργότητα νερού μεγαλύτερη από 0.85 ( $a_w > 0.85$ ) ενώ αντίστοιχα οι ζύμες και οι μύκητες σε ενεργότητα νερού μεγαλύτερη από 0.60 ( $a_w > 0.60$ )].

### 3.1.1. Βακτηριακοί Κίνδυνοι

Τα βακτήρια είναι μικρού μεγέθους μονοκύτταροι μικροοργανισμοί με ραβδοειδές, σφαιρικό ή σπειροειδές σχήμα. Ανάλογα με τη σύσταση του κυτταρικού τους τοιχώματος διακρίνονται σε Gram (-) και σε Gram (+), των οποίων η μελέτη-αξιολόγηση ακολουθεί παρακάτω.

- Gram (+) κόκκοι

Τα γένη των Staphylococcus, Micrococcus και Streptococcus τα οποία διανέμονται ευρέως στο περιβάλλον και συναντώνται κυρίως στο ανθρώπινο δέρμα και σώμα αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο ποσοστό μικροοργανισμών που απομονώνονται στη φαρμακευτική βιομηχανία παραγωγής στερίων κυτταροτοξικών προϊόντων. Οι συγκεκριμένοι μικροοργανισμοί είναι μη κινητοί, αερόβιοι ή προαιρετικά αναερόβιοι και έχουν σφαιρικά κύτταρα διαμέτρου 0.5-3.0μm. Ο Staphylococcus aureus θεωρείται παθογόνος-ανεπιθύμητος μικροοργανισμός μιας και είναι αρκετά ανθεκτικός, μπορεί να επιβιώσει για παρατεταμένες περιόδους σε ξηρή κατάσταση, παράγει εντεροτοξίνες και προκαλεί ένα ευρύ φάσμα λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένου της τοξικής δερματικής νεκρόλυσης, της πνευμονίας, της μηνιγγίτιδας και του συνδρόμου τοξικού σοκ (Clontz, 2009).



- Gram (+) ράβδοι

Το γένος *Bacillus* από τους Gram (+) ράβδους μικροοργανισμούς μπορεί να κριθεί ανεπιθύμητο σε κάποια στάδια της παραγωγικής διαδικασίας των στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών σκευασμάτων. Πρόκειται για κινητά βακτήρια, τα οποία διανέμονται ευρέως στο περιβάλλον (έδαφος, αέρας) αναπτύσσονται σε αερόβιες ή προαιρετικά αναερόβιες συνθήκες, τα κύτταρά τους έχουν διάμετρο που κυμαίνεται από 0.5-10μm, σχηματίζουν ενδοσπόρια και είναι ανθεκτικά στις περισσότερες δυσμενείς περιβαλλοντικές συνθήκες συμπεριλαμβανομένης της αποξήρανσής (Clontz, 2009).

- Gram (-) ράβδοι.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των Gram (-) ράβδων οι οποίοι ανήκουν στην ομάδα των πρωτεοβακτηρίων κρίνονται παθογόνα-ανεπιθύμητα βακτήρια σε όλα τα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας των στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Η Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία κατατάσσει τους ακόλουθους Gram (-) ράβδους ως παθογενείς-ανεπιθύμητους: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp και Gram (-) bile-tolerant bacteria (βακτήρια που ανήκουν στις οικογένειες *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonads* and *Aeromonas*). Τα Gram (-) βακτήρια των οποίων η διάμετρος των κυττάρων τους μπορεί να είναι ιδιαίτερα μικρή (0.2μm) διακρίνονται σε κινητά ή μη κινητά, συναντώνται ευρέως στο περιβάλλον (έδαφος, νερό), αναπτύσσονται σε αερόβιες και προαιρετικά ή αυστηρώς αναερόβιες συνθήκες και είναι υπεύθυνα για την παραγωγή των βακτηριακών ενδοτοξινών (Clontz, 2009).

Οι βακτηριακές ενδοτοξίνες αποτελούν το μεγαλύτερο κίνδυνο από τις τοξίνες που μπορούν να μολύνουν τα στείρα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά σκευάσματα και γενικότερα για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ενδοφλέβια και ενδομυϊκά στο ανθρώπινο σώμα. Η βακτηριακή ενδοτοξίνη είναι λιποπολυσακχαρίτης που συναντάται στο κυτταρικό τοίχωμα της συγκεκριμένης κατηγορίας βακτηρίων η οποία όταν εκχέεται σε μεγάλες ποσότητες στο αίμα είναι δυνατόν να προκαλέσει πυρετό, διάρροια και πιθανό ενδοτοξικό σοκ που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο πριν καν να διαγνωστεί η αιτία. Αν και τα Gram (-) βακτήρια παράγουν συνεχώς βακτηριακές ενδοτοξίνες στο περιβάλλον, το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών απελευθερώνονται όταν ο συγκεκριμένος τύπος βακτηριακών κυττάρων πεθαίνουν ή λύονται.





### 3.1.2 Κίνδυνοι από μύκητες

Οι μύκητες διακρίνονται στις ζύμες οι οποίες είναι μονοκύτταροι οργανισμοί και στις μούχλες (molds στην Αγγλική ορολογία) οι οποίες αποτελούν τους νηματοειδείς μύκητες. Συναντώνται στο έδαφος, στο ανθρώπινο σώμα και προτιμούν να αναπτύσσονται σε περιβάλλοντα απουσίας φωτός και παρουσίας υγρασίας (πάνω από 70%). Το γένος *Candida* και ιδιαίτερα το στέλεχος *Candida albicans* θεωρούνται παθογενείς-ανεπιθύμητοι από τους μονοκύτταρους μύκητες. Η ύπαρξη των νηματοειδών μυκήτων (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Trichosporum*, *Trychphyton*, *Microspora*) σε ορισμένα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας των στερίων κυτταροτοξικών προϊόντων προκαλεί μεγάλη ανησυχία μιας και οι συγκεκριμένοι μύκητες εξαπλώνονται πολύ γρήγορα μέσω της παραγωγής σπορίων τα οποία μεταφέρονται εύκολα με τη βοήθεια του αέρα και υλικών από το ένα σημείο στο άλλο. Σε αντίθεση με τα σπόρια που παράγουν τα βακτήρια, τα σπόρια των μυκήτων αποτελούν μέρος του φυσιολογικού κύκλου ζωής τους και επομένως είναι λιγότερο ανθεκτικά στις χημικές ουσίες και στις δυσμενείς περιβαλλοντικές συνθήκες (Clontz, 2009).

### 3.2. Χημικοί Κίνδυνοι

Η μόλυνση των στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών σκευασμάτων με χημικές ενώσεις μπορεί να πραγματοποιηθεί σε οποιοδήποτε στάδιο της παραγωγικής τους διαδικασίας και μπορεί να οφείλεται είτε σε φυσικά απαντώμενες (χημικές ενώσεις μικροβιακής, ζωικής και φυτικής προέλευσης) είτε σε πρόσθετες χημικές ενώσεις. Ακολουθούν οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες χημικές ενώσεις.

- Προσμίξεις (Impurities).

Διακρίνονται σε οργανικές, ανόργανες και σε υπολειμματικούς διαλύτες (residual solvents) (ICH Guidance Q 6 A, 2000).

Οι οργανικές προσμίξεις περιλαμβάνουν τις γνωστές και άγνωστες προσμίξεις που είναι δυνατόν να προκύψουν από την αποδόμηση των χημικών ενώσεων στα στάδια της σύνθεσης και της αποθήκευσης τους καθώς και τις προσμίξεις που προέρχονται από τα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας των φαρμακευτικών προϊόντων (υπολείμματα καθαριστικών/απολυμαντικών, υπολείμματα χημικών ουσιών από διασταυρούμενη επιμόλυνση) (ICH Guidance Q 6 A, 2000) (ICH Q 3 A (R2), 2006).



Οι ανόργανες προσμίξεις οι οποίες περιλαμβάνουν τα βαρέα μέταλλα Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Li, Sb, Cu είτε προστίθενται σκόπιμα στη σύνθεση των χημικών ενώσεων είτε προέρχονται από τη παραγωγική διαδικασία των φαρμακευτικών σκευασμάτων όπως είναι το νερό, τα έκδοχα, ο παραγωγικός εξοπλισμός και τα υλικά συσκευασίας. Τα βαρέα μέταλλα μπορεί να προκαλέσουν ανωμαλίες στο κεντρικό νευρικό σύστημα, διαταραχές στις αισθήσεις, κωλικούς, εγκεφαλοπάθειες, αναιμίες και καρκινογενέσεις (ICH Q3D (R2), 2022).

Ως υπολειμματικοί διαλύτες ορίζονται οι οργανικές πτητικές χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ή παράγονται είτε κατά τη παρασκευή των φαρμακευτικών χημικών ουσιών είτε κατά τη παρασκευή των φαρμακευτικών προϊόντων. Στο Πίνακα 1 παρουσιάζονται οι υπολειμματικοί διαλύτες οι οποίοι μπορεί να είναι ιδιαίτερα τοξικοί και υπεύθυνοι για τη πρόκληση καρκινογενέσεων (ICH Q3C (R9), 2022).

Benzene	2-Ethoxyethanol	Acetic acid	Pentane
Carbon tetrachloride	Ethyleneglycol	Acetone	Xylene
1,2-Dichloroethane	Formamide	Anisole	Ethyl formate
1,1-Dichloroethene	Hexane	1-Butanol	1-Pentanol
1,1,1-Trichloroethane	Methanol	2-Butanol	1-Propanol
Acetonitrile	2-Methoxyethanol	Butyl acetate	Formic acid
Chlorobenzene	Methylbutyl ketone	tert-Butylmethyl ether	Propyl acetate
Chloroform	Methylcyclohexane	Heptane	2-Propanol
Cumene	Methylisobutylketone	Isobutyl acetate	Triethylamine
Cyclohexane	N-Methylpyrrolidone	Isopropyl acetate	
Cyclopentyl methyl ether	Nitromethane	Methyl acetate	
1,2-Dichloroethene	Pyridine	3-Methyl-1-butanol	
Dichloromethane	Sulfolane	Methylethyl ketone	
1,2-Dimethoxyethane	Tertiary-butyl alcohol	2-Methyl-1-propanol	
N,N-Dimethylacetamide	Tetrahydrofuran	Dimethyl sulfoxide	
N,N-Dimethylformamide	Tetralin	Ethanol	
1,4-Dioxane	Toluene	Ethyl acetate	
2-Methyltetrahydrofuran	1,1,2-Trichloroethene	Ethyl ether	

**Πίνακας 1: Παρουσίαση Υπολειμματικών Διαλυτών**

- Προσμίξεις Νιτροζαμινών

Οι νιτροζαμίνες δεν αναμένεται να σχηματιστούν κατά την κατασκευή της συντριπτικής πλειοψηφίας των φαρμακευτικών χημικών ενέσεων εκτός της κατηγορίας των σαρτάνων με δακτύλιο τετραζόλης. Ωστόσο, οι συγκεκριμένες προσμίξεις μπορούν να σχηματιστούν κατά την παραγωγή υπό ορισμένες συνθήκες και όταν χρησιμοποιούνται ειδικοί διαλύτες, αντιδραστήρια και άλλες χημικές ουσίες. Συναντώνται στο νερό, στα τρόφιμα, στο πόσιμο



νερό, στα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα και είναι υπεύθυνες για τη πρόκληση καρκινογένεσεων και μεταλλάξεων (EMA, 2020).

- Εκχυλίσιμες και εκπλύόμενες χημικές ενώσεις (Extractables/Leachables Chemical Compounds) (ICH Guidance Q 6 A, 2000).

Προέρχονται από πλαστικά ή ελαστομερή υλικά τα οποία έρχονται σε άμεση επαφή με το φαρμακευτικό προϊόν κατά τη παραγωγική διαδικασία υπό κανονικές ή μη συνθήκες.

- Κυτταροτοξικές δραστικές χημικές ενώσεις.

Η υψηλή περιεκτικότητα των κυτταροτοξικών δραστικών χημικών ενέσεων μπορεί να προκαλέσει δυσμενείς επιπτώσεις τόσο στην υγεία των ασθενών (ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς) όσο και στην υγεία των εργαζόμενων.

### **3.3 Φυσικοί Κίνδυνοι**

Οι φυσικοί κίνδυνοι μπορούν να εισαχθούν στα στείρα κυτταροτοξικά προϊόντα σε οποιοδήποτε στάδιο της παραγωγικής τους διαδικασίας. Οι πιθανές πηγές προέλευσης τους είναι οι πρώτες ύλες, τα υλικά συσκευασίας, ο εξοπλισμός, οι κτιριακές εγκαταστάσεις και οι εργαζόμενοι (Αρβανιτογιάννης κ.συν, 2001). Ακολουθούν οι πιο σημαντικοί: σωματίδια, γυαλί, μέταλλα, πλαστικά, ξύλο, χαρτί, σκόνη, ίνες-ινίδια.



## 4. Προαπαιτούμενα προγράμματα στη βιομηχανία παραγωγής στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Τα προαπαιτούμενα προγράμματα περιλαμβάνουν ορθές πρακτικές χειρισμού που εφαρμόζονται κατά τη παραγωγική διαδικασία των στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων μέσω των οποίων προωθείται η ασφάλεια των ασθενών, των εργαζόμενων και η προστασία του περιβάλλοντος (Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2016C 278/01, 2016). Οι συγκεκριμένες πρακτικές εστιάζονται στις υποδομές (κτίριο, εξοπλισμός), στα υποστηρικτικά συστήματα, στο προσωπικό, στη διαχείριση των πρώτων υλών, υλικών συσκευασίας, τελικών προϊόντων, αποβλήτων και μικροοργανισμών, στο καθαρισμό και στην απολύμανση. Ακολουθεί η παρουσίαση των προαπαιτούμενων προγραμμάτων για κάθε μια από τις άνωθεν.

### 4.1 Υποδομές (κτίριο, εξοπλισμός)

- Στη παρασκευή των στείρων κυτταροτοξικών προϊόντων διακρίνονται τέσσερις βαθμίδες καθαρότητας χώρων (EMA Annex 1, 2022).
  - Class A: Στη συγκεκριμένη βαθμίδα καθαρότητας εκτελούνται εργασίες υψηλού κινδύνου: Άσηπτη πλήρωση προϊόντος, μεταφορά των ανοιχτών ή μερικώς πωματισμένων φιαλιδίων, άσηπτη συναρμολόγηση εξοπλισμού πλήρωσης, φόρτωση λυοφιλοποιητή, τοποθέτηση και μεταφορά των αποστειρωμένων πρωτογενών υλικών συσκευασίας στη γραμμή άσηπτης πλήρωσης όταν αυτά δεν είναι τυλιγμένα. Για την ελαχιστοποίηση των άμεσων ανθρώπινων κρίσιμων παρεμβάσεων όπου έχει εφαρμογή πρέπει να υιοθετούνται εξοπλισμοί RABS ή Isolators καθώς και συστήματα ρομποτικής και αυτοματισμού διεργασιών (π.χ. τούνελ ξηρής θερμότητας, αυτοματοποιημένη φόρτωση λυοφιλοποιητών, επί τόπου αποστείρωση).
  - Class B: Η συγκεκριμένη βαθμίδα αποτελεί το περιβάλλοντα χώρο της βαθμίδας A, στην οποία πραγματοποιείται η μεταφορά ή η αναμονή του εξοπλισμού, των εξαρτημάτων και των βοηθητικών ειδών για εισαγωγή στη βαθμίδα A.
  - Class C: Στη συγκεκριμένη βαθμίδα πραγματοποιείται η προετοιμασία των διαλυμάτων προς διήθηση, συμπεριλαμβανομένης της δειγματοληψίας και της ζύγισης.
  - Class D: Στη συγκεκριμένη βαθμίδα εκτελούνται ο καθαρισμός του εξοπλισμού, ο χειρισμός των σκευών, του εξοπλισμού και των εξαρτημάτων μετά τον καθαρισμό και η



συναρμολόγηση των καθαρισμένων σκευών, του εξοπλισμού και των εξαρτημάτων υπό ροή φιλτραρισμένου αέρα μέσω HEPA πριν την αποστείρωση.

- Στα καθαρά δωμάτια και στις κρίσιμες ζώνες, όλες οι εκτιθέμενες επιφάνειες (οροφές, τοίχοι, δάπεδα, θύρες, φωτιστικά, ράφια, επιφάνειες εργασίας, εξοπλισμός, πάγκοι και ντουλάπια) θα πρέπει να είναι λείες, αδιαπέραστες και χωρίς ραγίσματα, ώστε να μπορούν να καθαρίζονται και να απολυμαίνονται και να ελαχιστοποιείται η απελευθέρωση ή συσσώρευση σωματιδίων ή μικροοργανισμών. Οι επιφάνειες πρέπει να είναι ανθεκτικές σε φθορές (π.χ. σκουριά) με καθαριστικά, σποριοκτόνα και άλλους τύπους απολυμαντικών και εργαλεία που χρησιμοποιούνται για τον καθαρισμό. Οι σύνδεσμοι μεταξύ της οροφής και των τοίχων και μεταξύ των τοίχων και του δαπέδου πρέπει να σφραγίζονται για να εξαλειφθούν οι ρωγμές και οι χαραμάδες όπου μπορεί να συσσωρευτεί βρωμιά. Εάν οι οροφές αποτελούνται από ένθετα πάνελ, τα πάνελ πρέπει να καλαφατιστούν γύρω από κάθε πάνελ για να σφραγιστούν στο πλαίσιο στήριξης (EMA Annex 1, 2022) (USP General Test Chapter <797>, 2023).
- Οι νεροχύτες και οι αποχετεύσεις απαγορεύονται στις περιοχές βαθμίδας A και B. Σε άλλα καθαρά δωμάτια, θα πρέπει να τοποθετούνται αεροθραύστες μεταξύ του μηχανήματος ή του νεροχύτη και των αποχετεύσεων. Οι αποχετεύσεις δαπέδου στα μικρότερης βαθμίδας καθαρά δωμάτια θα πρέπει να είναι εφοδιασμένες με παγίδες ή στεγανοποιημένους υδραυλικούς συνδέσμους έτσι ώστε να αποτρέπεται η ανάδρομη ροή. Επίσης θα πρέπει να καθαρίζονται, να απολυμαίνονται και να συντηρούνται τακτικά (EMA Annex 1, 2022).
- Η μεταφορά υλικών, εξοπλισμού και εξαρτημάτων σε χώρους βαθμίδας A ή B θα πρέπει να πραγματοποιείται μέσω μιας διεργασίας μονής κατεύθυνσης. Όπου είναι δυνατόν, τα προς μεταφορά είδη θα πρέπει να αποστειρώνονται και να εισέρχονται στους χώρους αυτούς μέσω διπλόθυρων αποστειρωτών (π.χ. μέσω διπλόθυρου αυτόκαυστου ή φούρνου/τούνελ αποπυρετογόνωσης) σφραγισμένων στον τοίχο. Όπου δεν είναι δυνατή η αποστείρωση κατά τη μεταφορά, θα πρέπει να επικυρώνεται για την αξιοπιστία της και να εφαρμόζεται, μια διαδικασία που θα επιτυγχάνει τον ίδιο σκοπό της αποτροπής εισαγωγής επιμόλυνσης, (π.χ. με τη χρήση μιας αποτελεσματικής διεργασίας απολύμανσης κατά τη μεταφορά, συστήματα ταχείας μεταφοράς για τα συστήματα απομόνωσης ή ένα φίλτρο κατακράτησης βακτηρίων για τα υγρά ή αέρια υλικά). Η απομάκρυνση των ειδών από τους χώρους βαθμίδων A και B (π.χ. υλικών, αποβλήτων, περιβαλλοντικών δειγμάτων) θα



πρέπει να πραγματοποιείται με ξεχωριστή διεργασία μονής κατεύθυνσης. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, θα πρέπει να εξετάζεται, βάσει διαδικασίας, χρονικός διαχωρισμός μετακίνησης (εισερχόμενο/εξερχόμενο υλικό) και να εφαρμόζονται οι απαραίτητοι έλεγχοι για την αποφυγή πιθανής επιμόλυνσης των εισερχομένων ειδών (EMA Annex 1, 2022).

- Ο σχεδιασμός των αεροφρακτών (airlocks) πρέπει να στοχεύει στην ελαχιστοποίηση της μικροβιακής και σωματιδιακής επιμόλυνσης των διαφορετικών περιοχών. Οι αεροφράκτες είναι κλειστοί χώροι με αλληλοσυνδεόμενες θύρες όπου σαρώνονται αποτελεσματικά με φιλτραρισμένο αέρα για να διατηρείται η βαθμίδα του καθαρού δωματίου και ο έλεγχος της πίεσης του αέρα μεταξύ γειτονικών δωματίων διαφορετικής βαθμίδας καθαρότητας. Όπου είναι δυνατόν, οι αεροφράκτες για τη μετακίνηση του προσωπικού θα πρέπει να διαχωρίζονται από εκείνους για τη μετακίνηση υλικών. Όπου αυτό δεν είναι εφικτό, θα πρέπει να εξετάζεται χρονικός διαχωρισμός μετακίνησης (προσωπικού / υλικών) βάσει διαδικασίας. Το τελικό στάδιο του αεροφράκτη ετοιμότητας θα πρέπει να είναι της ίδιας βαθμίδας καθαρότητας (ζώντα και ολικά σωματίδια) με το καθαρό δωμάτιο στο οποίο οδηγεί. Οι θύρες εισόδου και εξόδου των ανοιγμάτων διέλευσης και των αεροφρακτών (για τα υλικά και το προσωπικό) δεν θα πρέπει να ανοίγονται ταυτόχρονα. Για τους αεροφράκτες που οδηγούν σε περιοχές βαθμίδας Α και βαθμίδας Β, θα πρέπει να χρησιμοποιείται ένα σύστημα με αλληλοσυνδεόμενες θύρες. Για τους αεροφράκτες που οδηγούν σε περιοχές βαθμίδας Γ και Δ, θα πρέπει να λειτουργεί τουλάχιστον ένα οπτικό ή/και ηχητικό σύστημα προειδοποίησης. Όπου απαιτείται να διατηρηθεί η υψηλότερη βαθμίδα καθαρότητας ή να εξασφαλιστεί ο καθαρισμός και η απολύμανση των μεταφερόμενων υλικών ή εξοπλισμού στην υψηλότερη βαθμίδα καθαρότητας θα πρέπει να καθορίζεται μια χρονική καθυστέρηση μεταξύ του κλεισίματος και του ανοίγματος των αλληλοσυνδεόμενων θυρών (EMA Annex 1, 2022).
- Η χρήση διακριτών αποδυτηρίων για την είσοδο και την έξοδο από την περιοχή βαθμίδας Β είναι επιθυμητή. Όπου αυτό δεν είναι εφικτό, θα πρέπει να εξετάζεται χρονικός διαχωρισμός των δραστηριοτήτων (εισόδου/εξόδου) βάσει επικυρωμένης διαδικασίας (EMA Annex 1, 2022).
- Τα δωμάτια όλων των βαθμίδων καθαρότητας θα πρέπει να τροφοδοτούνται με φιλτραρισμένο αέρα μέσω των H<sub>epa</sub> φίλτρων τα οποία τοποθετούνται στην οροφή τους ώστε να διατηρείται η θετική πίεση ή/και ροή αέρα σε σχέση με τους περιβάλλοντες χώρους χαμηλότερης βαθμίδας (EMA Annex 1, 2022).



- Τα σχέδια ροής του αέρα από, προς και μέσα στα καθαρά δωμάτια καθώς και στα αεριζόμενα συστήματα προστασίας υλικών και εργαζομένων (Laminar Air Flow Cabinet, Biological Safety Cabinet, Isolator, RABS) θα πρέπει να απεικονίζονται ώστε να καταδεικνύεται ότι δεν υπάρχει εισροή από περιοχές χαμηλότερης βαθμίδας σε περιοχές υψηλότερης βαθμίδας και ότι ο αέρας δεν κινείται από τις λιγότερο στις περισσότερες καθαρές περιοχές. Όπου απαιτείται ροή αέρα μονής κατεύθυνσης (π.χ. όταν πραγματοποιούνται εργασίες υψηλού κινδύνου και όπου προϊόντα ή/και εξαρτήματα-υλικά είναι εκτεθειμένα) θα πρέπει να πραγματοποιούνται μελέτες απεικόνισης της ροής για να διασφαλίζεται η συμμόρφωση. Όταν μετά την πλήρωση, τα κλειστά προϊόντα μεταφέρονται σε παρακείμενο καθαρό δωμάτιο χαμηλότερης βαθμίδας μέσω ενός σημείου εξόδου, οι μελέτες απεικόνισης της ροής του αέρα θα πρέπει να καταδεικνύουν ότι ο αέρας δεν εισέρχεται από τα καθαρά δωμάτια χαμηλότερης βαθμίδας σε περιοχή βαθμίδας B. (EMA Annex 1, 2022) (USP General Test Chapter<797>, 2023).
- Διατάξεις ένδειξης των διαφορών πίεσης του αέρα θα πρέπει να τοποθετούνται ώστε να παρακολουθούνται και να καταγράφονται. Θα πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα προειδοποίησης για να υποδεικνύει και να ειδοποιεί άμεσα τους εμπλεκόμενους για οποιαδήποτε αστοχία στην παροχή αέρα ή μείωση των διαφορών πίεσης αέρα (κάτω από τα καθορισμένα όρια για εκείνα που αναγνωρίζονται ως κρίσιμα) (EMA Annex 1, 2022).
- Η θερμοκρασία και η υγρασία (αν απαιτείται η καταγραφή της) πρέπει να παρακολουθούνται σε κάθε δωμάτιο βαθμίδας καθαρότητας καθώς και στον εξοπλισμό είτε χειροκίνητα, είτε με συσκευή συνεχούς καταγραφής. Η θερμοκρασία και η υγρασία στα δωμάτια όλων των βαθμίδων καθαρότητας πρέπει να ελέγχονται μέσω του συστήματος θέρμανσης, εξαερισμού και κλιματισμού (HVAC system) (USP General Test Chapter<797>, 2023).
- Οι εγκαταστάσεις θα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να επιτρέπουν την παρατήρηση των παραγωγικών δραστηριοτήτων από την εξωτερική πλευρά των περιοχών βαθμίδας A και B (π.χ. μέσω παραθύρων ή απομακρυσμένων καμερών που να παρέχουν πλήρη εικόνα της περιοχής και των διεργασιών που επιτρέπουν την παρατήρηση και την επίβλεψη χωρίς να απαιτείται η είσοδος στον χώρο). Αυτή η απαίτηση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά το σχεδιασμό νέων εγκαταστάσεων ή κατά την ανακαίνιση των υφιστάμενων εγκαταστάσεων (EMA Annex 1, 2022).





- Εισαγωγή προγράμματος ελέγχου των επιβλαβών οργανισμών (μακροβιολογικοί κίνδυνοι) το οποίο θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα (Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2016C 278/01, 2016):
  - ο Τα παράθυρα θα πρέπει να προστατεύονται με δίκτυο προστασίας κατά των εντόμων.
  - ο Τοποθέτηση αριθμού δολωμάτων και παγίδων σε στρατηγικά σημεία (στο εσωτερικό/εξωτερικό των χώρων) μέσω των οποίων επιτυγχάνεται προφύλαξη από τρωκτικά, έρποντα, περιπατητικά και ιπτάμενα παράσιτα.
  - ο Τα νεκρά παράσιτα και έντομα θα πρέπει να απομακρύνονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα.
- Τα αποδυτήρια θα πρέπει να διατηρούνται καθαρά και σε τάξη και να μην χρησιμοποιούνται ως τραπεζαρία ή καπνιστήριο (Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2016C 278/01, 2016).
- Ο φωτισμός θα πρέπει να είναι επαρκής σε όλες τους χώρους (Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2016C 278/01, 2016).
- Οι τουαλέτες δεν θα πρέπει να ανοίγουν κατευθείαν σε διαβαθμισμένους χώρους καθαρότητας (Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2016C 278/01, 2016).
- Οι επιφάνειες του εξοπλισμού που χρησιμοποιούνται στη παραγωγική διαδικασία δεν πρέπει να είναι αντιδραστικές ή απορροφητικές (EMA Annex 1, 2022).
- Ο εξοπλισμός που έρχεται σε επαφή με το προϊόν θα πρέπει να αποστειρώνεται ή να αποπυρετογονοποιείται πριν από τη χρήση (EMA Annex 1, 2022).
- Ο εξοπλισμός πρέπει να υπόκειται σε έλεγχο καταλληλότητας, παρακολούθησης και προγραμματισμένη συντήρησης (EMA Annex 1, 2022) (USP General Test Chapter<797>, 2023). Η επιστροφή τους προς χρήση θα πρέπει να εγκρίνεται μετά την ολοκλήρωση της συντήρησης.

## 4.2 Υποστηρικτικά Συστήματα

- Τα υποστηρικτικά συστήματα (Utilities) θα πρέπει να σχεδιάζονται, να εγκαθίστανται, να ελέγχονται ως προς την καταλληλότητά τους, να λειτουργούν, να συντηρούνται και να παρακολουθούνται έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ότι λειτουργούν, όπως προβλέπεται. Τα αρχεία από την εγκατάσταση των υποστηρικτικών συστημάτων θα πρέπει να περιλαμβάνουν τα τρέχοντα σχέδια και σχηματικά διαγράμματα, τους καταλόγους των





δομικών υλικών και τις προδιαγραφές του συστήματος (EMA Annex 1, 2022). Κατά κανόνα, σημαντικές πληροφορίες περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά, όπως:

- Κατεύθυνση ροής των σωληνώσεων, κλίσεις, διάμετρο και μήκος.
- Λεπτομέρειες των δεξαμενών και των δοχείων.
- Βαλβίδες, φίλτρα, αποχετεύσεις, σημεία δειγματοληψίας και χρήσης.
- Σωλήνες, αγωγοί και άλλα υποστηρικτικά συστήματα δεν θα πρέπει να υπάρχουν σε διαβαθμισμένους χώρους καθαρότητας. Αν αυτό είναι αναπόφευκτο, τότε θα πρέπει να εγκαθίστανται έτσι ώστε να μην δημιουργούνται εσοχές, ακάλυπτα ανοίγματα και επιφάνειες που είναι δύσκολο να καθαριστούν. Η εγκατάσταση θα πρέπει να επιτρέπει τον καθαρισμό και την απολύμανση της εξωτερικής επιφάνειας των σωληνώσεων (EMA Annex 1, 2022).
- Οι εγκαταστάσεις επεξεργασίας και διανομής νερού θα πρέπει να σχεδιάζονται, να κατασκευάζονται και να εγκαθίστανται με στόχο την ελαχιστοποίηση των κινδύνων παρουσίας σωματιδίων, μικροβιακής επιμόλυνσης/αναπαραγωγής και ενδοτοξινών/πυρετογόνων (EMA Annex 1, 2022).
- Η ροή του νερού μέσω των σωληνώσεων του συστήματος διανομής θα πρέπει να παραμένει τυρβώδης με κατάλληλη ροή ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος προσκόλλησης μικροοργανισμών και ως επακόλουθο το σχηματισμό βιοφίλμ (EMA Annex 1, 2022).
- Το ενέσιμο νερό (WFI) θα πρέπει να παράγεται με απόσταξη ή με μέθοδο καθαρισμού ισοδύναμη της απόσταξης (αντίστροφη ώσμωση σε συνδυασμό με άλλες κατάλληλες τεχνικές, όπως ο ηλεκτροαπιονισμός, η υπερδιήθηση ή η νανοδιήθηση) (EMA Annex 1, 2022).
- Οι γεννήτριες καθαρού ατμού θα πρέπει να σχεδιάζονται και να λειτουργούν κατά τρόπο ώστε να διασφαλίζεται ότι η ποιότητα του παραγόμενου ατμού ανταποκρίνεται σε καθορισμένα επίπεδα χημικών ουσιών και ενδοτοξινών (EMA Annex 1, 2022).
- Τα αέρια (πεπιεσμένος αέρας, άζωτο) που έρχονται σε άμεση επαφή με τις επιφάνειες του προϊόντος θα πρέπει να είναι κατάλληλης χημικής, σωματιδιακής και μικροβιακής ποιότητας (EMA Annex 1, 2022).
- Σημαντικά τμήματα του εξοπλισμού που συνδέονται με υδραυλικά συστήματα και συστήματα θέρμανσης και ψύξης θα πρέπει, όπου είναι δυνατόν, να βρίσκονται εκτός του χώρου πλήρωσης του προϊόντος. Θα πρέπει να υπάρχουν μηχανισμοί περιορισμού και



ανίχνευσης τυχόν διαρροών ή/και διασταυρούμενων επιμολύνσεων που συνδέεται με τα υγρά του συστήματος (EMA Annex 1, 2022).

### 4.3 Προσωπικό

- Το προσωπικό πρέπει να είναι επαρκές, κατάλληλα αξιολογημένο, εκπαιδευμένο και έμπειρο στο χειρισμό, στην παραγωγή και στον έλεγχο των στερίων κυτταροτοξικών προϊόντων (EMA Annex 1, 2022).
- Η εκπαίδευση του προσωπικού θα πρέπει να εστιάζεται: στα βασικά στοιχεία μικροβιολογίας και υγιεινής, στην ενδυμασία που απαιτείται σε όλες τις βαθμίδες καθαρότητας, στις πρακτικές απενεργοποίησης, καθαρισμού και απολύμανσης, στις άσηπτες τεχνικές που διασφαλίζουν τη στεριότητα των προϊόντων, στις πιθανές επιπτώσεις που σχετίζονται με την ασφάλεια του ασθενούς εάν το προϊόν δεν είναι στείρο, στο χειρισμό και στη συντήρηση του εξοπλισμού, στη διαχείριση των διαρροών, στην ορθή απόκριση σε γνωστή ή ύποπτη έκθεση κυτταροτοξικών ουσιών, στη σωστή απόρριψη κυτταροτοξικών ουσιών και υλικών που έχουν μολυνθεί από ίχνη αυτών (EMA Annex 1, 2022) (USP General Test Chapter<800>, 2023).
- Το προσωπικό θα πρέπει να αναφέρει οτιδήποτε αφορά την υγεία του ή κάποια ασθένεια (π.χ. ύπαρξη εξανθημάτων, τατουάζ, ανοικτών πληγών, επιπεφυκίτιδας, ενεργών αναπνευστικών λοιμώξεων) που μπορεί να προκαλέσει διασπορά ασυνήθιστων ποσοτήτων ή τύπων επιμολυντών έτσι ώστε να κρίνεται η πρόσβασή του ή μη στα καθαρά δωμάτια (USP General Test Chapter<797>, 2023).
- Τρόφιμα και ποτά δεν πρέπει να εισέρχονται στους διαβαθμισμένους χώρους από το προσωπικό (EMA Annex 1, 2022).
- Προσωπικά εξωτερικά ενδύματα (π.χ. μπαντάνες, παλτό, καπέλα, μπουφάν, πουλόβερ, γιλέκα), ρολόγια χειρός, μακιγιάζ, κοσμήματα και άλλα προσωπικά αντικείμενα, όπως κινητά τηλέφωνα και άλλα μη ουσιώδη αντικείμενα, δεν θα πρέπει να επιτρέπονται σε καθαρά δωμάτια. Η χρήση ηλεκτρονικών συσκευών στα καθαρά δωμάτια, π.χ. κινητά τηλέφωνα και τάμπλετ, που παρέχονται από τον παραγωγό αποκλειστικά για χρήση στα καθαρά δωμάτια, μπορεί να γίνει αποδεκτή, εάν είναι κατάλληλα σχεδιασμένα έτσι ώστε να επιτρέπεται ο καθαρισμός και η απολύμανση ανάλογα με τον βαθμίδα του χώρου που χρησιμοποιούνται (USP General Test Chapter<797>, 2023).



- Το προσωπικό πρέπει να διατηρεί τα νύχια του καθαρά και τακτοποιημένα για να ελαχιστοποιείται η απόρριψη σωματιδίων και να αποφεύγονται τρυπήματα με τα γάντια. Τα προϊόντα νυχιών (π.χ. βερνίκι, τεχνητά νύχια και προεκτατικά) δεν πρέπει να φοριούνται (USP General Test Chapter<797>, 2023).
- Τα καλύμματα κεφαλιού και μαλλιών (συμπεριλαμβανομένων γενειάδας και μουστάκι), καλύμματα παπουτσιών και καλύμματα μανικιών μιας χρήσης από πολυπροπυλένιο επικαλυμμένο με πολυαιθυλένιο ή άλλα ελασματοποιημένα υλικά μανικιών παρέχουν προστασία από την επαφή με υπολείμματα κυτταροτοξικών ουσιών. Πριν την είσοδο στα παρασκευαστικά δωμάτια των κυτταροτοξικών προϊόντων πρέπει να φοριέται δεύτερο ζευγάρι καλύμματος παπουτσιών το οποίο θα πρέπει να αφαιρείται κατά την έξοδο ώστε να αποφεύγεται η εξάπλωση της μόλυνσης από τις συγκεκριμένες τοξικές ουσίες καθώς και η έκθεση άλλων εργαζομένων σε αυτές (USP General Test Chapter<797>, 2023) (USP General Test Chapter<800>, 2023).
- Πρέπει να χρησιμοποιείται κατάλληλη προστασία για τα μάτια (π.χ γυαλιά) και το πρόσωπο όταν υπάρχει κίνδυνος διαρροής ή πιτσιλίσματος αποβλήτων κυτταροτοξικών ουσιών. Ένας αναπνευστήρας πλήρους προσώπου είναι δυνατόν να παρέχει τη καλύτερη προστασία ματιών και προσώπου (USP General Test Chapter<800>, 2023).
- Μάσκες τύπου N95 παρέχουν αναπνευστική προστασία για τις περισσότερες δραστηριότητες. Ωστόσο, ο συγκεκριμένος τύπος масκών δεν προσφέρει καμία προστασία από αέρια και ατμούς και ελάχιστη προστασία από άμεσες πιτσιλιές υγρών. Κατάλληλος αναπνευστήρας ολόκληρου του προσώπου ή ηλεκτρικός αναπνευστήρας καθαρισμού αέρα (PAPR) θα πρέπει να χρησιμοποιείται όταν υπάρχει κίνδυνος αναπνευστικής έκθεσης σε κυτταροτοξικές ουσίες (USP General Test Chapter<797>, 2023)
- Πριν την είσοδο στους διαβαθμισμένους χώρους για την εκτέλεση δραστηριοτήτων, τα χέρια και ο πήχης μέχρι τον αγκώνα (εφαρμογή μόνο για τις βαθμίδες Α και Β) πρέπει να πλένονται με σαπούνι και νερό. Το στέγνωμα τους πραγματοποιείται μέσω πετσετών μιας χρήσης με χαμηλό χνούδι και όχι μέσω αυτόματων συσκευών στεγνώματος. Τα χέρια πρέπει να απολυμαίνονται με διαλύματα αλκοόλης 70 % (π.χ αιθανόλης ή ισοπροπυλικής) πριν φορεθούν σε αποστειρωμένα γάντια (USP General Test Chapter<797>, 2023).
- Δυο ζευγάρια γάντια χημειοθεραπείας πρέπει να φοριούνται σε όλα τα στάδια χειρισμού κυτταροτοξικών ουσιών. Τα συγκεκριμένα γάντια κατασκευής από καουτσούκ ή πλαστικό πρέπει να είναι ελευθέρως πούδρας και στείρα μιας χρήσης ή αποστειρωμένα (γάντια



RABS, Isolator) όταν χρησιμοποιούνται σε δραστηριότητες στις περιοχές βαθμίδων Α και Β. Όλα τα γάντια πρέπει να επιθεωρούνται για τρύπες, τρυπήματα ή σκισίματα και να αντικαθίστανται αμέσως σε περίπτωση εντοπισμού των άνωθεν ελαττωμάτων. Τα γάντια θα πρέπει να απολυμαίνονται τακτικά κατά τη διάρκεια των εργασιών (USP General Test Chapter<797>, 2023) (USP General Test Chapter<800>, 2023).

- Κάθε χειριστής που εισέρχεται σε περιοχές βαθμίδας Α και Β θα πρέπει να ντύνεται με καθαρά, αποστειρωμένα προστατευτικά ενδύματα (συμπεριλαμβανομένων των καλυμμάτων ματιών, μασκών και παπουτσιών) κατάλληλου μεγέθους, σε κάθε είσοδο τα οποία καλύπτουν κάθε σημείο του ανθρώπινου δέρματος (EMA Annex 1, 2022).
- Ο ιματισμός και η ποιότητά του θα πρέπει να είναι κατάλληλα για το χειρισμό κυτταροτοξικών ουσιών (ενδυμασίες κατασκευής από πολυπροπυλένιο επικαλυμμένο με πολυαιθυλένιο ή άλλα ελασματοποιημένα υλικά μη διαπερατές σε κυτταροτοξικές ουσίες) και για τη βαθμίδα της περιοχής εργασίας (ενδυμασίες που ελαχιστοποιούν την απελευθέρωση ινών ή σωματιδίων και συμβάλλουν στη συγκράτηση των σωματιδίων που διασπείρονται από το σώμα) (EMA Annex 1, 2022).
- Ο ιματισμός πρέπει να ελέγχεται οπτικά για την καθαριότητα και την ακεραιότητα αμέσως πριν και μετά την ενδυμασία και η φύλαξη τους πρέπει να γίνεται με τέτοιο τρόπο που δεν ευνοεί την ανάπτυξη των μικροοργανισμών (φύλαξη σε στεγνό περιβάλλον απουσίας υγρασίας και σε θερμοκρασία). Όσον αφορά τα αποστειρωμένα ενδύματα και καλύμματα ματιών, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή ώστε να εξασφαλίζεται ότι έχουν υποβληθεί σε διεργασία αποστείρωσης (EMA Annex 1, 2022).
- Τα επαναχρησιμοποιούμενα ενδύματα για τις καθαρές περιοχές θα πρέπει να καθαρίζονται σε μια εγκατάσταση πλυντηρίου διαχωρισμένη κατάλληλα από τις εργασίες παραγωγής, ακολουθώντας μια διεργασία που έχει ελεγχθεί για την καταλληλότητα της και που θα εξασφαλίζει ότι τα ρούχα δεν καταστρέφονται ή/και δεν επιμολύνονται από ίνες ή σωματίδια κατά τη διάρκεια των επανειλημμένων πλύσεων. Τα πλυντήρια ιματισμού δεν θα πρέπει εισάγουν κίνδυνο επιμόλυνσης (επιμόλυνση από ίνες ή σωματίδια κατά τη διάρκεια των επανειλημμένων πλύσεων) ή διασταυρούμενης επιμόλυνσης (επιμόλυνση από τις χημικές ουσίες) (EMA Annex 1, 2022).



#### 4.4 Καθαρισμός και Απολύμανση

- Τα στάδια της τυπικής διαδικασίας καθαρισμού και απολύμανσης που θα πρέπει να ακολουθείται είναι τα εξής: απομάκρυνση ορατής σκόνης → καθαρισμός → έκπλυση → απολύμανση → έκπλυση (Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2016C 278/01, 2016).
- Τα υλικά και η μέθοδος καθαρισμού του εξοπλισμού θα πρέπει να διαφοροποιούνται για κάθε βαθμίδα καθαρότητας (Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2016C 278/01, 2016).
- Στη διαδικασία καθαρισμού θα πρέπει να χρησιμοποιείται ζεστό νερό όσο το δυνατόν περισσότερο (Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2016C 278/01, 2016).
- Οι επιλεγμένοι παράγοντες απενεργοποίησης, καθαρισμού και απολύμανσης θα πρέπει να είναι κατάλληλοι για όλους τους τύπους των κυτταροτοξικών ουσιών, συμβατοί και αποτελεσματικοί με τις επιφάνειες των υλικών και του εξοπλισμού στις οποίες εφαρμόζονται καθώς και ασφαλείς για το προσωπικό (USP General Test Chapter<800>, 2023).
- Η συχνότητα, η μέθοδος και οι τοποθεσίες απενεργοποίησης, καθαρισμού και απολύμανσης καθώς και ο χρόνος επαφής (contact time) και χρόνος ζωής των αντίστοιχων παραγόντων θα πρέπει να καθορίζονται μέσω γραπτών διαδικασιών σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (USP General Test Chapter<797>, 2023).
- Η διεργασία απολύμανσης θα πρέπει να είναι επικυρωμένη ως προς την αξιοπιστία της και να περιλαμβάνει την περιοδική χρήση σποροκτόνου παράγοντα έτσι ώστε να διασφαλίζεται η αποτελεσματικότητά της για όλους τους τύπους των βακτηρίων και μυκήτων (EMA Annex 1, 2022).
- Τα καθαριστικά και τα απολυμαντικά που χρησιμοποιούνται σε περιοχές βαθμίδας καθαρότητας Α και Β θα πρέπει να είναι στείρα πριν από τη χρήση. Τα απολυμαντικά που χρησιμοποιούνται σε βαθμίδες καθαρότητας Γ και Δ μπορεί επίσης να είναι στείρα, ενώ εκείνα που χρησιμοποιούνται σε αδιαβάθμητους χώρους δεν είναι απαραίτητα να είναι στείρα. Όταν τα απολυμαντικά και τα καθαριστικά διαλύματα αραιώνονται ή παρασκευάζονται από τον παραγωγό του στείρου προϊόντος, αυτό θα πρέπει να γίνεται κατά τρόπο ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση: διατήρηση σε καθαρούς και αποστειρωμένους περιέκτες, αποθήκευση μόνο για καθορισμένη περίοδο. Εάν τα απολυμαντικά και τα απορρυπαντικά παρέχονται «έτοιμα», τότε μπορούν να γίνουν δεκτά



τα αποτελέσματα των πιστοποιητικών ανάλυσης ή συμμόρφωσης εφόσον έχει ολοκληρωθεί επιτυχώς η αξιολόγηση του κατάλληλου προμηθευτή (EMA Annex 1, 2022).

- Χρησιμοποιούνται μέσα καθαρισμού και απολύμανσης που ελαχιστοποιούν την απελευθέρωση ινών ή σωματιδίων, τα οποία πρέπει να είναι οπωσδήποτε στείρα όταν χρησιμοποιούνται σε βαθμίδες καθαρότητας A και B (EMA Annex 1, 2022).
- Οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την απενεργοποίηση, την απολύμανση και τον καθαρισμό θα πρέπει να εφαρμόζονται μέσω πανακίων εμποτισμένων με κατάλληλο διάλυμα και όχι μέσω ψεκασμού για να αποφεύγεται η διάδοση υπολειμμάτων κυτταροτοξικών ουσιών (EMA Annex 1, 2022).

#### **4.5 Διαχείριση πρώτων υλών, υλικών συσκευασίας, τελικών προϊόντων, αποβλήτων και μικροοργανισμών**

##### **4.5.1 Διαχείριση πρώτων υλών**

- Η αποσυσκευασία των κυτταροτοξικών πρώτων υλών πραγματοποιείται σε περιοχές με ουδέτερη/κανονική ή αρνητική πίεση σε σχέση με τις γύρω περιοχές. Η συσκευασία εξετάζεται για φθορές ή αλλοιώσεις καθώς και για άλλες πτυχές μη αποδεκτής ποιότητας (π.χ μόλυνση από φυσικούς, χημικούς ή βιολογικούς παράγοντες) τόσο κατά τη παραλαβή όσο και πριν από τη χρήση τους. Επίσης επαληθεύεται η σωστή επισήμανση και η κατάσταση των πρώτων υλών (π.χ εάν έχουν εκτεθεί σε υψηλές θερμοκρασίες κατά τη διάρκεια της μεταφοράς που αποδεικνύεται από τον έλεγχο των καταγραφών της θερμοκρασίας) (USP General Test Chapter<800>, 2023).
- Οι κυτταροτοξικές πρώτες ύλες πρέπει να πληρούν τα κριτήρια επίσημων μονογραφιών (π.χ Ευρωπαϊκή ή Αμερικανική Φαρμακοποιία) και να συνοδεύονται από πιστοποιητικά ανάλυσης που περιλαμβάνουν τις προδιαγραφές και τα αποτελέσματα των αναλύσεων που δείχνουν ότι τα συγκεκριμένα API πληρούν την αναμενόμενη ποιότητα (USP General Test Chapter<797>, 2023).
- Ο χειρισμός και η αποθήκευση των API πραγματοποιείται με τέτοιο τρόπο ώστε να αποφεύγεται η αποδόμηση, η φυσική και η βιολογική μόλυνση και η διασταυρούμενη επιμόλυνση (EMA Eudralex Part II, 2014).
- Αποθηκεύονται εκτός του δαπέδου υπό συνθήκες θερμοκρασίας, υγρασίας και φωτισμού οι οποίες είναι σύμφωνες με αυτές που υποδεικνύονται στις επίσημες μονογραφίες ή



καθορίζονται από τους προμηθευτές και τους κατασκευαστές και για περίοδο που δεν επηρεάζουν αρνητικά τη ποιότητα τους. Επίσης τοποθετούνται σε κατάλληλη απόσταση ώστε να επιτρέπεται ο καθαρισμός και η προσβασιμότητα για επιθεώρηση. Χρησιμοποιείται το παλαιότερο απόθεμα εφαρμόζοντας τις ακόλουθες πρακτικές αποθήκευσης και χειρισμού: πρώτο μέσα-πρώτο έξω (FIFO) ή πρώτο που λήγει-πρώτο έξω (FEFO) (USP General Test Chapter<800>, 2023) (Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2016C 278/01, 2016).

- Η επεξεργασία των κυτταροτοξικών πρώτων υλών, οι οποίες είναι σε μη στείρα μορφή πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλες συσκευές (Class I Biological Safety Cabinet ή Containment Ventilated Enclosure) που παρέχουν προστασία τόσο στο προσωπικό όσο και στο περιβάλλον. Οι συγκεκριμένες συσκευές φιλοξενούνται σε χώρους οι οποίοι πληρούν τα ακόλουθα (USP General Test Chapter<800>, 2023):
  - ο Αερίζονται εξωτερικά.
  - ο Διαχωρίζονται από τους υπόλοιπους χώρους προετοιμασίας.
  - ο Έχουν κατάλληλες εναλλαγές αέρα.
  - ο Έχουν αρνητική πίεση σε σχέση με τα γειτονικά δωμάτια.
- Οι προμηθευτές των πρώτων υλών πρέπει να επιθεωρούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα από το παραγωγό των στείρων κυτταροτοξικών προϊόντων.

#### 4.5.2 Διαχείριση υλικών συσκευασίας

- Η συσκευασία των υλικών συσκευασίας ελέγχεται οπτικά για φθορές, αλλοιώσεις και επιμολύνσεις (φυσικές, χημικές, βιολογικές) τόσο κατά τη παραλαβή όσο και πριν τη χρήση.
- Τα υλικά συσκευασίας πρέπει να συνοδεύονται από πιστοποιητικό ανάλυσης το οποίο αποδεικνύει τη συμμόρφωση τους με τις καθορισμένες προδιαγραφές: απαιτήσεις ως προς την κατασκευή, την αποστείρωση ή την αποπυρετογονοποίηση και απαιτήσεις ως προς την απελευθέρωση σωματιδίων και χημικών ουσιών. Οι συγκεκριμένες προδιαγραφές πρέπει να ορίζονται από επίσημες μονογραφίες (π.χ Ευρωπαϊκή ή Αμερικανική Φαρμακοποιία).
- Ο χειρισμός και η αποθήκευσή τους πραγματοποιείται με τρόπο που αποτρέπει τη μόλυνση, την ανάμειξη και την αλλοίωση.
- Οι προμηθευτές των υλικών συσκευασίας πρέπει να επιθεωρούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα από το παραγωγό των στείρων κυτταροτοξικών προϊόντων.





#### **4.5.3 Διαχείριση τελικών προϊόντων**

- Αποθηκεύονται από το παραγωγό σε εγκαταστάσεις με ελεγχόμενες συνθήκες θερμοκρασίας, υγρασίας και φωτισμού ώστε να αποτρέπονται οι μολύνσεις, οι αναμείξεις, οι αλλοιώσεις και οι αποδομήσεις.
- Η συσκευασία των στείρων κυτταροτοξικών προϊόντων στη τελική τους μορφή πρέπει να διατηρεί τη φυσική ακεραιότητα, τη σταθερότητα και τη στειρότητα τους. Επίσης πρέπει να προστατεύει το προσωπικό που εμπλέκεται τόσο στη μεταφορά όσο και στη παραλαβή τους.
- Τα στείρα κυτταροτοξικά προϊόντα κατά τη μεταφορά τους πρέπει να επισημαίνονται, να αποθηκεύονται και να χειρίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες νομοθεσίες και διατάξεις. Ο τρόπος μεταφοράς πρέπει να ελαχιστοποιεί το κίνδυνο θραύσης ή διαρροής.

#### **4.5.4 Διαχείριση αποβλήτων**

Η απόρριψη των κυτταροτοξικών πρώτων υλών, των κυτταροτοξικών προϊόντων ενδιάμεσης ή τελικής μορφής, των υλικών που έρχονται σε επαφή με κυτταροτοξικές χημικές ενώσεις, των χημικών αντιδραστηρίων και των μικροοργανισμών που χρησιμοποιούνται σε αναλύσεις στο χημικό και μικροβιολογικό εργαστήριο αντίστοιχα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις ισχύουσες νομοθεσίες και διατάξεις (USP General Test Chapter<800>, 2023).

#### **4.5.5 Διαχείριση μικροοργανισμών**

Ο χειρισμός των μικροοργανισμών οι οποίοι χρησιμοποιούνται σε αναλύσεις στο μικροβιολογικό εργαστήριο (ικανότητα ανάπτυξης θρεπτικών μέσων, επικύρωση αναλυτικών μεθόδων, ταυτοποιήσεις) πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλες συσκευές (Class II Biological Safety Cabinet) που παρέχουν προστασία τόσο στο προσωπικό το οποίο λαμβάνει τα κατάλληλα μέτρα προστασίας (γάντια, γυαλιά, ενδυμασία) όσο και στο περιβάλλον.





## **5. Προκαταρτικές δραστηριότητες ως βοηθητικά εργαλεία στην εφαρμογή των θεμελιωδών αρχών HACCP**

### **5.1 Σύσταση πολυεπιστημονικής ομάδας HACCP**

Η συγκεκριμένη ομάδα θα πρέπει να διαθέτει ολόκληρο το φάσμα ειδικών γνώσεων και εμπειρογνωμοσύνης σε σχέση με τα υπό εξέταση στείρα κυτταροτοξικά προϊόντα, θα προέρχεται από όλα τα τμήματα που απαρτίζουν το συγκεκριμένο τύπο φαρμακευτικής βιομηχανίας (τμήμα διασφάλισης ποιότητας, τμήμα ποιοτικού ελέγχου, τμήμα παραγωγής, τεχνικό τμήμα και τμήμα επικύρωσης) και θα χρήζει πλήρους στήριξης και εμπιστοσύνης από την ηγεσία/διευθυντικά στελέχη. Υπάρχει η δυνατότητα ένα και μόνο άτομο να εκπληρώνει αρκετούς ή όλους αυτούς τους ρόλους της, με την προϋπόθεση ότι η ομάδα έχει στη διάθεσή της όλες τις σχετικές πληροφορίες, τις οποίες χρησιμοποιεί κατά τρόπο ώστε να εξασφαλίζεται η αξιοπιστία του συστήματος που έχει αναπτυχθεί. Σε περίπτωση απουσίας της απαραίτητης γνώσης ή εμπειρογνωμοσύνης, η αναζήτηση τους θα πρέπει να πραγματοποιείται από άλλες πηγές (π.χ σύμβουλοι). (Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2022/C 355/01, 2022).

### **5.2 Περιγραφή των στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων**

Τα στείρα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι χημικές ουσίες που επηρεάζουν την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων με το να συνδέονται απευθείας με το γενετικό υλικό στον πυρήνα του κυττάρου ή να επηρεάζουν την κυτταρική πρωτεϊνική σύνθεση. Η συγκεκριμένη κατηγορία φαρμακευτικών σκευασμάτων δεν κάνει διάκριση μεταξύ φυσιολογικών και ελλαττωματικών (καρκινικών) κυττάρων. Θα μελετηθούν οι ακόλουθες δύο κατηγορίες στείρων κυτταροτοξικών προϊόντων:

- Τα υγρά ενέσιμα προϊόντα σε φιαλίδια

Η συγκεκριμένη κατηγορία διακρίνεται στα προϊόντα τα οποία προετοιμάζονται και επεξεργάζονται άσηπτα χωρίς ή με υγρή αποστείρωση στο τελικό περιέκτη. Ο συνδυασμός της υγρής αποστείρωσης στο τελικό περιέκτη (εάν μπορεί να εφαρμοστεί – π.χ δεν εφαρμόζεται σε θερμοευαίσθητα προϊόντα) με τη διεργασία της στείρας διήθησης ή/και άσηπτης επεξεργασίας παρέχει στο προϊόν τη μεγαλύτερη διασφάλισης στείροτητάς του. Η υγρή αποστείρωση επιτυγχάνεται με χρήση ατμού (άμεση ή έμμεση επαφή) ενώ η στείρα διήθηση



μέσω αποστειρωμένου φίλτρου διήθησης το οποίο είναι συμβατό με το προϊόν και έχει μέγιστο ονομαστικό μέγεθος πόρων 0.22μm. Μετά την άσηπτη διήθηση τα γυάλινα φιαλίδια στα οποία γεμίζονται τα προϊόντα καθώς και τα ελαστικά πώματα που έρχονται σε επαφή με το προϊόν πρέπει να είναι αποπυρετογονοποιημένα (ξηρή αποστείρωση) και αποστειρωμένα (υγρή αποστείρωση) αντίστοιχα.

- Τα λυόφιλλα ενέσιμα προϊόντα σε φιαλίδια

Η λυοφιλοποίηση χρησιμοποιείται στη φαρμακοβιομηχανία για τη διατήρηση των φαρμακευτικών προϊόντων. Τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα περιέχουν πολύπλοκες μοριακές δομές, οι οποίες είναι ασταθείς σε υγρή μορφή με αποτέλεσμα η φύλαξή τους σε αυτή τη μορφή να περιορίζει τη διάρκεια ζωής τους. Όταν η υγρασία αφαιρείται από τις δομές, σταθεροποιούνται σημαντικά, επιτρέποντας στο προϊόν να αποθηκευτεί για μεγάλο χρονικό διάστημα και να ανασυσταθεί προσθέτοντας ξανά υγρασία πριν από τη χρήση του. Πριν τη διαδικασία της λυοφιλοποίησης το προϊόν έχει υποστεί τη διεργασία της στείρας διήθησης ή/και άσηπτης επεξεργασίας. Ο εξοπλισμός λυοφιλοποίησης και οι διεργασίες του σχεδιάζονται με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ότι η στείριότητα του προϊόντος διατηρείται κατά τη διάρκεια της λυοφιλοποίησης, αποτρέποντας τη μικροβιακή και σωματιδιακή επιμόλυνση μεταξύ της πλήρωσης των προϊόντων για λυοφιλοποίηση και της ολοκλήρωσης της διεργασίας λυοφιλοποίησης.

### 5.3 Προσδιορισμός της προβλεπόμενης χρήσης

Τα στείρα κυτταροτοξικά προϊόντα απευθύνονται σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο και μπορούν να ανήκουν σε όλες τις κατηγορίες του πληθυσμού. Ο καρκίνος είναι μια ασθένεια υπεύθυνη για σχεδόν 10 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως το 2020, η οποία προκαλεί ανεξέλεγκτη ανάπτυξη και εξάπλωση των κυττάρων επηρεάζοντας σχεδόν οποιονδήποτε ιστό του σώματος. Εισάγονται μέσω της ενέσιμου οδού (απευθείας στους ιστούς ή στα αιμοφόρα αγγεία) στους ασθενείς που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο οι οποίοι σε μεγάλο ποσοστό παρουσιάζουν ανεπάρκεια της ανοσιακής απόκρισης και των μηχανισμών άμυνας (ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς). Οι δόσεις της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμακευτικών σκευασμάτων χορηγούνται με βάση την επιφάνεια του σώματος του ασθενούς γεγονός που βοηθάει στη μείωση της διακύμανσης μεταξύ ασθενών στη θεραπευτική απόκριση και την τοξικότητα.



## 5.4 Κατάρτιση διαγράμματος ροής της παραγωγικής διαδικασίας (περιγραφή της διαδικασίας παρασκευής)

Ο σκοπός κατασκευής του διαγράμματος ροής είναι να παρέχει μια σαφή και απλή περιγραφή των σταδίων που αποτελούν τη παραγωγική διαδικασία. Στοχεύει στο να κατανοήσουν τα μέλη της πολυεπιστημονικής ομάδας HACCP την παραγωγική διαδικασία γεγονός που οδηγεί στον έγκυρο προσδιορισμό και στην έγκαιρη εξουδετέρωση των πιθανών κινδύνων. Προτιμάται ένα απλό σχέδιο αποτελούμενο από λέξεις-κλειδιά και απλούς συμβολισμούς ενώ αποφεύγονται μηχανολογικά σχέδια και τεχνητά σύμβολα που το κάνουν δύσκληστο και δυσνόητο. Ακολουθεί η συνοπτική περιγραφή της παραγωγικής διεργασίας που παρουσιάζεται παρακάτω στο διάγραμμα ροής για στείρα κυτταροτοξικά προϊόντα τα οποία παράγονται από Ελληνική Βιομηχανία Φαρμάκων (Αρβανιτογιάννης κ.συν, 2001) (Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2016C 278/01, 2016).

- Στάδιο παραλαβής πρώτων υλών, εκδόχων και υλικών συσκευασίας: Περιλαμβάνει τον έλεγχο των πρώτων υλών, εκδόχων και των υλικών συσκευασίας (πρωτοταγή και δευτεροταγή) πριν οδηγηθούν στους χώρους αποθήκευσης.
- Στάδιο αποθήκευσης πρώτων υλών, εκδόχων και υλικών συσκευασίας: Η αποθήκευση τους πραγματοποιείται σε θερμοκρασία που δεν ευνοεί την ανάπτυξη και το πολλαπλασιασμό των μικροοργανισμών καθώς και την αποδόμηση των χημικών ουσιών και διατηρούνται σε καραντίνα έως ότου ληφθούν δείγματα, εξεταστούν ή δοκιμαστούν ανάλογα με την περίπτωση και ελευθερωθούν για χρήση από το τμήμα της παραγωγής.
- Στάδιο ζύγισης πρώτων υλών και εκδόχων: Η ζύγιση των κυτταροτοξικών πρώτων υλών, πραγματοποιείται σε Class I Biological Safety Cabinet ή σε Containment Ventilated Enclosure ώστε να παρέχεται προστασία τόσο στο προσωπικό όσο και στο περιβάλλον. Η ζύγιση των εκδόχων πραγματοποιείται σε χώρους βαθμίδας καθαρότητας Class C.
- Στάδιο ανάμιξη συστατικών: Οι ζυγισμένες κυτταροτοξικές πρώτες ύλες μεταφέρονται σε ανοξείδωτο καζάνι (παραγωγικό καζάνι) από το Class I (Biological Safety Cabinet ή Containment Ventilated Enclosure) μέσω περισταλτικής αντλίας. Στο παραγωγικό καζάνι προστίθενται το ενέσιμο ύδωρ (W.F.I) και τα έκδοχα. Η θερμοκρασία του νερού ποικίλει ανάλογα με το είδος των πρώτων υλών και των εκδόχων με στόχο να μην επηρεάζεται η ποιότητα τους. Μετά τη προσθήκη όλων των συστατικών πραγματοποιείται η μίξη τους



μέσω αναδευτήρα μέχρι το διάλυμα να γίνει ομοιογενές και διαυγές. Απομακρύνεται ο αναδευτήρας και κλείνεται το καζάνι. Σε περίπτωση που το προϊόν είναι ευαίσθητο στο οξυγόνο, στο πάνω μέρος του καζανιού προστίθεται άζωτο το οποίο διηθείται από αποστειρωμένο φίλτρο διήθησης με μέγιστο ονομαστικό μέγεθος πόρων 0.22μm. Η διαδικασία της ανάμιξης των συστατικών πραγματοποιείται σε χώρο βαθμίδας καθαρότητας Γ.

- Στάδιο άσηπτης διήθησης: Περιλαμβάνει τη στείρα διήθηση του προϊόντος χρησιμοποιώντας πρόφιλτρο 0.45μm και τουλάχιστον ένα αποστειρωμένο φίλτρο διήθησης 0.22μm με τη βοήθεια πίεσης αζώτου το οποίο πρέπει να διηθείται μέσω αποστειρωμένου φίλτρου διήθησης 0.22μm. Μέσω της γραμμής διήθησης το στείρο προϊόν μεταφέρεται στο στείρο ανοξείδωτο δοχείο της γεμιστικής μηχανής η οποία φιλοξενείται σε χώρο βαθμίδας καθαρότητας Α.

- Στάδιο πλυσίματος, αποστείρωσης και αποπυρετογονοποίησης των πρωτοταγή υλικών συσκευασίας.

Τα πρωτοταγή υλικά συσκευασίας περιλαμβάνουν τα γυάλινα φιαλίδια τα οποία υποβάλλονται στις διαδικασίες του πλυσίματος και τη αποπυρετογονοποίησης μέσω του τούνελ συνεχής διεργασίας, τα ελαστικά πώματα τα οποία υποβάλλονται στη διαδικασία της αποστείρωσης μέσω του υγρού ατμοκλιβάνου και τα κυάθια τα οποία παραλαμβάνονται έτοιμα προς χρήση.

- ο Περιγραφή διεργασίας αποπυρετογονοποίησης μέσω του Τούνελ Συνεχούς Διεργασίας  
Το τούνελ είναι ένα κλειστός διπλόθυρος αποστειρωτής εγκατεστημένος σε βαθμίδα καθαρότητας Γ και σφραγισμένος στο τοίχο. Αποτελείται από το σύστημα πλύσης όπου χρησιμοποιείται ενέσιμο ύδωρ (W.F.I) και το σύστημα πλήρωσης το οποίο μέσω ιμάντα οδηγεί τα γυάλινα φιαλίδια στις ξεχωριστές ζώνες θέρμανσης και ψύξης. Ο αέρας που παρέχεται στις συγκεκριμένες ζώνες διέρχεται από Hera φίλτρα ώστε να διασφαλίζεται η βαθμίδα καθαρότητας Α. Η διαδικασία της αποπυρετογονοποίησης επιτυγχάνεται στη ζώνη της θέρμανσης με το κατάλληλο συνδυασμό χρόνο και θερμοκρασίας. Η έξοδος του τούνελ βρίσκεται στη γεμιστική μηχανή βαθμίδα καθαρότητας Α.
- ο Περιγραφή διεργασίας αποστείρωσης μέσω Υγρού ατμοκλιβάνου  
Ο υγρός ατμοκλιβάνος είναι ένα κλειστός διπλόθυρος αποστειρωτής εγκατεστημένος σε βαθμίδα καθαρότητας Γ και σφραγισμένος στο τοίχο. Η υγρή αποστείρωση των ελαστικών πωμάτων επιτυγχάνεται με χρήση ατμού σε κατάλληλο συνδυασμό χρόνο και



θερμοκρασίας. Τα ελαστικά πώματα παρέχονται από το προμηθευτή πλυμένα σε κλειστή συσκευασία με χαμηλό μικροβιακό φορτίο και επίπεδο ενδοτοξινών. Μετά το τέλος της υγρής αποστείρωσης τους εξάγονται σε βαθμίδα καθαρότητας Α και μεταφέρονται σε ξηρό κλίβανο για ξήρανση με στόχο την απομάκρυνση της υγρασίας.

- Στάδιο άσηπτου γεμίσματος

Περιλαμβάνει τη πλήρωση του προϊόντος στη γεμιστική μηχανή βαθμίδας καθαρότητας Α. Η γεμιστική μηχανή φιλοξενείται σε στείρο χώρο ο οποίος χωρίζεται σε βαθμίδες καθαρότητας Α και Β. Το προϊόν μεταφέρεται μέσω αποστειρωμένων αντλιών και βελονών στα αποπυρετογονοποιημένα γυάλινα φιαλίδια που έρχονται από το τούνελ. Τα ελαστικά πώματα μετά τη διεργασία της ξήρανσης μεταφέρονται μέσω φορητού συστήματος που εξασφαλίζει συνθήκες βαθμίδας Α στη γεμιστική μηχανή όπου φορτώνονται σε ανοξείδωτους κάδους. Από τους κάδους τα ελαστικά πώματα μεταφέρονται αυτόματα μέσω διαδρόμων στα γεμισμένα φιαλίδια όπου τα πωματίζουν μερικώς ή ολικώς αναλόγως της διαδικασίας που θα επακολουθήσει. Στην περίπτωση που το προϊόν οδηγηθεί για λυοφιλοποίηση τα ελαστικά πώματα τοποθετούνται μερικώς ενώ η ολική τοποθέτηση τους πραγματοποιείται όταν το προϊόν είναι υγρό με η χωρίς αποστείρωση στο τελικό περιέκτη. Οι μερικώς ή ολικώς πωματισμένοι γεμισμένοι περιέκτες τοποθετούνται αυτόματα σε αποστειρωμένους δίσκους μέσα στο χώρο της γεμιστικής μηχανής.

- Στάδιο Λυοφιλοποίησης (εάν απαιτείται).

Στη περίπτωση των λυόφιλων προϊόντων μετά το στάδιο του άσηπτου γεμίσματος ακολουθεί η διαδικασία της λυοφιλοποίησης. Οι αποστειρωμένοι δίσκοι μεταφέρονται μέσω φορητού συστήματος που εξασφαλίζει συνθήκες βαθμίδας Α στο λυοφιλοποιητή όπου γίνεται η φόρτωσή τους άσηπτα στα ράφια του. Η φόρτωση του λυοφιλοποιητή πραγματοποιείται σε βαθμίδα καθαρότητας Α. Η διαδικασία της λυοφιλοποίησης περιλαμβάνει τα στάδια της ψύξης, της πρωταρχικής ξήρανσης, της δευτεροταγής ξήρανσης και της διακοπής του κενού μέσω αζώτου το οποίο διηθείται μέσω αποστειρωμένου φίλτρου 0.22μm. Μετά την ολοκλήρωση της φάσης της διακοπής του κενού πραγματοποιείται ο ολικός πωματισμός στα γυάλινα φιαλίδια αυτόματα μέσω των ραφιών του λυοφιλοποιητή.

- Στάδιο σφράγισης

Μετά το στάδιο του άσηπτου γεμίσματος και αν απαιτείται το στάδιο της λυοφιλοποίησης, ακολουθεί το στάδιο της σφράγισης με τη τοποθέτηση των κυathίων στα ολικώς



πωματισμένα φιαλίδια. Η διαδικασία της σφράγισης πραγματοποιείται εκτός στείρου χώρου σε συσκευή βαθμίδας καθαρότητας Α (π.χ., LAF) μιας και ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για το κλείσιμο με κυάθιο των φιαλιδίων μπορεί να δημιουργήσει μεγάλες ποσότητες σωματιδίων. Ο περιβάλλον χώρος του LAF και του εξοπλισμού σφράγισης είναι καθαρότητας Γ.

- Στάδιο υγρής αποστείρωσης προϊόντος (εάν επιτρέπεται)

Μετά το στάδιο της σφράγισης οι σφραγισμένοι περιέκτες των υγρών προϊόντων οδηγούνται για υγρή αποστείρωση (εφόσον επιτρέπεται) σε υγρό ατμοκλίβανο. Η αποστείρωση πραγματοποιείται με κατάλληλο συνδυασμό θερμοκρασίας και χρόνου.

- Στάδιο συσκευασίας

Περιλαμβάνει τη συσκευασία του προϊόντος με τα δευτεροταγή υλικά συσκευασίας (ετικέτες, κυτία, χαρτοκιβώτια). Αρχικά τοποθετούνται οι ετικέτες στο σώμα των γυάλινων φιαλιδίων μέσω αυτόματης συσκευαστικής μηχανής και ακολουθεί η χειροκίνητη προσθήκη των σφραγισμένων περιεκτών μετά το ετικετάρισμα τους στα κυτία και στα χαρτοκιβώτια. Η διεργασία της συσκευασίας πραγματοποιείται σε χώρο βαθμίδα καθαρότητας Δ.

- Στάδιο αποθήκευσης συσκευασμένου προϊόντος

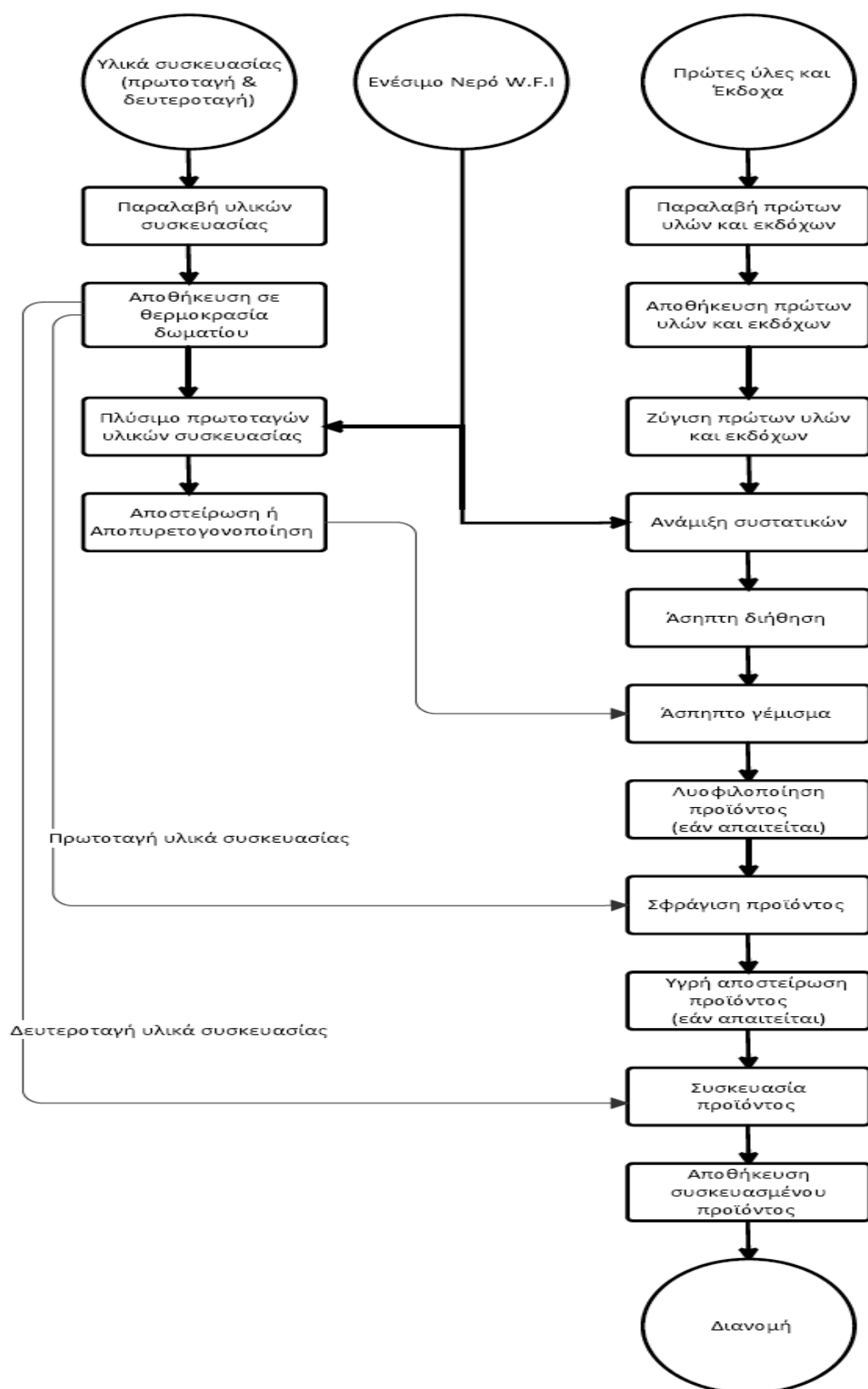
Η αποθήκευση του συσκευασμένου προϊόντος πραγματοποιείται σε θερμοκρασία που δεν ευνοείται η αποδόμηση των χημικών ουσιών και διατηρείται σε καραντίνα μέχρι την τελική απελευθέρωσή τους από τα τμήματα Ποιοτικού Ελέγχου και Διασφάλισης Ποιότητας.

- Στάδιο Διανομής

Τα μεταφορικά μέσα καθώς και οι χώροι αυτών σχεδιάζονται, κατασκευάζονται και συντηρούνται έτσι ώστε να μπορούν να προστατεύουν τα συσκευασμένα προϊόντα από μολύνσεις, ζημιές και αλλοιώσεις. Η θερμοκρασία κατά τη μεταφορά δεν πρέπει να ευνοεί την αποδόμηση των χημικών ουσιών.



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία  
στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων



Σχήμα 1: Διάγραμμα Ροής της παραγωγικής διεργασίας των στείρων κυτταροτοξικών προϊόντων.



## **5.5 Επιτόπια επίβλεψη του διαγράμματος ροής**

Η ομάδα HACCP πρέπει να διεξάγει επιτόπια επίβλεψη του διαγράμματος ροής κατά τη λειτουργία της επιχείρησης για να επαληθεύει την ακρίβεια και τη πληρότητα του. Η διαδικασία αυτή κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική μιας και η ανάλυση επικινδυνότητας και οι αποφάσεις για τα κρίσιμα σημεία ελέγχου στηρίζονται στις πληροφορίες που παρέχονται από το διάγραμμα ροής. Οποιαδήποτε απόκλιση διαπιστώνεται πρέπει να οδηγεί σε τροποποίηση του αρχικού διαγράμματος ροής (Αρβανιτογιάννης κ.συν, 2001) (Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2016C 278/01, 2016).





## 6. Εφαρμογή των αρχών HACCP

### 6.1 Ανάλυση Κινδύνων, Μέτρων Ελέγχου, και Προσδιορισμός των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου

Η ανάλυση επικινδυνότητας που περιλαμβάνει τη καταγραφή των σημαντικών πιθανών βιολογικών, χημικών και φυσικών κινδύνων, ο καθορισμός των απαιτούμενων προληπτικών μέτρων καθώς και ο προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου αποτελούν σημαντικά στάδια στην ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού συστήματος HACCP και πραγματοποιούνται για κάθε στάδιο της διαδικασίας που περιγράφεται στο διάγραμμα ροής. Η μέθοδος που θα χρησιμοποιηθεί για την μελέτη και την αξιολόγηση των ανωτέρων στη συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία είναι η ημιποσοτική διαδικασία αξιολόγησης επικινδυνότητας η οποία αποτελείται από τα ακόλουθα στάδια (Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2016/C 278/01, 2016), (Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2022/C 355/01, 2022).

- Ορισμός του επιπέδου επικινδυνότητας (Ευρωπαϊκής Επιτροπή 2022/C 355/01, 2022).

Το επίπεδο επικινδυνότητας ορίζεται από τον βαθμό σοβαρότητας ή επίπτωσης του κινδύνου σε σχέση με την πιθανότητα εμφάνισής του στο τελικό προϊόν, εάν θεωρηθεί ότι τα προβλεπόμενα (ειδικά) μέτρα ελέγχου είτε δεν εφαρμόζονται είτε δεν είναι αποτελεσματικά, λαμβανομένων υπόψη των επόμενων σταδίων της διαδικασίας στα οποία είναι δυνατή η εξάλειψη του συγκεκριμένου κινδύνου ή η μείωσή του σε αποδεκτό επίπεδο, και λαμβανομένων εξίσου υπόψη των ήδη ορθώς εφαρμοζόμενων προαπαιτούμενων προγραμμάτων. Το επίπεδο επικινδυνότητας (R) υπολογίζεται με βάση τη σχέση  $R = L \times S_{\text{περιορ/νη}} + (S - S_{\text{περιορ/νη}})$  με κλίμακα 1 έως 7 (Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2016/C 278/01, 2016), χρησιμοποιώντας το παρακάτω Πίνακα 2.



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία  
στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ (L)	Υψηλή	4	4	5	6	7
	Μεσαία	3	3	4	5	6
	Μικρή	2	2	3	4	5
	Πολύ μικρή	1	1	2	3	4
			1	2	3	4
			Περιορισμένη	Μετρίου βαθμού	Σοβαρή	Πολύ Σοβαρή
			ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ (S)			

Πίνακας 2: Ημιοποσοτική διαδικασία αξιολόγησης επικινδυνότητας.

Ακολουθεί η επεξήγηση των αριθμών του πίνακα για τη πιθανότητα και την σοβαρότητα.

ο Ανάλυση αριθμών πιθανότητας

Ως Πιθανότητα (L) ορίζεται η πιθανότητα εμφάνισης του κινδύνου σε συγκεκριμένο στάδιο της διαδικασίας (π.χ πρώτη ύλη, τελικό προϊόν) λαμβανομένων υπόψη των ορθώς εφαρμοζόμενων μέτρων πρόληψης και ελέγχου σε προηγούμενα στάδια της διαδικασίας.

1 = Πολύ μικρή

Ο κίνδυνος δεν έχει εμφανιστεί ποτέ κατά το παρελθόν ή η πιθανότητα είναι εξαιρετικά περιορισμένη ή/και αφορά τοπική μόλυνση.

2 = Μικρή

Τα μέτρα ελέγχου για τον κίνδυνο είναι γενικής φύσης και εφαρμόζονται σωστά στην πράξη.

3 = Μεσαία

Η αναποτελεσματικότητα ή η έλλειψη του (ειδικού) μέτρου ελέγχου δεν συνεπάγεται τη συστηματική παρουσία του κινδύνου σε αυτό το στάδιο, ωστόσο ο κίνδυνος μπορεί να είναι παρών σε ορισμένο ποσοστό του προϊόντος στην αντίστοιχη παρτίδα.

4 = Υψηλή

Η αναποτελεσματικότητα ή η έλλειψη του (ειδικού) μέτρου ελέγχου συνεπάγεται συστηματικό σφάλμα, υπάρχει υψηλή πιθανότητα ο κίνδυνος να είναι παρών σε αυτό το στάδιο.



ο Ανάλυση αριθμών σοβαρότητας

1 = Περιορισμένη

— Δεν υπάρχει κανένα πρόβλημα για τον ασθενή ή τον εργαζόμενο όσον αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου.

— Ο κίνδυνος δεν μπορεί σε καμία περίπτωση να αγγίξει επικίνδυνα ποσοστά περιεκτικότητας.

2 = Μετρίου βαθμού

— Δεν προκαλούνται σοβαροί τραυματισμοί ή/και σοβαρά συμπτώματα ή προκαλούνται μόνον κατόπιν έκθεσης σε άκρως υψηλά επίπεδα περιεκτικότητας επί μακρό χρονικό διάστημα.

— Προσωρινή αλλά σαφής επίπτωση στην υγεία.

3 = Σοβαρή

— Σαφής επίπτωση στην υγεία με βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα συμπτώματα τα οποία οδηγούν σπανίως σε θάνατο.

— Ο κίνδυνος έχει μακροπρόθεσμη επίπτωση δεν είναι γνωστή η μέγιστη δόση (π.χ. κατάλοιπα φυτοφαρμάκων κ.λπ.).

4 = Πολύ σοβαρή

— Η ομάδα ασθενών υπάγεται σε κατηγορία κινδύνου και ο κίνδυνος μπορεί να οδηγεί σε θάνατο.

— Ο κίνδυνος συνεπάγεται σοβαρά συμπτώματα, τα οποία είναι πιθανό να οδηγήσουν σε θάνατο, μεταξύ άλλων και μακροπρόθεσμα.

— Μόνιμες σωματικές βλάβες

- Καθορισμός προληπτικών μέτρων ελέγχου (Ανακοίνωση Ευρωπαϊκής Επιτροπής 2016/C, 278/01).

Μετά την ολοκλήρωση της ανάλυσης επικινδυνότητας, ακολουθεί η εξέταση των μέτρων ελέγχου που αντιστοιχούν στις ενέργειες και στις δραστηριότητες οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη κινδύνων, την εξάλειψη ή τη μείωσή τους σε αποδεκτά επίπεδα. Πολλά μέτρα ελέγχου για την πρόληψη των κινδύνων αποτελούν μέρος των



προαπαιτούμενων προγραμμάτων (Κεφάλαιο 3) και αποσκοπούν στην αποφυγή μόλυνσης από το περιβάλλον παραγωγής. Για τον έλεγχο ενός συγκεκριμένου κινδύνου μπορεί να απαιτούνται περισσότερα από ένα προληπτικά μέτρα ενώ ένα συγκεκριμένο προληπτικό μέτρο μπορεί να εφαρμοστεί για τον έλεγχο περισσότερο του ενός κινδύνων.

- Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (Ανακοίνωση Ευρωπαϊκής Επιτροπής 2016/C, 278/01)

Τα κρίσιμα σημεία ελέγχου σε κάθε διαδικασία του διαγράμματος ροής προσδιορίζονται με βάση τα παραγόμενα επίπεδα επικινδυνότητας. Συγκεκριμένα:

Για επίπεδα επικινδυνότητας 1 & 2: Κανένα ειδικό μέτρο. Ο έλεγχος καλύπτεται από τα προαπαιτούμενα προγράμματα.

Για επίπεδα επικινδυνότητας 3 & 4: Εφαρμογή προαπαιτούμενων προγραμμάτων και λειτουργικά προαπαιτούμενων προγραμμάτων.

Για επίπεδα επικινδυνότητας 5, 6 και 7: Εφαρμογή κρίσιμου σημείου ελέγχου (CCP) ή υιοθέτηση λειτουργικού προαπαιτούμενου προγράμματος (ΛΛΠ) σε περίπτωση μη δυνατότητας καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Στο παρακάτω Πίνακα 3 παρουσιάζεται για κάθε στάδιο επεξεργασίας του διαγράμματος ροής του κεφαλαίου 5, η ανάλυση κινδύνων, τα μέτρα ελέγχου-κατηγοριοποίησή τους και ο προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ) για επίπεδα επικινδυνότητας 5, 6 και 7.



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Παραλαβή πρώτων υλών, εκδόχων & υλικών συσκευασίας	Παρουσία εντόμων-τρωκτικών	MAB	3	Μεσαία πιθανότητα λόγω δυσκολίας στο περιορισμό τους. Πηγή προέλευσης το περιβάλλον.	3	Σοβαρή επίπτωση. Σαφής επίπτωση στην υγεία με βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα συμπτώματα.	5	<p>I. Εγκεκριμένος προμηθευτής.</p> <p>II. Παροχή πιστοποιητικού καταλληλότητας από προμηθευτή για κάθε παρτίδα παραλαβής.</p> <p>III. Μακροσκοπικός έλεγχος εξωτερικής-εσωτερικής συσκευασίας σε κάθε παρτίδα παραλαβής.</p> <p>IV. Εγκατάσταση συστήματος απομάκρυνσης εντόμων-τρωκτικών στο χώρο παραλαβής.</p> <p>V. Έλεγχος περιοδικής πραγματοποίησης-καταγραφή της διαδικασίας απομάκρυνσης εντόμων-τρωκτικών.</p> <p>VI. Συνεχής εκπαίδευση-τήρηση-επίβλεψη κανόνων από το προσωπικό ως προς τη διαχείριση εντόμων και τρωκτικών .</p>	I,II,IV: ΠΠ III,V,VI: ΛΠΠ	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή ΛΠΠ (ΠΠ), (V) ως τελικά μέτρα ανίχνευσης και περιορισμού του κινδύνου λόγω απουσίας CCP μιας και δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Απεικόνισης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
				Πρώτες ύλες και Έκδοχα						
Παραλαβή πρώτων υλών, εκδόχων & υλικών συσκευασίας	Παρουσία αερόβιων βακτηρίων (TAMC) και μυκήτων (TYMC). Παρουσία παθογόνων [S.aureus, P.aeruginosa, E.coli, Gram (-) bile tolerant bacteria, C.albicans]. Παρουσία ενδοτοξινών.	MIB	3	Μεσαία πιθανότητα μιας και ορισμένες κατηγορίες πρώτων υλών και εκδόχων αποτελούν υπόστρωμα ανάπτυξης-επιβίωσης-πολλαπλασιασμού παθογόνων και μη μικροοργανισμών. Κίνδυνος περάσματος μικροοργανισμών και ενδοτοξινών από το φίλτρο διήθησης στο στάδιο της άσηπτης διήθησης. Πηγή προέλευσης: περιβάλλον-άνθρωπος	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	6	I. Εγκεκριμένος προμηθευτής. II. Πιστοποιητικό καταλληλότητας προμηθευτή σε κάθε παρτίδα παραλαβής. III. Έλεγχος συμμόρφωσης των αποτελεσμάτων των μικροβιολογικών αναλύσεων του πιστοποιητικού καταλληλότητας προμηθευτή για κάθε παρτίδα παραλαβής με τις προδιαγραφές (TAMC, TYMC, Παθογόνα, Ενδοτοξίνες). IV. Έλεγχος ακεραιότητας εσωτερικής συσκευασίας σε κάθε παρτίδα παραλαβής. V. Χρήση ατομικών μέτρων προστασίας. VI. Συνεχής εκπαίδευση-επίβλεψη-τήρηση των κανόνων χειρισμού και υγιεινής από το προσωπικό στη δειγματοληψία-ανάλυση των υλικών συσκευασίας. VII. Μικροβιολογικός έλεγχος ελαστικών πωμάτων (TAMC, TYMC, Παθογόνα, Ενδοτοξίνες). Η συχνότητα ελέγχου καθορίζεται μετά από διενέργεια Risk Assessment (FMEA).	I,II,V,VI: ΠΠ III,IV,VII,IX: ΛΠΠ VIII: CCP-1	Επίπεδο επικινδυνότητας 6 (υψηλό). Εισαγωγή CCP -1. Σε περίπτωση μη εφαρμογής του CCP-1 λόγω μειωμένης συχνότητας ελέγχου (Risk Assessment-FMEA) εφαρμόζονται τα ΛΠΠ (III, IV, VII, IX) ως μέτρα αντίχρευσσης και περιορισμού του κινδύνου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Λιαικινδυνότητας	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
				Υλικά Συσκευασίας (Ελαστικά Πώματα)						
Παραλαβή πρώτων υλών, εκδόχων & υλικών συσκευασίας	Παρουσία αερόβιων βακτηρίων (TAMC) και μυκήτων (TYMC). Παρουσία παθογόνων μικροοργανισμών [S.aureus, P.aeruginosa, E.coli, Gram (-) bile tolerant bacteria, C.albicans]. Παρουσία ενδοτοξινών.	MIB	2	Μικρή πιθανότητα μιας και ο κίνδυνος είναι δυνατόν να περιοριστεί σε μετέπειτα στάδιο επεξεργασίας (αποστείρωσης).	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	5	<p>I. Εγκεκριμένος προμηθευτής.</p> <p>II. Πιστοποιητικό καταλληλότητας προμηθευτή σε κάθε παρτίδα παραλαβής.</p> <p>III. Έλεγχος συμμόρφωσης των αποτελεσμάτων των μικροβιολογικών αναλύσεων του πιστοποιητικού καταλληλότητας προμηθευτή για κάθε παρτίδα παραλαβής με τις προδιαγραφές (TAMC, TYMC, Παθογόνα, Ενδοτοξίνες).</p> <p>IV. Έλεγχος ακεραιότητας εσωτερικής συσκευασίας σε κάθε παρτίδα παραλαβής.</p> <p>V. Χρήση ατομικών μέτρων προστασίας.</p> <p>VI. Συνεχής εκπαίδευση-επίβλεψη-τήρηση των κανόνων χειρισμού και υγιεινής από το προσωπικό στη δειγματοληψία-ανάλυση των υλικών συσκευασίας.</p> <p>VII. Μικροβιολογικός έλεγχος ελαστικών πωμάτων (TAMC, TYMC, Παθογόνα, Ενδοτοξίνες). Η συχνότητα ελέγχου καθορίζεται μετά από διενέργεια Risk Assessment (FMEA).</p>	I,II,V: ΠΠ III,IV,VI: ΛΠΠ VII: CCP-2	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP -2. Σε περίπτωση μη εφαρμογής του CCP-2 λόγω μειωμένης συχνότητας ελέγχου (Risk Assessment-FMEA) εφαρμόζονται τα ΛΠΠ (III,IV,VI) ως μέτρα ανίχνευσης και περιορισμού του κινδύνου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωσης)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Παραλαβή πρώτων υλών, εκδόχων & υλικών συσκευασίας	Πρώτες Ύλες & Έκδοχα: Οργανικές προσμίξεις(γνωστές και άγνωστες), ανόργανες προσμίξεις (βαρέα μέταλλα), υπόλειμματικοί διαλύτες, νιτροζαμίνες, κυτταροστατικότητα πρώτων υλών.	X	3	Μεσαία πιθανότητα: Κίνδυνος κατά τη σύνθεση- κατασκευή και τη μεταφορά τους.	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	6	<p>I. Εγκεκριμένος προμηθευτής.</p> <p>II. Πιστοποιητικό καταλληλότητας προμηθευτή σε κάθε παρτίδα παραλαβής.</p> <p>III. Έλεγχος συμμόρφωσης των αποτελεσμάτων των χημικών αναλύσεων αναλύσεων του πιστοποιητικού καταλληλότητας προμηθευτή για κάθε παρτίδα παραλαβής πρώτης ύλης και εκδόχου με τις προδιαγραφές (Description, Identification, pH, Water content, Assay, Impurities).</p> <p>IV. Έλεγχος καταγραφικού θερμοκρασίας-υγρασίας κατά τη μεταφορά πρώτων υλών και εκδόχων.</p> <p>V. Χημικός έλεγχος πρώτων υλών και εκδόχων (Description, Identification, pH, Water content, Assay, Impurities). Ο έλεγχος Description &amp; Identification στα έκδοχα πραγματοποιούνται σε κάθε παρτίδα παραλαβής. Η συχνότητα των ελέγχων στις πρώτες ύλες καθορίζεται μετά από διενέργεια Risk Assessment (FMEA).</p> <p>VI. Χρήση ατομικών μέτρων προστασίας.</p> <p>VII. Χρησιμοποίηση Isolator για τη δειγματοληψία των πρώτων υλών και εκδόχων.</p> <p>VIII. Συνεχής εκπαίδευση-επίβλεψη-τήρηση των κανόνων χειρισμού και υγιεινής από το προσωπικό στη δειγματοληψία- ανάλυση.</p> <p>IX. Μελέτη απόδειξης απουσίας νιτροζαμινών σε πρώτες ύλες και έκδοχα από το προμηθευτή και το παραγωγό.</p>	I,II,VI,VII,IX: ΠΠ III,IV,VIII: ΛΠΠ V:CCP-3	Επίπεδο επικινδυνότητας 6 (υψηλό). Εισαγωγή CCP -3. Σε περίπτωση μη εφαρμογής του CCP-3 λόγω μειωμένης συχνότητας ελέγχου (Risk Assessment-FMEA) εφαρμόζονται τα ΛΠΠ (III,IV,VIII) ως μέτρα ανίχνευσης και περιορισμού του κινδύνου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).





Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Απεικονδύνωσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Παραλαβή πρώτων υλών, εκδόχων & υλικών συσκευασίας	Υλικά Συσκευασίας (Ελαστικά Πώματα): Εκχυλίσμενες και εκπλυόμενες χημικές ενώσεις, βρέα μέταλλα	X	1	Πολύ Μικρή Πιθανότητα: καταλληλότητα ελαστικών πωμάτων ως προς την απελευθέρωση εκχυλίσμων και εκπλυόμενων χημικών ενώσεων σε κανονικές και ακραίες συνθήκες, συμβατότητα ελαστικών πωμάτων με το προϊόν, περιορισμένη ύπαρξη βαρέων μετάλλων κατά τη κατασκευή των ελαστικών πωμάτων.	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	4	I. Εγκεκριμένος προμηθευτής. II. Πιστοποιητικό καταλληλότητας προμηθευτή σε κάθε παρτίδα παραλαβής. III. Έλεγχος συμμόρφωσης των αποτελεσμάτων των χημικών αναλύσεων του πιστοποιητικού καταλληλότητας προμηθευτή για κάθε παρτίδα παραλαβής υλικού συσκευασίας. IV. Μελέτες απόδειξης καταλληλότητας και συμβατότητας προϊόντων με τα ελαστικά πώματα από προμηθευτή και κατασκευαστή.	I,II,IV: ΠΠ III: ΛΠΠ	Επίπεδο επικινδυνότητας 4 (μεσαίο). Απουσία CCP. Αποτελεσματική η παρουσία των ΠΠ και ΛΠΠ στην ανίχνευση και στο περιορισμό του κινδύνου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Παραλαβή πρώτων υλών, εκδόχων & υλικών συσκευασίας	Πρώτες Ύλες & Έκδοχα: Παρουσία ξένων σωμάτων (ξύλο, μέταλλο, πλαστικό, γυαλί, τρίχες, χαρτί, σκόνη).	Φ	2	Μικρή Πιθανότητα: Πηγή προέλευσης περιβάλλον-άνθρωπος. Περιορίζεται η παρουσία τους στο τελικό προϊόν λόγω της ύπαρξης πρόφυλτρου σε μετέπειτα στάδιο επεξεργασίας (άσηπτη διήθηση).	3	Σοβαρή επίπτωση. Πιθανή επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος από ενώσεις που προέρχονται από την αποδόμηση των ξένων σωμάτων. Πρόκληση βραχυπρόθεσμων ή μακροπρόθεσμων συμπτωμάτων.	4	I. Εγκεκριμένος προμηθευτής. II. Πιστοποιητικό καταλληλότητας προμηθευτή σε κάθε παρτίδα παραλαβής. III. Μακροσκοπικός έλεγχος εξωτερικής-εσωτερικής συσκευασίας σε κάθε παρτίδα παραλαβής κατά τη δειγματοληψία των πρώτων υλών και εκδόχων.	I,II,IV: ΠΠ III: ΛΠΠ	Επίπεδο επικινδυνότητας 4 (μεσαίο). Απουσία CCP. Αποτελεσματική η παρουσία των ΠΠ και ΛΠΠ στην ανίχνευση και στο περιορισμό του κινδύνου.
	Υλικά Συσκευασίας: Παρουσία ξένων σωμάτων (ξύλο, μέταλλο, πλαστικό, γυαλί, τρίχες, χαρτί, σκόνη, σωματίδια).	Φ	2	Μικρή Πιθανότητα λόγω των γενικών προαπαιτούμενων και προληπτικών μέτρων του προμηθευτή και του παραγωγού.	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	5	I. Εγκεκριμένος προμηθευτής. II. Πιστοποιητικό καταλληλότητας προμηθευτή σε κάθε batch παραλαβής. III. Έλεγχος συμμόρφωσης των αποτελεσμάτων των αναλύσεων για τις διαστάσεις και για τη παρουσία σωματιδίων και κατά επέκταση ξένων σωμάτων (εφαρμογή μονό στα ελαστικά πόματα-κύθια) του πιστοποιητικού καταλληλότητας προμηθευτή για κάθε παρτίδα παραλαβής υλικού συσκευασίας. IV. Μακροσκοπικός έλεγχος εξωτερικής-εσωτερικής συσκευασίας σε κάθε παρτίδα παραλαβής κατά τη δειγματοληψία των υλικών συσκευασίας. V. Συνεχής εκπαίδευση-επίβλεψη-τήρηση των κανόνων χειρισμού και υγιεινής από το προσωπικό στη δειγματοληψία-ανάλυση των υλικών συσκευασίας. VI. Έλεγχος των διαστάσεων (μήκος, ύψος) στα υλικά συσκευασίας και των σωματιδίων μεγέθους 10µm και 25µm στα ελαστικά πόματα. Η συχνότητα των ελέγχων καθορίζεται μετά από διενέργεια Risk Assessment (FMEA).	I,II,V: ΠΠ III,IV,V: ΛΠΠ VI: CCP-4	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP -4. Σε περίπτωση μη εφαρμογής του CCP-4 λόγω μειωμένης συχνότητας ελέγχου (Risk Assessment-FMEA) εφαρμόζονται τα ΛΠΠ (III,IV,V) ως μέτρα ανίχνευσης και περιορισμού του κινδύνου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδυνεύσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Αποθήκευση πρώτων υλών, εκδόχων και υλικών συσκευασίας	Παρουσία εντόμων-τροφκτικών	MAB	2	Μικρή πιθανότητα λόγω περιορισμού των εντόμων-τροφκτικών στο προηγούμενο στάδιο επεξεργασίας (παραλαβή πρώτων υλών, εκδόχων & υλικών συσκευασίας).	3	Σοβαρή επίπτωση. Σαφής επίπτωση στην υγεία με βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα συμπτώματα.	4	I. Εγκατάσταση συστήματος απομάκρυνσης εντόμων-τροφκτικών στο χώρο αποθήκευσης. Απομάκρυνση νεκρών εντόμων-τροφκτικών. II. Έλεγχος περιοδικής πραγματοποίησης-καταγραφή της διαδικασίας απομάκρυνσης εντόμων-τροφκτικών.	I: ΠΠ II: ΛΠΠ	Επίπεδο επικινδυνότητας 4 (μεσαίο). Απουσία CCP. Αποτελεσματική η παρουσία των ΠΠ και ΛΠΠ στην ανίχνευση και στο περιορισμό του κινδύνου.
	Παρουσία αερόβιων βακτηρίων (TAMC) και μυκήτων (TYMC). Παρουσία παθογόνων μικροοργανισμών [S.aureus, P.aeruginosa, E.coli, Gram (-) bile tolerant bacteria, C.albicans]. Παρουσία ενδοτοξινών.	MIB	2	Μικρή πιθανότητα λόγω των γενικών απαιτούμενων μέτρων.	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	5	I. Συνεχής έλεγχος θερμοκρασίας-υγρασίας ώστε να περιορίζεται η ανάπτυξη και ο πολλαπλασιασμός των μικροοργανισμών. II. Απομάκρυνση ξύλινων παλετών (υπόστρωμα για την ανάπτυξη μυκήτων). Χρήση πλαστικών παλετών. III. Καθαρισμός-απολύμανση χώρου-υλικών σε καθημερινή βάση. IV. Έλεγχος σωστής εφαρμογής-καταγραφή της διαδικασίας καθαρισμού-απολύμανσης.	I. CCP-5 II, III: ΠΠ IV: ΛΠΠ	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-5, ΛΠΠ(IV). Για το ΛΠΠ(IV) δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.
	Για πρώτες ύλες και έκδοχα: Οργανικές προσμίξεις, επιμόλυνση ή διασταυρούμενη επιμόλυνση από κυτταροτοξικές χημικές ουσίες.	X	3	Μεσαία Πιθανότητα. Οργανικές προσμίξεις λόγω ευαισθησίας πρώτων υλών και εκδόχων σε συνθήκες φύλαξης. Διαρροή κυτταροτοξικών πρώτων υλών λόγω μη σωστής αποθήκευσης	3	Σοβαρή επίπτωση. Επίπτωση στην υγεία του ασθενούς και του εργαζόμενου με βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα συμπτώματα.	5	I. Συνεχής έλεγχος θερμοκρασίας-υγρασίας. II. Αποθήκευση σε ράφια με σαφή επισήμανση (όχι σε δάπεδο) και σε κατάλληλη απόσταση. III. Καθαρισμός-απολύμανση χώρου-υλικών σε καθημερινή βάση. IV. Έλεγχος σωστής εφαρμογής-καταγραφή της διαδικασίας καθαρισμού. V. Φύλαξη κυτταροτοξικών πρώτων υλών σε διαφορετικό δωμάτιο από εκείνο των εκδόχων. VI. Μέτρα ατομικής προστασίας. VII. Χρησιμοποίηση αυτοματοποιημένου-συντηρημένου εξοπλισμού μετακίνησης κυτταροτοξικών πρώτων υλών από και προς τους χώρους αποθήκευσης	I. CCP-5 (ίδιο με του μικροβιολογικού κινδύνου). II, III, V, VI, VII: (ΠΠ) IV: (ΛΠΠ)	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-5, ΛΠΠ(IV). Για το ΛΠΠ(IV) δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Ζύγιση πρώτων υλών και εκδόχων	Παρουσία αερόβιων βακτηρίων (TAMC) και μυκήτων (TYMC). Παρουσία παθογόνων μικροοργανισμών [S.aureus, P.aeruginosa, E.coli, Gram (-) bile tolerant bacteria, C.albicans]. Παρουσία ενδοτοξινών.	MIB	3	Μεσαία πιθανότητα. Πραγματικός κίνδυνος λόγω μετάδοσης των μικροοργανισμών από περιβάλλον και προσωπικό. Κίνδυνος περάσματος μικροοργανισμών και ενδοτοξινών από το φίλτρο διήθησης στο στάδιο της άσηπτης διήθησης.	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	6	I. Υγρή αποστείρωση των σκευών ζύγισης (σπάτουλες) πριν τη χρησιμοποίησή τους. II. Καθαρισμός-απολύμανση ζυγών, σκευών και επιφανειών μετά το τέλος των εργασιών. III. Έλεγχος θερμοκρασίας-χρόνου κάθε υγρής αποστείρωσης των σκευών ζύγισης. IV. Έλεγχος σωστής εφαρμογής-καταγραφή της διαδικασίας καθαρισμού-απολύμανσης σε καθημερινή βάση. V. Αποτελεσματικότητα απολυμαντικών έναντι μικροοργανισμών (disinfectants efficacy). VI. Μέτρα ατομικής προστασίας. VII. Τοποθέτηση πρώτων υλών και εκδοχών μετά τη ζύγιση σε αποστειρωμένους-αποπυρετογονοποιημένους περιέκτες. VIII. Συνεχής εκπαίδευση -επιβλεψη-τήρηση των κανόνων υγιεινής από το προσωπικό. IX. Περιοδική επιβεβαίωση-καταγραφή της ορθής διεργασίας υγρής αποστείρωσης, της σωστής λειτουργίας των μικροβιοκρατών φίλτρων (Hera Filters) και του συστήματος εξαερισμού. X. Μικροβιολογικός έλεγχος αέρα και επιφανειών κατά τη διάρκεια της ζύγισης. XI. Συνεχής παρακολούθηση-καταγραφή της διαφοράς πίεσης των χωρών ζύγισης και του Isolator με τους υπόλοιπους χώρους χαμηλότερης βαθμίδας. XII. Περιοδική συντήρηση-καταγραφή συντήρησης εξοπλισμού. XIII. Χρησιμοποίηση Isolator.	I,II,V,VI,VII,XIII:ΛΠΠ IV,VIII, IX, XII:ΛΠΠ III: CCP-6 X: CCP-7 XI: CCP-8	Επίπεδο επικινδυνότητας 6 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-6, CCP-7, CCP-8, ΛΠΠ (IV). Για το ΛΠΠ (IV) δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Ζύγιση πρώτων υλών και εκδόχων	Υπολείμματα καθαριστικών-απολυμαντικών, κυτταροστατικών πρώτων υλών ή εκδόχων ίδιας ή διαφορετικής κατηγορίας.	X	2	Μικρή πιθανότητα λόγω των γενικών προαπαιτούμενων.	3	Σοβαρή επίπτωση. Σαφής επίπτωση στην υγεία του ασθενούς ή του εργαζόμενου με βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα συμπτώματα.	4	I. Χρήση καθαριστικών-απολυμαντικών που δεν αφήνουν υπολείμματα και δεν είναι τοξικά. II. Χρησιμοποίηση διαφορετικών σκευών για κυτταροστατικές πρώτες ύλες και έκδοχα. III. Μέτρα ατομικής προστασίας IV. Χρησιμοποίηση Isolator. V. Συνεχής εκπαίδευση -επίβλεψη-τήρηση των κανόνων καθαρισμού-απολύμανσης από το προσωπικό. VI. Μακροσκοπικός έλεγχος για ύπαρξη υπολειμμάτων απολυμαντικών-κυτταροστατικών πρώτων υλών ίδιας ή διαφορετικής κατηγορίας πριν τη χρήση των σκευών και του εξοπλισμού. VII. Περιοδική επικύρωση (σε ετήσια βάση) της σωστής διαδικασίας καθαρισμού για την απομάκρυνση απολυμαντικών-κυτταροστατικών πρώτων υλών και εκδόχων (cleaning validation).	I,II,III,IV: ΠΠ V,VI,VII: ΛΠΠ	Επίπεδο επικινδυνότητας 4 (μεσαίο). Απουσία CCP. Αποτελεσματική η παρουσία των ΠΠ και ΛΠΠ στην ανίχνευση και στο περιορισμό του κινδύνου.
	Παρουσία ξένων σωμάτων [ρινίσματα μετάλλων από σκεύη, ινίδια από τα μέσα καθαρισμού, τρίχες από το προσωπικό, σωματίδια].	Φ	2	Μικρή πιθανότητα λόγω των γενικών προαπαιτούμενων. Περιορίζεται η παρουσία τους στο τελικό προϊόν λόγω της ύπαρξης πρόφιλτρου σε μετέπειτα στάδιο επεξεργασίας (άσηπτη διήθηση).	3	Σοβαρή επίπτωση. Πιθανή επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος από ενώσεις που προέρχονται από την αποδόμηση των ξένων σωμάτων. Πρόκληση βραχυπρόθεσμων ή μακροπρόθεσμων συμπτωμάτων.	4	I. Μακροσκοπικός έλεγχος για αλλοιώσεις των σκευών πριν και μετά τη χρησιμοποίησή τους. II. Χρήση σκευών από ανοξείδωτο ατσάλι. Αντικατάσταση σκευών με αλλοιώσεις. III. Μέτρα ατομικής προστασίας. IV. Συνεχής εκπαίδευση -επίβλεψη-τήρηση των κανόνων υγιεινής από το προσωπικό. V. Χρησιμοποίηση κατάλληλων μέσων καθαρισμού (πανάκια) που δεν αφήνουν ινίδια. VI. Χρησιμοποίηση καθαριστικών-απολυμαντικών που δεν διαβρώνουν τις επιφάνειες. VII. Περιοδικός έλεγχος (εβδομαδιαίος) σωματιδίων στους χώρους ζύγισης.	II,III,V,VI: ΠΠ I,IV,VII.: ΛΠΠ	Επίπεδο επικινδυνότητας 4 (μεσαίο). Απουσία CCP. Αποτελεσματική η παρουσία των ΠΠ και ΛΠΠ στην ανίχνευση και στο περιορισμό του κινδύνου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Λικινοδυναμικής	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Ανάμιξη συστατικών	Παρουσία αερόβιων βακτηρίων (TAMC) και μυκήτων (TYMC). Παρουσία παθογόνων μικροοργανισμών [S.aureus, P.aeruginosa, E.coli, Gram (-) bile tolerant bacteria, C.albicans]. Παρουσία ενδοτοξινών.	MIB	3	Μεσαία πιθανότητα. Πραγματικός κίνδυνος λόγω μετάδοσης των μικροοργανισμών από περιβάλλον και προσωπικό. Κίνδυνος περάσματος μικροοργανισμών και ενδοτοξινών από το φίλτρο διήθησης στο στάδιο της άσηπτης διήθησης.	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	6	I. Χρησιμοποίηση καθαρισμένων και στεγνών σκευών-εξοπλισμού ανάμιξης. II. Υγρή αποστείρωση σκευών-εξοπλισμού (π.χ βάνες, αναδευτήρας, φίλτρων διήθησης) που συμμετέχουν στο στάδιο ανάμιξης. III. Αποπυρετογονοποίηση του ανοξείδωτου δοχείου παραγωγής με πολλαπλά ξεβγάλματα με ενέσιμο ύδωρ (W.F.I). IV. Καθαρισμός-απολύμανση χώρου και επιφανειών μετά το τέλος των εργασιών. V. Έλεγχος θερμοκρασίας-χρόνου κάθε υγρής αποστείρωσης σκευών-εξοπλισμού. VI. Έλεγχος θερμοκρασίας-χρόνου κάθε αποπυρετογονοποίησης του ανοξείδωτου δοχείου παραγωγής με ενέσιμο ύδωρ (W.FI). VII. Έλεγχος σωστής εφαρμογής-καταγραφής των διαδικασιών καθαρισμού-απολύμανσης σε καθημερινή βάση. VIII. Αποτελεσματικότητα απολυμαντικών έναντι μικροοργανισμών (disinfectants efficacy). IX. Μελέτη αποτελεσματικότητας-καταλληλότητας της διεργασίας ανάμιξης ως προς το περιορισμό της μικροβιακής μόλυνσης (process validation). X. Παρακολούθηση-καταγραφή της διαφοράς πίεσης του χώρου ανάμιξης με τους υπόλοιπους χώρους χαμηλότερης βαθμίδας. XI. Μέτρα ατομικής προστασίας. XII. Συνεχής εκπαίδευση- επίβλεψη-τήρηση των κανόνων υγιεινής από το προσωπικό. XIII. Διήθηση αερίων (πεπιεσμένος αέρας, άζωτο) που χρησιμοποιούνται στο στάδια ανάμιξης μέσω φίλτρου διήθησης 0.22μm. XIV. Μικροβιολογικός έλεγχος (TAMC, TYMC, Παθογόνοι: E.coli, P.aeruginosa, Ενδοτοξίνες) ενέσιμου ύδωρ (W.F.I) καθημερινά από το δίκτυο νερού και μετά το τέλος της αποπυρετογονοποίησης από το παραγωγικό καζάνι. XV. Μικροβιολογικός έλεγχος διαλύματος μετά την ολοκλήρωση της ανάμιξης και πριν την έναρξη της άσηπτης διήθησης (TAMC, TYMC, Παθογόνων, Ενδοτοξίνες). Το δείγμα λαμβάνεται πριν από τελικό φίλτρο διήθησης 0.22μm. XVI. Μικροβιολογικός έλεγχος αέρα και επιφανειών κατά τη διάρκεια της ανάμιξης. XVII. Έλεγχος ακεραιότητας των φίλτρων διήθησης 0.22μm των αερίων μετά τη χρησιμοποίησή τους. XVIII. Περιοδικός μικροβιολογικός (μηνιαίος) έλεγχος αερίων. XIX. Περιοδική επιβεβαίωση-καταγραφή της ορθής διεργασίας υγρής αποστείρωσης, της αποπυρετογονοποίησης και της σωστής λειτουργίας των μικροβιοκρατών φίλτρων (Hepa Filters) και του συστήματος εξαερισμού (HVAC system). XX. Περιοδική συντήρηση-καταγραφή συντήρησης εξοπλισμού.	I,II,III,IV,VIII,IX,XI,XIII: ΠΠ VII,XII,XVIII,XIX,XX: ΛΠΠ V:CCP-9 VI:CCP-10 X:CCP-11 XIV:CCP-12 XV:CCP-13 XVI:CCP-14 XVII:CCP-15	Επίπεδο επικινδυνότητας 6 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-9, CCP-10, CCP-11, CCP-12, CCP-13, CCP-14, CCP-15, ΛΠΠ (VII). Για το ΛΠΠ (VII) δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Ανάμιξη συστατικών	Προσμίξεις (οργανικές, ανόργανες, υπολειμματικοί διαλύτες, νιτροζαμίνες), υπολείμματα καθαριστικών-απολυμαντικών, υπολείμματα κυτταροστατικών προϊόντων πρώτων υλών και εκδόχων ίδιας ή διαφορετικής κατηγορίας, υψηλή περιεκτικότητα κυτταροστατικών πρώτων υλών.	X	2	Μικρή πιθανότητα λόγω των γενικών προαπαιτούμενων	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	5	<p>I. Έλεγχος ορθής προσθήκης πρώτων υλών και εκδόχων στο παραγωγικό καζάνι.</p> <p>II. Χρήση διακριβωμένων ζυγών.</p> <p>III. Περιοδική συντήρηση-καταγραφή συντήρησης ζυγών.</p> <p>IV. Επιβεβαίωση της καταλληλότητας της διεργασίας ανάμιξης ως προς τη πρόκληση και ενίσχυση των χημικών κινδύνων (process validation).</p> <p>V. Χημικός έλεγχος διαλύματος (pH, Specific Gravity, Assay) μετά την ολοκλήρωση της ανάμιξης για την επιβεβαίωση της ορθής διεργασίας ανάμιξης.</p> <p>VI. Χημικός έλεγχος (TOC, Conductivity) στο ενέσιμο ύδωρ (W.F.I) καθημερινά από το δίκτυο νερού και μετά το τέλος της αποπυρετογονοποίησης από το παραγωγικό καζάνι.</p> <p>VII. Χρήση καθαριστικών-απολυμαντικών που δεν αφήνουν υπολείμματα και δεν είναι τοξικά.</p> <p>VIII. Καθαρισμός εξοπλισμού, χώρου και επιφανειών μετά το τέλος των εργασιών.</p> <p>IX. Μακροσκοπικός έλεγχος για ύπαρξη υπολειμμάτων καθαριστικών-απολυμαντικών-κυτταροστατικών πρώτων υλών ίδιας ή διαφορετικής κατηγορίας πριν τη χρήση των σκευών και του εξοπλισμού.</p> <p>X. Περιοδική επικύρωση (ετήσια) της σωστής διαδικασίας καθαρισμού για την απομάκρυνση απολυμαντικών-κυτταροστατικών πρώτων υλών και εκδόχων (cleaning validation).</p> <p>XI. Έλεγχος θερμοκρασίας διαλύματος κατά τη διάρκεια της ανάμιξης.</p> <p>XII. Περιοδικός χημικός (μηνιαίως) έλεγχος αερίων.</p> <p>XIII. Μελέτη απόδειξης απουσίας νιτροζαμινών στο στάδιο της ανάμιξης.</p> <p>XIV. Έλεγχος σωστής εφαρμογής-καταγραφής των διαδικασιών καθαρισμού σε καθημερινή βάση.</p>	<p>II, IV, VII, VIII, XIII: ΠΠ</p> <p>I, III, IX, X, XII: ΛΠΠ</p> <p>V: CCP-16</p> <p>VI: CCP-17</p> <p>XI: CCP-18</p>	<p>Επίπεδο επικινδυνότητας 6 (υψηλό).</p> <p>Εισαγωγή CCP-16, CCP-17, CCP-18, ΛΠΠ(IX), ΛΠΠ (XIV).</p> <p>Για τα ΛΠΠ(IX), ΛΠΠ (XIV) δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμων κρίσιμων ορίων.</p>

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Ανάμιξη συστατικών	Παρουσία ξένων σωμάτων (μέταλλα, ινίδια από τα μέσα καθαρισμού, τρίχες από το προσωπικό, σωματίδια).	Φ	2	Μικρή πιθανότητα λόγω των γενικών προαπαιτούμενων.	3	Σοβαρή επίπτωση. Πιθανή επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος από ενώσεις που προέρχονται από την αποδόμηση των ξένων σωμάτων. Πρόκληση βραχυπρόθεσμων ή μακροπρόθεσμων συμπτωμάτων.	4	<p>I. Μακροσκοπικός έλεγχος-καταγραφή για αλλοιώσεις του εξοπλισμού πριν και μετά τη χρησιμοποίησή του.</p> <p>II. Χρήση εξοπλισμού από ανοξείδωτο ασάλι. Αντικατάσταση εξοπλισμού με αλλοιώσεις.</p> <p>III. Χρησιμοποίηση κατάλληλων μέσων καθαρισμού (πανάκια, σφουγγάρια) που δεν αφήνουν ινίδια.</p> <p>IV. Μέτρα ατομικής προστασίας.</p> <p>V. Συνεχής εκπαίδευση -επίβλεψη-τήρηση των κανόνων υγιεινής από το προσωπικό.</p> <p>VI. Χρησιμοποίηση καθαριστικών-απολυμαντικών που δεν διαβρώνουν τις επιφάνειες.</p> <p>VII. Περιοδικός σωματιδιακός έλεγχος του χώρου ανάμιξης.</p>	II,III,IV,VI: ΠΠ I,V,VII: ΛΠΠ	Επίπεδο επικινδυνότητας 4 (μεσαίο). Απουσία CCP. Αποτελεσματική η παρουσία των ΠΠ και ΛΠΠ στην ανίχνευση και στο περιορισμό του κινδύνου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).





Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Πλύσιμο, Αποστείρωση & Αποπυρετογονοποίηση πρωτοταγών υλικών συσκευασίας	Γυάλινα Φιαλίδια									
	Παρουσία αερόβιων βακτηρίων (TAMC) και μυκήτων (TYMC). Παρουσία παθογόνων μικροοργανισμών [S.aureus, P.aeruginosa, E.coli, Gram (-) bile tolerant bacteria, C.albicans]. Παρουσία ενδοτοξινών.	MIB	2	Μικρή πιθανότητα λόγω της διεργασίας πλυσίματος και αποπυρετογονοποίησης	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	5	I. Έλεγχος θερμοκρασίας της ζώνης θέρμανσης σε κάθε αποπυρετογονοποίηση των γυάλινων φιαλιδίων. II. Περιοδική επιβεβαίωση-καταγραφή της ορθής διεργασίας πλυσίματος και αποπυρετογονοποίησης των γυάλινων φιαλιδίων καθώς και της σωστής λειτουργίας των μικροβιοκρατών φίλτρων (Hepa Filters) που παρέχουν βαθμίδα καθαρότητας Α στις ζώνες θέρμανσης και ψύξης. III. Παρακολούθηση-καταγραφή της διαφοράς πίεσης της θερμής ζώνης και της ζώνης ψύξης σε σχέση με το χώρο βαθμίδα καθαρότητας Γ. IV. Περιοδική συντήρηση-καταγραφή συντήρησης του τούνελ. V. Μικροβιολογικός έλεγχος (TAMC, TYMC, Παθογόνοι: E.coli, P.aeruginosa, Ενδοτοξίνες) ενέσιμου ύδατος (W.F.I) καθημερινά από το δίκτυο νερού και από το σημείο χρήσης πλυσίματος των γυάλινων φιαλιδίων.	II,IV: ΛΠΠ I: CCP-19 III: CCP-20 V: CCP-21	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-19, CCP-20, CCP-21.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Πλύσιμο, Αποστείρωση & Αποπυρετογονοποίηση πρωτοταγών υλικών συσκευασίας	Γυάλινα Φιαλίδια									
	Προσμίξεις (οργανικές και ανόργανες), γράσα- λάδια λίπανσης από τον εξοπλισμό πλυσίματος.	X	2	Μικρή πιθανότητα λόγω των προσ απαιτούμενων μέτρων	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	5	I. Περιοδική επιβεβαίωση-καταγραφή της ορθής διεργασίας πλυσίματος των γυάλινων φιαλιδίων. II. Χημικός έλεγχος στο ενέσιμο ύδωρ (W.FI) καθημερινά από το δίκτυο νερού και από το σημείο χρήσης πλυσίματος των γυάλινων φιαλιδίων. III. Έλεγχος θερμοκρασίας στη ζώνη ψύξης για κάθε έξοδο φιαλιδίων από το τούνελ (γυάλινα φιαλίδια υψηλών θερμοκρασιών αποδοθούν το προϊόν με αποτέλεσμα τη παραγωγή οργανικών προσμίξεων). IV. Περιοδική συντήρηση-καταγραφή συντήρησης του τούνελ. V. Καθαρισμός του εξοπλισμού πλυσίματος μετά τη χρήση. VI. Έλεγχος σωστής εφαρμογής-καταγραφή της διαδικασίας καθαρισμού μετά τη χρήση. VII. Χρησιμοποίηση καθαριστικών που δεν διαβρώνουν τις επιφάνειες.	V,VII: ΠΠ I,IV,VI: ΛΠΠ II: CCP-22 III: CCP-23	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-22, CCP-23, ΛΠΠ(VI). Για το ΛΠΠ (VI) δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.
	Παρουσία ξένων σωμάτων (θραύσματα γυαλιών, σωματίδια, μέταλλα, ινίδια)	Φ	2	Μικρή πιθανότητα λόγω των προσ απαιτούμενων μέτρων	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	5	I. Περιοδική επιβεβαίωση-καταγραφή της ορθής διεργασίας πλυσίματος και αποπυρετογονοποίησης των γυάλινων φιαλιδίων καθώς και της σωστής λειτουργίας των μικροβιοκρατών φίλτρων (Hera Filters) που παρέχουν βαθμίδα καθαρότητας Α στις ζώνες θέρμανσης και ψύξης. II. Περιοδική συντήρηση-καταγραφή συντήρησης του τούνελ. III. Καθαρισμός εξοπλισμού πλυσίματος και ιμάντα μεταφοράς των γυάλινων φιαλιδίων μετά τη χρήση. IV. Καθορισμός κατάλληλης ταχύτητας του ιμάντα για την αποφυγή σπασμάτων των γυάλινων φιαλιδίων. V. Χρησιμοποίηση κατάλληλων μέσων καθαρισμού που δεν αφήνουν ινίδια. VI. Χρησιμοποίηση καθαριστικών που δεν διαβρώνουν τις επιφάνειες. VII. Έλεγχος σωστής εφαρμογής-καταγραφή της διαδικασίας καθαρισμού μετά τη χρήση. VIII. Καταγραφή χρονικών διαστημάτων σπασμάτων γυάλινων φιαλιδίων. IX. Μακροσκοπικός έλεγχος των γυάλινων φιαλιδίων στην έξοδο του τούνελ για την ύπαρξη ορατών ξένων σωμάτων.	I,II,III,IV,V,VI: ΠΠ VII,VIII,IX: ΛΠΠ	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή ΛΠΠ (VII), (VIII), (IX) ως τελικά μέτρα ανίχνευσης και περιορισμού του κινδύνου λόγω απουσίας CCP μιας και δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΔΠΠ)
Πλύσιμο, Αποστείρωση & Αποπυρετογονοποίηση πρωτοταγών υλικών συσκευασίας	Ελαστικά πώματα									
	Παρουσία αερόβιων βακτηρίων (TAMC) και μυκήτων (TYMC). Παρουσία παθογόνων μικροοργανισμών [S.aureus, P.aeruginosa, E.coli, Gram (-) bile tolerant bacteria, C.albicans]. Παρουσία ενδοτοξινών.	MIB	2	Μικρή πιθανότητα λόγω της διεργασίας της αποστείρωσης	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Άμεση επιμόλυνση των τελικών προϊόντων. Η παρουσία μικροοργανισμών και μη επιτρεπτόν επιπέδων ενδοτοξινών στα στείρα προϊόντα μπορούν να οδηγήσουν στο θάνατο	5	I. Έλεγχος θερμοκρασίας και χρόνου σε κάθε υγρή αποστείρωση ελαστικών πωμάτων. II. Έλεγχος θερμοκρασίας και χρόνου ξήρανσης μετά από κάθε αποστείρωση ελαστικών πωμάτων (εξάλειψη υγρασίας η οποία ευνοεί την ανάπτυξη, το πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των μικροοργανισμών). III. Περιοδική επιβεβαίωση-καταγραφή της ορθής διεργασίας υγρής αποστείρωσης και ξήρανσης των ελαστικών πωμάτων. IV. Περιοδική συντήρηση-καταγραφή συντήρησης του υγρού ατμοκλιβάνου και του ξηρού κλιβάνου.	III,IV: ΔΠΠ I: CCP-24 II: CCP-25	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-24, CCP-25.
	Εκχυλίσμας και εκπλύμενες χημικές ενώσεις	X	1	Πολύ Μικρή πιθανότητα λόγω ανθεκτικότητας των ελαστικών πωμάτων στη θερμοκρασία και στο χρόνο της υγρής αποστείρωσης	3	Σοβαρή επίπτωση. Σαφής επίπτωση στην υγεία με βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα συμπτώματα.	3	I. Μελέτες απόδειξης ανθεκτικότητας των ελαστικών πωμάτων στη θερμοκρασία και στο χρόνο της υγρής αποστείρωσης από το προμηθευτή και το παραγωγό.	I: ΠΠ	Επίπεδο επικινδυνότητας 3 (μεσαίο). Απουσία CCP. Αποτελεσματική η παρουσία του ΠΠ στο περιορισμό του κινδύνου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΔΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Άσηπτη Διήθηση	Παρουσία αερόβιων βακτηρίων (TAMC) και μυκήτων (TYMC). Παρουσία παθογόνων μικροοργανισμών [S.aureus, P.aeruginosa, E.coli, Gram (-) bile tolerant bacteria, C.albicans]. Παρουσία ενδοτοξινών.	MIB	2	Μικρή πιθανότητα λόγω της διεργασίας της άσηπτης διήθησης για το περιορισμό των μικροοργανισμών και των προληπτικών μέτρων ελέγχου στα προηγούμενα στάδια επεξεργασίας για το περιορισμό των ενδοτοξινών.	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Άμεση επιμόλυνση των τελικών προϊόντων. Η παρουσία μικροοργανισμών και μη επιτρεπτών επιπέδων ενδοτοξινών στα στείρα προϊόντα μπορούν να οδηγήσουν στο θάνατο.	5	I. Χρησιμοποίηση τουλάχιστον ενός αποστειρωμένου φίλτρου 0.22μm στη διήθηση του προϊόντος. II. Παροχή πιστοποιητικού καταλληλότητας φίλτρων διήθησης 0.22μm από προμηθευτή για κάθε παρτίδα παραλαβής. III. Επικύρωση αξιοπιστίας της στείρας διήθησης του προϊόντος υπό συνθήκες χειρίστης περίπτωσης (χρησιμοποίηση μικροοργανισμού μικρού μεγέθους και υψηλής συγκέντρωσης). IV. Έλεγχος ακεραιότητας αποστειρωμένου φίλτρου διήθησης του προϊόντος πριν από τη χρήση και μετά την υγρή αποστείρωση καθώς και μετά τη χρήση. V. Το άζωτο το οποίο χρησιμοποιείται στην άσηπτη διήθηση πρέπει να διηθείται μέσω αποστειρωμένου φίλτρου διήθησης 0.22μm. VI. Έλεγχος ακεραιότητας του αποστειρωμένου φίλτρου διήθησης του αζώτου πριν και μετά τη χρήση. VII. Έλεγχος θερμοκρασίας και χρόνου σε κάθε υγρή αποστείρωση όλων των φίλτρων διήθησης. VIII. Περιοδική επιβεβαίωση-καταγραφή της ορθής διεργασίας υγρής αποστείρωσης των αποστειρωμένων φίλτρων διήθησης. IX. Περιοδική επιβεβαίωση-καταγραφή της καταλληλότητας της διεργασίας της άσηπτης διήθησης ως προς τη μη πρόκληση και ενίσχυση των μικροβιολογικών κινδύνων (media fill) <sup>a</sup> . X. Μέτρα ατομικής προστασίας XI. Συνεχής εκπαίδευση -επίβλεψη-τήρηση των κανόνων υγιεινής από το προσωπικό.	I,II,III,V,X: ΠΠ VIII,IX,X: ΛΠΠ IV: CCP-26 VI: CCP-27 VII: CCP-28	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-26, CCP-27, CCP-28.

<sup>a</sup> Media fill: Προσομοίωση που χρησιμοποιείται για την πιστοποίηση των διαδικασιών και του προσωπικού που ασχολούνται με τη στείρα παρασκευή, ώστε να διασφαλιστεί ότι οι διαδικασίες και το προσωπικό είναι σε θέση να προετοιμάζουν στείρα παρασκευάσματα φαρμάκων χωρίς επιμόλυνση από μικροοργανισμούς.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Άσηπτη Διήθηση	Εκχυλίσιμες και εκπλύσιμες χημικές ενώσεις	X	2	Μικρή πιθανότητα λόγω της συμβατότητας των προϊόντων με τα φίλτρα διήθησης	3	Σοβαρή επίπτωση. Σαφής επίπτωση στην υγεία με βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα συμπτώματα.	4	I. Μελέτη απόδειξης συμβατότητας προϊόντων (μη προσρόφηση και μη δραστικότητα του προϊόντος) με τα φίλτρα διήθησης. II. Επιβεβαίωση της καταλληλότητας της διεργασίας της άσηπτης διήθησης ως προς τη μη πρόκληση και ενίσχυση των χημικών κινδύνων (process validation) III. Έλεγχος πιστοποιητικού καταλληλότητας των φίλτρων διήθησης από το προμηθευτή.	I,II: ΠΠ III: ΛΠΠ	Επίπεδο επικινδυνότητας 4 (μεσαίο). Απουσία CCP. Αποτελεσματική η παρουσία των ΠΠ και ΛΠΠ στην ανίχνευση και στο περιορισμό του κινδύνου.
	Παρουσία ξένων σωμάτων (πλαστικό, σωματίδια)	Φ	1	Πολύ μικρή πιθανότητα λόγω της καταλληλότητας του υλικού κατασκευής των φίλτρων διήθησης	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Άμεση επιμόλυνση των τελικών προϊόντων.	4	I. Έλεγχος πιστοποιητικού καταλληλότητας των φίλτρων διήθησης από το προμηθευτή.	I: ΛΠΠ	Επίπεδο επικινδυνότητας 4 (μεσαίο). Απουσία CCP. Αποτελεσματική η παρουσία του ΛΠΠ στην ανίχνευση και στο περιορισμό του κινδύνου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Άσηπτο Γέμισμα	Παρουσία οποιουδήποτε μικροοργανισμού και επιπέδου ενδοτοξίνης σε βαθμίδα καθαρότητας Α. Παρουσία μικροοργανισμών σε μη επιτρεπτά επίπεδα σε βαθμίδα καθαρότητας Β. Στη συγκεκριμένη βαθμίδα ανεπιθύμητοι θεωρούνται οι μικροοργανισμοί που είναι δύσκολο να ελεγχθούν: σπορογόνοι μικροοργανισμοί gram (+) bacillus & μύκητες και παθογόνοι μικροοργανισμοί S.aureus, P.aeruginosa, E.coli, Gram (-) bile tolerant bacteria, C.albicans.	MIB	2	Μικρή πιθανότητα λόγω πραγματοποίησης του άσηπτου γεμίσματος σε γεμιστική μηχανή βαθμίδα καθαρότητας Α, χρήσης αποστειρωμένου εξοπλισμού-υλικών, κατάλληλης ενδυμασίας και περιορισμένης δραστηριότητας του προσωπικού στη γεμιστική μηχανή βαθμίδα καθαρότητας Α.	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	5	I. Υγρή αποστείρωση εξοπλισμού (π.χ ανοξείδωτο δοχείο τοποθέτησης προϊόντος μετά την άσηπτη διήθηση, αντλίες, βελόνες) και υλικών (π.χ ενδυμασία, καθαριστικά μέσα) που χρησιμοποιούνται στο άσηπτο γέμισμα και γενικότερα στο στείρο χώρο. II. Χρησιμοποίηση καθαρών, στεγνών χωρίς αλλοιώσεις υλικών και εξοπλισμού που χρησιμοποιούνται στο άσηπτο γέμισμα και γενικότερα στο στείρο χώρο. III. Χημική απολύμανση και απολύμανση με ακτινοβολία (UV lamp) εξοπλισμού (π.χ teflon γεμιστικής μηχανής) και υλικών (θεραπευτικά υλικά περιβαλλοντικών ελέγχων, αποστειρωμένα γάντια έτοιμα για χρήση). Η χημική απολύμανση και η απολύμανση με ακτινοβολία (UV lamp) πραγματοποιούνται ταυτόχρονα. IV. Έλεγχος θερμοκρασίας και χρόνου σε κάθε υγρή αποστείρωση υλικών και εξοπλισμού. V. Έλεγχος χρόνου χημικής απολύμανσης και απολύμανσης με ακτινοβολία σε κάθε είσοδο υλικών και εξοπλισμού στο στείρο χώρο. VI. Έλεγχος συσκευασιών εξοπλισμού και υλικών για υγρασία και αλλοιώσεις στο στείρο χώρο μετά την αποστείρωση και πριν τη χρήση. VII. Αξιολόγηση και περιοδική επαναξιολόγηση-καταγραφή του προσωπικού στη διαδικασία της άσηπτης ενδυμασίας.	I,II,III,IX,XI: ΠΠ VI,VII,VIII,X,XIII,XIV,X VII,XVIII: ΛΠΠ IV: CCP-29 V: CCP-30 XII: CCP-31 XV: CCP-32 XVI: CCP-33	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-29, CCP-30, CCP-31, CCP-32, CCP-33, ΛΠΠ(VI), ΛΠΠ(X). Για τα ΛΠΠ (VI), (X) δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Αποκινδυνεύσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΑΠΠ)
Άσηπτο Γέμισμα	Παρουσία οποιουδήποτε μικροοργανισμού και επιπέδου ενδοτοξίνης σε βαθμίδα καθαρότητας Α. Παρουσία μικροοργανισμών σε μη επιτρεπτά επίπεδα σε βαθμίδα καθαρότητας Β. Στη συγκεκριμένη βαθμίδα ανεπιθύμητοι θεωρούνται οι μικροοργανισμοί που είναι δύσκολο να ελεγχθούν: σπορογόνοι μικροοργανισμοί gram (+) bacillus & μύκητες και παθογόνοι μικροοργανισμοί S.aureus, P.aeruginosa, E.coli, Gram (-) bile tolerant bacteria, C.albicans.	MIB	2	Μικρή πιθανότητα λόγω πραγματοποίησης του άσηπτου γεμίσματος σε γεμιστική μηχανή βαθμίδα καθαρότητας Α, χρήσης αποστειρωμένου εξοπλισμού-υλικών, κατάλληλης ενδυμασίας και περιορισμένης δραστηριότητας του προσωπικού στη γεμιστική μηχανή βαθμίδα καθαρότητας Α.	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	5	VIII. Συνεχής εκπαίδευση -επίβλεψη-τήρηση κανόνων υγιεινής και άσηπτων χειρισμών και παρεμβάσεων από το προσωπικό στο στείρο χώρο. IX. Καθαρισμός-απολύμανση χώρου και εξοπλισμού μετά το τέλος των εργασιών. X. Έλεγχος σωστής εφαρμογής-καταγραφή της διαδικασίας καθαρισμού-απολύμανσης χώρων και εξοπλισμού μετά το τέλος των εργασιών. XI. Αποτελεσματικότητα απολυμαντικών έναντι μικροοργανισμών (disinfectants efficacy). XII. Παρακολούθηση-καταγραφή της διαφοράς πίεσης του στείρου χώρου με τους υπόλοιπους χώρους χαμηλότερης βαθμίδας κατά τη διάρκεια λειτουργίας του στείρου χώρου. XIII. Περιοδική επιβεβαίωση-καταγραφή της ορθής διεργασίας αποστείρωσης, της σωστής λειτουργίας των μικροβιοκρατών φίλτρων (Hera Filters) και του συστήματος εξαερισμού (HVAC system). XIV. Περιοδική συντήρηση-καταγραφή συντήρησης του εξοπλισμού και του στείρου χώρου. XV. Μικροβιολογικός έλεγχος αέρα, επιφανειών και προσωπικού (ενδυμασία-γάντια) στις βαθμίδες καθαρότητας Α και Β. XVI. Έλεγχος θερμοκρασίας και υγρασίας κατά τη διάρκεια λειτουργίας του στείρου χώρου. XVII. Περιοδική επιβεβαίωση-καταγραφή της καταλληλότητας της διεργασίας του άσηπτου γεμίσματος ως προς το ρίσκο μικροβιακής επιμόλυνσης μέσω της πραγματοποίησης του media fill (προσομοίωση ολόκληρης της άσηπτης παραγωγικής διεργασίας προκειμένου να επαληθευτεί η ικανότητα της διεργασίας να διασφαλίσει τη στείριότητα του προϊόντος). XVIII. Ταυτοποίηση-καταγραφή μικροοργανισμών που ανιχνεύονται στη βαθμίδα καθαρότητας Β. Η ταυτοποίηση των μικροοργανισμών πραγματοποιείται σε γένος και σε είδος (π.χ Staphylococcus=γένος, aureus=είδος).	I,II,III,IX,XI: ΠΠ VI,VII,VIII,X,XIII,XIV, XVII,XVIII: ΑΠΠ IV: CCP-29 V: CCP-30 XII: CCP-31 XV: CCP-32 XVI: CCP-33	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-29, CCP-30, CCP-31, CCP-32, CCP-33, ΑΠΠ(VI), ΑΠΠ(X). Για τα ΑΠΠ (VI), (X) δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΑΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Άσηπτο Γέμισμα	Προσμίξεις (οργανικές, ανόργανες, υπολειμματικοί διαλύτες, νιτροζαμίνες), υπολείμματα καθαριστικών-απολυμαντικών, υπολείμματα κυτταροστατικών προϊόντων ίδιας ή διαφορετικής κατηγορίας, υψηλή περιεκτικότητα κυτταροστατικών προϊόντων, γράσα-λάδια από τον εξοπλισμό της γεμιστικής μηχανής	X	2	Μικρή πιθανότητα λόγω των γενικών προαπαιτούμενων.	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Άμεση επιμόλυνση των τελικών προϊόντων. Κίνδυνος για τη πρόκληση καρκινογενέσεων που μπορούν να οδηγήσουν στο θάνατο.	5	I. Επιβεβαίωση της καταλληλότητας της διεργασίας του άσηπτου γεμίσματος ως προς τη μη πρόκληση και ενίσχυση των χημικών κινδύνων (process validation). II. Χρήση καθαριστικών- απολυμαντικών που δεν αφήνουν υπολείμματα και δεν είναι τοξικά. III. Καθαρισμός εξοπλισμού και επιφανειών μετά το τέλος των εργασιών. IV. Έλεγχος σωστής εφαρμογής-καταγραφή της διαδικασίας καθαρισμού-απολύμανσης χώρων, επιφανειών και εξοπλισμού μετά το τέλος των εργασιών. V. Μακροσκοπικός έλεγχος για ύπαρξη υπολειμμάτων απολυμαντικών-κυτταροστατικών προϊόντων σε εξοπλισμό πριν την αποστείρωση τους. VI. Περιοδική επικύρωση-καταγραφή της σωστής διαδικασίας καθαρισμού για την απομάκρυνση απολυμαντικών-κυτταροστατικών προϊόντων (cleaning validation). VII. Μέτρα ατομικής προστασίας. VIII. Συνεχής εκπαίδευση -επίβλεψη-τήρηση των κανόνων υγιεινής από το προσωπικό. IX. Χημικός έλεγχος προϊόντος σε περίπτωση που δεν ακολουθούν τα στάδια της λυοφιλοποίησης και της υγρής αποστείρωσης του προϊόντος (Appearance, Identification, Assay, pH, Water Content, Impurities) X. Μελέτη απόδειξης απουσίας νιτροζαμινών, υπολειμματικών διαλυτών στο στάδιο του άσηπτου γεμίσματος.	I,II,III,VII,X: ΠΠ IV,V,VI,VIII: ΛΠΠ IX: CCP-34	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-34, ΛΠΠ(IV), (V). Για τα ΛΠΠ (IV), (V) δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).





Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Άσηπτο Γέμισμα	Παρουσία ξένων σωμάτων: σωματίδια-μέταλλο-πλαστικό από τον εξοπλισμό, γυαλί από σπάσιμο γυαλινών φιαλιδίων, χαρτί από τη συσκευασία των ελαστικών πωμάτων, ίνες-ινίδια από την ενδυμασία του προσωπικού και τα καθαριστικά μέσα, τρίχες από το προσωπικό	Φ	2	Μικρή πιθανότητα λόγω των γενικών προαπαιτούμενων.	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	5	<p>I. Σωματιδιακός έλεγχος αέρα κατά τη διάρκεια του άσηπτου γεμίσματος στις βαθμίδες καθαρότητας Α και Β.</p> <p>II. Κατάλληλη ρύθμιση ταχύτητας γεμίσματος για την αποφυγή σπασμάτων των φιαλιδίων.</p> <p>III. Ψαλίδια αιχμηρής λειτουργίας για το σωστό κόψιμο των χάρτινων συσκευασιών των ελαστικών πωμάτων.</p> <p>IV. Χρησιμοποίηση καθαριστικών-απολυμαντικών που δεν διαβρώνουν τις επιφάνειες.</p> <p>V. Καθαρισμός εξοπλισμού γεμιστικής μηχανής και στείρου χώρου μετά το τέλος των εργασιών.</p> <p>VI. Έλεγχος σωστής εφαρμογής-καταγραφή της διαδικασίας καθαρισμού μετά το τέλος των εργασιών.</p> <p>VII. Περιοδική συντήρηση-καταγραφή συντήρησης του εξοπλισμού της γεμιστικής μηχανής και του στείρου χώρου.</p> <p>VIII. Περιοδική επιβεβαίωση-καταγραφή της σωστής λειτουργίας των μικροβιοκρατών φίλτρων (Hera Filters) και του συστήματος εξαερισμού (HVAC system).</p> <p>IX. Καταλληλότητα της στείρας ενδυμασίας του προσωπικού που ελαχιστοποιεί την απελευθέρωση ινών-ινιδίων και σωματιδίων.</p> <p>X. Καταλληλότητα καθαριστικών μέσων ως προς την απελευθέρωση ινών, ινιδίων και σωματιδίων.</p> <p>XI. Μακροσκοπικός έλεγχος για αλλοιώσεις της ενδυμασίας πριν την αποστείρωση.</p> <p>XII. Μακροσκοπικός έλεγχος για αλλοιώσεις σε εξοπλισμό-υποδομές στείρου σε καθημερινή βάση.</p> <p>XIII. Επίβλεψη της διεργασίας-καταγραφή του άσηπτου γεμίσματος καθ' όλη τη διάρκεια από το προσωπικό για τη πρόκληση ξένων σωμάτων.</p> <p>XIV. Αξιολόγηση και περιοδική επαναξιολόγηση-καταγραφή του προσωπικού στη διαδικασία άσηπτης ενδυμασίας.</p> <p>XV. Συνεχής εκπαίδευση -επίβλεψη-τήρηση κανόνων υγιεινής και άσηπτων χειρισμών και παρεμβάσεων από το προσωπικό στο στείρο χώρο.</p> <p>XVI. Επιβεβαίωση της καταλληλότητας της διεργασίας του άσηπτου γεμίσματος ως προς τη μη πρόκληση ξένων σωμάτων (process validation).</p>	II,III,IV,V,IX,X: ΠΠ VI,VII,VIII,XI,XII,XIII,XIV,XV,XVI: ΛΠΠ I: CCP-35	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-35, ΛΠΠ(VI),(XI),(XII),(XIII). Για τα ΛΠΠ (VI), (XI), (XII), (XIII) δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Λυοφιλοποίηση	Παρουσία οποιουδήποτε μικροοργανισμού και επιπέδου ενδοτοξίνης. Πηγή προέλευσης: προσωπικό κατά τη μεταφορά και τη φόρτωση του προϊόντος στο λυοφιλοποιητή, αέρας και επιφάνειες λυοφιλοποιητή, δίσκοι τοποθέτησης προϊόντος	MIB	3	Μεσαία πιθανότητα. Δικαιολόγηση: Άμεση συμμετοχής του προσωπικού στη τοποθέτηση των δίσκων του προϊόντος στο LAF για μεταφορά καθώς και στη φόρτωση τους στο λυοφιλοποιητή. Η πιθανότητα κρίνεται μεσαία και όχι υψηλή λόγω των προαπαιτούμενων προγραμμάτων ως προς το προσωπικό και γενικότερα ως προς τον εξοπλισμό.	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	6	I. Υγρή Αποστείρωση λυοφιλοποιητή πριν από κάθε φορτίο, μετά από καθαρισμό και συντήρηση. II. Ξηρή αποστείρωση δίσκων τοποθέτησης προϊόντος και υγρή αποστείρωση φίλτρων διήθησης αερίων. III. Έλεγχος θερμοκρασίας και χρόνου σε κάθε υγρή αποστείρωση του λυοφιλοποιητή. IV. Έλεγχος θερμοκρασίας και χρόνου σε κάθε υγρή αποστείρωση των φίλτρων διήθησης. V. Έλεγχος ακεραιότητας και χρόνου σε κάθε ξηρή αποστείρωση των δίσκων. VI. Τα αέρια (πεπιεσμένος αέρας, άζωτο) που χρησιμοποιούνται στη διεργασία της λυοφιλοποίησης διηθούνται μέσω αποστειρωμένων φίλτρων διήθησης 0.22μm. VII. Έλεγχος ακεραιότητας των αποστειρωμένων φίλτρων διήθησης των αερίων πριν και μετά τη χρήση. VIII. Καθαρισμός των επιφανειών του λυοφιλοποιητή καθώς και των ραφιών του μετά το άδειασμα του προϊόντος από το λυοφιλοποιητή. IX. Έλεγχος σωστής εφαρμογής-καταγραφή της διαδικασίας καθαρισμού. X. Συνεχής εκπαίδευση -επίβλεψη-τήρηση κανόνων υγιεινής και άσηπτων χειρισμών από το προσωπικό ως προς τη τοποθέτηση των δίσκων του προϊόντος στο LAF (βαθμίδα καθαρότητας Α) για μεταφορά καθώς και τη φόρτωση τους στο λυοφιλοποιητή (βαθμίδα καθαρότητας Α) . XI. Αξιολόγηση και περιοδική επαναξιολόγηση-καταγραφή του προσωπικού στη διαδικασία άσηπτης ενδυσμίας. XII. Περιοδική επιβεβαίωση-καταγραφή της ορθής διεργασίας των εξοπλισμών υγρής και ξηρής αποστείρωσης καθώς, του LAF και της σωστής λειτουργίας των μικροβιοκρατών φίλτρων (Hera Filters) και του συστήματος εξαερισμού (HVAC system) του στείρου χώρου. XIII. Περιοδική συντήρηση-καταγραφή συντήρησης του εξοπλισμού (λυοφιλοποιητής, υγρός ατμοκλίβανος, ξηρός κλίβανος, LAF, στείρος χώρος). XIV. Μικροβιολογικός έλεγχος αέρα, επιφανειών και προσωπικού κατά τη τοποθέτηση των δίσκων του προϊόντος στο LAF για μεταφορά καθώς και κατά τη φόρτωση τους στο λυοφιλοποιητή (βαθμίδες καθαρότητας Α). XV. Επιβεβαίωση της καταλληλότητας-καταγραφή της διεργασίας της λυοφιλοποίησης μέσω του media fill. XVI. Έλεγχος κύκλου λυοφιλοποίησης (ψύξη, πρωταρχική ξήρανση, δευτεροταγής ξήρανση) για κάθε προϊόν. XVII. Επιβεβαίωση της καταλληλότητας της διεργασίας της λυοφιλοποίησης ως προς το πωματισμό των φιαλιδίων (process validation).	I,II,VI,VIII,XVII : ΠΠ IX,X,XI,XII,XIII, XV: ΛΠΠ III: CCP-36 IV: CCP-37 V:CCP-38 VII: CCP-39 XIV: CCP-40 XVI:CCP-41	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-36, CCP-37, CCP-38, CCP-39, CCP-40,CCP-41, ΛΠΠ(IX). Για το ΛΠΠ (IX) δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Λοοφιλότητας	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Λυοφιλοποίηση	Προσμίξεις (οργανικές, ανόργανες, υπολειμματικοί διαλύτες) που προέρχονται από το προϊόν ή τον εξοπλισμό του λυοφιλοποιητή, υπολείμματα καθαριστικών, υπολείμματα κυτταροστατικών προϊόντων ίδιας ή διαφορετικής κατηγορίας, υψηλή περιεκτικότητα κυτταροστατικών προϊόντων, γράσα-λάδια από το λυοφιλοποιητή	X	2	Μικρή πιθανότητα λόγω των γενικών προαπαιτούμενων.	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	5	I. Επιβεβαίωση της καταλληλότητας της διεργασίας της λυοφιλοποίησης ως προς τη μη πρόκληση και ενίσχυση των χημικών κινδύνων (process validation). II. Έλεγχος κύκλου λυοφιλοποίησης (ψύξη, πρωταρχική ξήρανση, δευτεροταγής ξήρανση) για κάθε προϊόν. III. Χρήση καθαριστικών που δεν αφήνουν υπολείμματα και δεν είναι τοξικά. IV. Καθαρισμός των επιφανειών του λυοφιλοποιητή καθώς και των ραφιών του μετά το άδειασμα του προϊόντος από το λυοφιλοποιητή. V. Έλεγχος σωστής εφαρμογής διαδικασίας καθαρισμού-μακροσκοπικός έλεγχος για ύπαρξη υπολειμμάτων καθαριστικών-κυτταροστατικών προϊόντων σε λυοφιλοποιητή μετά το καθαρισμό. VI. Περιοδική επικύρωση-καταγραφή της σωστής διαδικασίας καθαρισμού για την απομάκρυνση απολυμαντικών-κυτταροστατικών προϊόντων (cleaning validation). VII. Περιοδική συντήρηση-καταγραφή συντήρησης του λυοφιλοποιητή. VIII. Χημικός έλεγχος προϊόντος (Appearance, Identification, pH, Water Content, Assay, Impurities) σε περίπτωση που δεν ακολουθεί το στάδιο της υγρής αποστείρωσης του προϊόντος.	I,IV: ΠΠ V,VI,VII: ΛΠΠ II: CCP-41 (ίδιο με εκείνου του μικροβιολογικού κινδύνου) VIII: CCP-42	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-41, CCP-42, ΛΠΠ(V). Για το ΛΠΠ (V) δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Λικαινόνεσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Λυοφιλοποίηση	Παρουσία ξένων σωμάτων: σωματίδια από τον αέρα-το προσωπικό-τον εξοπλισμό (λυοφιλοποιητής, δίσκοι), μέταλλο από τον εξοπλισμό (λυοφιλοποιητής, δίσκοι), γυαλί από σπάσιμο των γυάλινων φιαλιδίων κατά τη διεργασία της λυοφιλοποίησης, ίνες-ινίδια από την ενδυμασία του προσωπικού και τα καθαριστικά μέσα, τρίχες από το προσωπικό	Φ	2	Μικρή πιθανότητα λόγω των γενικών προαπαιτούμενων.	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	5	<p>I. Σωματιδιακός έλεγχος κατά τη τοποθέτηση των δίσκων στο LAF, κατά τη μεταφορά των δίσκων στο LAF και κατά τη φόρτωση των δίσκων στο λυοφιλοποιητή (βαθμίδες καθαρότητας Α).</p> <p>II. Χρησιμοποίηση ανοξείδωτου μεταλλικού εξοπλισμού (λυοφιλοποιητής, δίσκοι) από ατσάλι ο οποίος δεν αλλοιώνεται μακροπρόθεσμα με τις αποστειρώσεις και την επαφή του με τα καθαριστικά διαλύματα.</p> <p>III. Καθαρισμός των επιφανειών του λυοφιλοποιητή καθώς και των ραφιών του μετά το άδειασμα του προϊόντος από το λυοφιλοποιητή.</p> <p>IV. Έλεγχος σωστής εφαρμογής διαδικασίας καθαρισμού-μακροσκοπικός έλεγχος για ύπαρξη ξένων σωμάτων μετά το καθαρισμό.</p> <p>V. Εκπαίδευση-καταγραφή του προσωπικού ως προς την ήπια τοποθέτηση των δίσκων στο λυοφιλοποιητή για την αποφυγή σπασμάτων των γυάλινων φιαλιδίων.</p> <p>VI. Περιοδική συντήρηση-καταγραφή συντήρησης του λυοφιλοποιητή.</p> <p>VII. Καταλληλότητα της στείρας ενδυμασίας του προσωπικού και των καθαριστικών μέσων ώστε να ελαχιστοποιείται η απελευθέρωση ινών-ινιδίων και σωματιδίων.</p> <p>VIII. Συνεχής εκπαίδευση -επίβλεψη-τήρηση κανόνων υγιεινής και άσηπτων χειρισμών από το προσωπικό ως προς τη τοποθέτηση των δίσκων του προϊόντος στο LAF (βαθμίδα καθαρότητας Α) για μεταφορά καθώς και τη φόρτωση τους στο λυοφιλοποιητή (βαθμίδα καθαρότητας Α).</p> <p>IX. Αξιολόγηση και περιοδική επαναξιολόγηση-καταγραφή του προσωπικού στη διαδικασία άσηπτης ενδυμασίας.</p> <p>X. Περιοδική επιβεβαίωση-καταγραφή της ορθής διεργασίας του LAF και της σωστής λειτουργίας των μικροβιοκρατών φίλτρων (Hera Filters) και του συστήματος εξαερισμού (HVAC system) του στείρου χώρου.</p>	II, III, VII: ΠΠ IV,V,VI,VIII,IX,X: ΛΠΠ I: CCP-43	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-43, ΛΠΠ (IV). Για το ΛΠΠ (IV) δεν υπάρχει δυνατότητα καθαρισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνωσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Σφράγιση	Παρουσία οποιουδήποτε μικροοργανισμού και επιπέδου ενδοτοξίνης. Πηγή προέλευσης: αέρα, επιφάνειες, προσωπικό, υλικά συσκευασίας (κυάθια)	MIB	2	Μικρή πιθανότητα λόγω των γενικά απαιτούμενων μέτρων	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	5	<p>I. Πραγματοποίηση διεργασίας σφράγισης προϊόντος σε LAF (βαθμίδα καθαρότητας Α)</p> <p>II. Πιστοποιητικό καταλληλότητας κυathίων ως προς το μικροβιακό φορτίο.</p> <p>III. Περιοδική επιβεβαίωση-καταγραφή της σωστής λειτουργίας των μικροβιοκρατών φίλτρων (Hepa Filters) του LAF.</p> <p>IV. Μέτρα ατομικής προστασίας.</p> <p>V. Συνεχής εκπαίδευση- επίβλεψη-τήρηση των κανόνων υγιεινής από το προσωπικό.</p> <p>VI. Μικροβιολογικός έλεγχος αέρα και επιφανειών σε LAF κατά τη διάρκεια της σφράγισης.</p> <p>VII. Έλεγχος ακεραιότητας του περιέκτη μετά τη σφράγιση του με το κυάθιο.</p> <p>VIII. Επιβεβαίωση της καταλληλότητας-καταγραφή της διεργασίας της σφράγισης μέσω του media fill.</p> <p>IX. Μικροβιολογικός έλεγχος τελικού περιέκτη (Sterility, Endotoxin) (σε περίπτωση που δεν ακολουθεί το στάδιο υγρής αποστείρωσης του προϊόντος).</p> <p>X. Καθαρισμός-απολύμανση χώρου και εξοπλισμού μετά το τέλος των εργασιών.</p> <p>XI. Έλεγχος σωστής εφαρμογής-καταγραφή της διαδικασίας καθαρισμού-απολύμανσης μετά το τέλος των εργασιών.</p>	I,II,IV: ΠΠ III,V,VIII: ΛΠΠ VI: CCP-44 VII: CCP-45 IX: CCP-46	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-44, CCP-45, CCP-46, ΛΠΠ(XI). Για το ΛΠΠ (XI) δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Σφράγιση	Παρουσία ξένων σωμάτων: σωματίδια, μέταλλο, πλαστικό, γυαλί χαρτί, ίνες-ινίδια, τρίχες.	Φ	2	Μικρή πιθανότητα λόγω των γενικά προαπαιτούμενων μέτρων.	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	5	<p>I. Πραγματοποίηση διεργασίας σφράγισης προϊόντος σε LAF (βαθμίδα καθαρότητας Α).</p> <p>II. Πιστοποιητικό καταλληλότητας κυβίων ως προς το σωματιδιακό φορτίο.</p> <p>III. Περιοδική επιβεβαίωση-καταγραφή της σωστής λειτουργίας των μικροβιοκρατών φίλτρων (Hepa Filters) του LAF τα οποία διατηρούν τη βαθμίδα καθαρότητας Α.</p> <p>IV. Μέτρα ατομικής προστασίας.</p> <p>V. Συνεχής εκπαίδευση- επίβλεψη-τήρηση των κανόνων υγιεινής από το προσωπικό.</p> <p>VI. Σωματιδιακός έλεγχος στο LAF κατά τη διάρκεια της σφράγισης</p> <p>VII. Σωματιδιακός έλεγχος τελικού περιέκτη (σε περίπτωση που δεν ακολουθεί το στάδιο της υγρής αποστείρωσης).</p> <p>VIII. Οπτικός έλεγχος έναν προς έναν των τελικών περιεκτών χειροκίνητα και μέσω αυτόματης συσκευής οπτικού ελέγχου (σε περίπτωση που δεν ακολουθεί το στάδιο της υγρής αποστείρωσης). Οι ελαττωματικοί περιέκτες (παρουσία ξένων σωμάτων) απορρίπτονται.</p> <p>IX. Ταξινόμηση-καταγραφή των ελαττωμάτων που βρίσκονται κατά τον οπτικό έλεγχο ανάλογα με τη κρισιμότητά τους (σε περίπτωση που δεν ακολουθεί το στάδιο της υγρής αποστείρωσης).</p> <p>X. Αξιολόγηση και περιοδική επαναξιολόγηση-καταγραφή του προσωπικού στη διαδικασία του οπτικού ελέγχου.</p> <p>XI. Συνεχής εκπαίδευση- επίβλεψη-τήρηση του προσωπικού που διενεργεί τον οπτικό έλεγχο</p> <p>XII. Περιοδική επιβεβαίωση-καταγραφή των ορθής διεργασίας της αυτόματης συσκευής οπτικού ελέγχου και του LAF.</p> <p>XIII. Περιοδική συντήρηση-καταγραφή συντήρησης της αυτόματης συσκευής οπτικού ελέγχου και του LAF.</p> <p>XIV. Καθαρισμός εξοπλισμού μετά το τέλος των εργασιών.</p> <p>XV. Έλεγχος σωστής εφαρμογής-καταγραφή της διαδικασίας καθαρισμού μετά το τέλος των εργασιών.</p>	I,II,IV,VIII,XIV: ΠΠ III,V,X,XI,XII,XIII,XV,VIII: ΛΠΠ VI: CCP-47 VII: CCP-48	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-47, CCP-48, ΛΠΠ (XV), ΛΠΠ(VIII). Για τα ΛΠΠ (XV) και ΛΠΠ (VIII) δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Υγρή αποστείρωση προϊόντος	Παρουσία οποιουδήποτε μικροοργανισμού και επιπέδου ενδοτοξίνης.	ΜΙ Β	2	Μικρή πιθανότητα λόγω του σταδίου του άσηπτου γεμίσματος που προηγείται.	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	5	I. Έλεγχος θερμοκρασίας και χρόνου σε κάθε υγρή αποστείρωση προϊόντος. II. Περιοδική επιβεβαίωση-καταγραφή της ορθής διεργασίας του κλιβάνου υγρής αποστείρωσης. III. Περιοδική συντήρηση-καταγραφή συντήρησης του κλιβάνου υγρής αποστείρωσης. IV. Μικροβιολογικός έλεγχος τελικού περιέκτη (Sterility, Endotoxin).	II,III: ΛΠΠ I:CCP-49, IV:CCP-50	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-49, CCP-50.
	Προσμίξεις (οργανικές, ανόργανες, υπολειμματικοί διαλύτες, νιτροζαμίνες)	X	2	Μικρή πιθανότητα λόγω της μη ευαισθησίας του προϊόντος στη διαδικασία της αποστείρωσης και της καταλληλότητας των πρωτοταγών υλικών συσκευασίας.	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	5	I. Έλεγχος θερμοκρασίας και χρόνου σε κάθε υγρή αποστείρωση προϊόντος. II. Επιβεβαίωση της καταλληλότητας της διεργασίας της υγρής αποστείρωσης ως προς τη μη πρόκληση και ενίσχυση των χημικών κινδύνων (process validation). III. Μελέτη απόδειξης απουσίας νιτροζαμινών στο στάδιο της υγρής αποστείρωσης. IV. Χημικός έλεγχος προϊόντος (Appearance, Identification, pH, Water Content, Assay, Impurities)	II,III: ΠΠ I:CCP-49 (ίδιο με εκείνον του μικροβιολογικού κινδύνου) IV:CCP-51	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-49, CCP-51.
	Παρουσία ξένων σωμάτων: σωματίδια, μέταλλο, πλαστικό, γυαλί χαρτί, ίνες-ινίδια, τρίχες.	Φ	2	Μικρή πιθανότητα λόγω των προληπτικών μέτρων στα προηγούμενα στάδια της διεργασίας	4	Πολύ σοβαρή επίπτωση. Πιθανή άμεση επιμόλυνση του τελικού στείρου προϊόντος. Κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.	5	I. Σωματιδιακός έλεγχος τελικού περιέκτη. II. Οπτικός έλεγχος έναν προς έναν των τελικών περιεκτών χειροκίνητα και μέσω αυτόματης συσκευής οπτικού ελέγχου. Οι ελαττωματικοί περιέκτες (παρουσία ξένων σωμάτων) απορρίπτονται. III. Ταξινόμηση-καταγραφή των ελαττωμάτων που βρίσκονται κατά τον οπτικό έλεγχο ανάλογα με τη κρισιμότητά τους. IV. Αξιολόγηση και περιοδική επαναξιολόγηση-καταγραφή του προσωπικού στη διαδικασία του οπτικού ελέγχου. V. Συνεχής εκπαίδευση- επίβλεψη-τήρηση του προσωπικού που διενεργεί τον οπτικό έλεγχο.	II: ΠΠ II,IV,V: ΛΠΠ I: CCP-52	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-52, ΛΠΠ(II).Για τα ΛΠΠ (II) δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Αικινδυνότητας	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Συσκευασία προϊόντος	Παρουσία εντόμων-τρωκτικών	MIB	1	Πολύ Μικρή πιθανότητα λόγω πρωτογενής-δευτερογενούς συσκευασίας.	3	Σοβαρή επίπτωση μιας και αποτελούν φορείς μικροοργανισμών	3	I. Εγκατάσταση συστήματος απομάκρυνσης εντόμων-τρωκτικών. Απομάκρυνση νεκρών εντόμων-τρωκτικών. II. Μακροσκοπικός έλεγχος για την απουσία εντόμων-τρωκτικών των χάρτινων συσκευασιών. III. Έλεγχος πραγματοποίησης-καταγραφή της διαδικασίας απομάκρυνσης εντόμων-τρωκτικών.	I: ΠΠ II,III: ΛΠΠ	Επίπεδο επικινδυνότητας 3 (μεσαίο). Απουσία CCP. Αποτελεσματική η παρουσία των ΠΠ και ΛΠΠ στην ανίχνευση και στο περιορισμό του κινδύνου.
	Διασταυρούμενη μόλυνση, ανάμιξη ή αντικατάσταση τελικών προϊόντων	X	2	Μικρή πιθανότητα λόγω των γενικά προαπαιτούμενων μέτρων.	3	Σοβαρή επίπτωση. Επίπτωση στην υγεία του ασθενούς και του εργαζόμενου με βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα συμπτώματα	4	I. Διαφορετικές κατηγορίες προϊόντων δεν πρέπει να συσκευάζονται σε κοινή απόσταση, εκτός εάν υπάρχει φυσικός διαχωρισμός. II. Έλεγχος διασφάλισης πριν την έναρξη της συσκευασίας ενός προϊόντος ότι ο χώρος εργασίας, η γραμμή συσκευασίας, η μηχανή εκτύπωσης και ο άλλος εξοπλισμός είναι καθαρός και απαλλαγμένος από προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν προηγουμένως. III. Εμφάνιση του ονόματος και του αριθμού παρτίδας του προϊόντος σε κάθε σταθμό συσκευασίας. IV. Οι έντυπες και ανάγλυφες πληροφορίες των ετικετών πρέπει να είναι ευδιάκριτες και ανθεκτικές στο ξεθώριασμα ή στο σβήσιμο. V. Έλεγχος-επιβεβαίωση της ορθής διαδικασίας των σταδίων συσκευασίας του προϊόντος: ετικετάρισμα σφραγισμένων περιεκτών, τοποθέτηση ετικεταρισμένων περιεκτών σε κούτι, τοποθέτηση κούτιων σε χάρτινη συσκευασία. VI. Συνεχής εκπαίδευση -επίβλεψη του προσωπικού που συμμετέχει στη διαδικασία της συσκευασίας.	I,III,IV: ΠΠ II,V,VI: ΛΠΠ	Επίπεδο επικινδυνότητας 4 (μεσαίο). Απουσία CCP. Αποτελεσματική η παρουσία των ΠΠ και ΛΠΠ στην ανίχνευση και στο περιορισμό του κινδύνου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).





Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Λακινδυνότητας	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Αποθήκευση συσκευασμένων προϊόντων	Παρουσία εντόμων-τροκτικών	MIB	1	Πολύ Μικρή πιθανότητα λόγω πρωτογενούς-δευτερογενούς συσκευασίας.	3	Σοβαρή επίπτωση μιας και αποτελούν φορείς μικροοργανισμών παθογόνων και μπορούν να προκαλέσουν αλλοίωση.	3	I. Εγκατάσταση συστήματος απομάκρυνσης εντόμων-τροκτικών. Απομάκρυνση νεκρών εντόμων-τροκτικών. II. Έλεγχος πραγματοποίησης-καταγραφή της διαδικασίας απομάκρυνσης εντόμων-τροκτικών.	I: ΠΠ II: ΛΠΠ	Επίπεδο επικινδυνότητας 3 (μεσαίο). Απουσία CCP. Αποτελεσματική η παρουσία των ΠΠ και ΛΠΠ στην ανίχνευση και στο περιορισμό του κινδύνου.
	Οργανικές προσμίξεις, επιμόλυνση ή διασταυρούμενη επιμόλυνση από κυτταροτοξικές χημικές ουσίες	X	3	Μεσαία Πιθανότητα. Οργανικές προσμίξεις λόγω ευαισθησίας προϊόντων σε συνθήκες φύλαξης. Διαρροή κυτταροτοξικών προϊόντων λόγω μη σωστής αποθήκευσης	3	Σοβαρή επίπτωση. Επίπτωση στην υγεία του ασθενούς και του εργαζόμενου με βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα συμπτώματα.	5	I. Συνεχής έλεγχος θερμοκρασίας-υγρασίας. II. Αποθήκευση σε ράφια με σαφή επισήμανση (όχι σε δάπεδο) και σε κατάλληλη απόσταση. III. Καθαρισμός χώρου και υλικών σε καθημερινή βάση. IV. Έλεγχος σωστής εφαρμογής-καταγραφή της διαδικασίας καθαρισμού σε καθημερινή βάση. V. Μέτρα ατομικής προστασίας. VI. Χρησιμοποίηση αυτοματοποιημένου-συντηρημένου εξοπλισμού μετακίνησης κυτταροτοξικών προϊόντων προς τους χώρους αποθήκευσης. VII. Συνεχής εκπαίδευση -επίβλεψη του προσωπικού που συμμετέχει στη διαδικασία αποθήκευσης των συσκευασμένων προϊόντων	II, III, V,VI: ΠΠ IV,VII: ΛΠΠ I: CCP-53	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-53, ΛΠΠ (IV). Για το ΛΠΠ (IV) δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

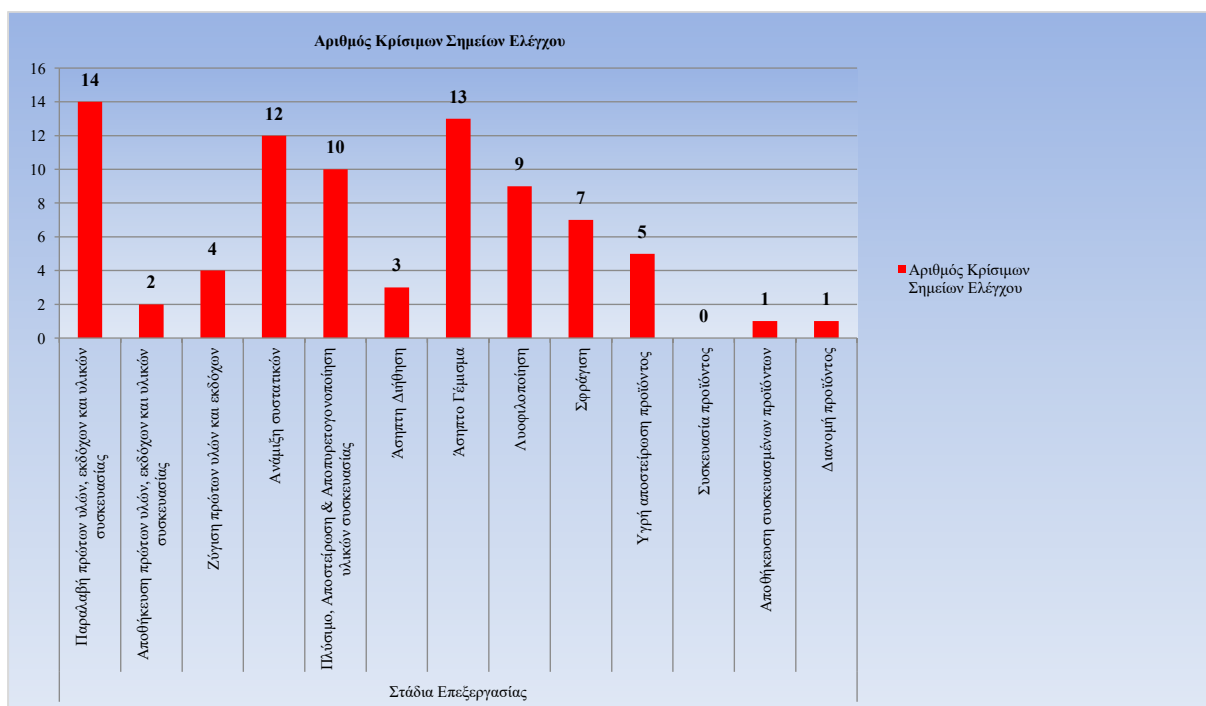
Στάδιο Επεξεργασίας	Αναγνώριση κινδύνου	Είδος κινδύνου	Πιθανότητα	Αιτιολόγηση Πιθανότητας	Σοβαρότητα	Αιτιολόγηση Σοβαρότητας (Επίπτωση)	Επίπεδο Διακινδύνευσης	Μέτρα Ελέγχου	Κατηγοριοποίηση Μέτρων Ελέγχου	Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Διανομή προϊόντος	Παρουσία εντόμων-τρωκτικών	MIB	1	Πολύ Μικρή πιθανότητα λόγω πρωτογενής-δευτερογενής συσκευασίας.	3	Σοβαρή επίπτωση. Επίπτωση στην υγεία του ασθενούς και του εργαζόμενου με βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα συμπτώματα.	3	I. Εγκατάσταση συστήματος απομάκρυνσης εντόμων-τρωκτικών. Απομάκρυνση νεκρών εντόμων-τρωκτικών. II. Μακροσκοπικός έλεγχος για την απουσία εντόμων -τρωκτικών κατά τη φόρτωση των προϊόντων στο μέσο μεταφοράς. III. Έλεγχος πραγματοποίησης-καταγραφή της διαδικασίας απομάκρυνσης εντόμων-τρωκτικών.	I: ΠΠ II,III: ΛΠΠ	Επίπεδο επικινδυνότητας 4 (μεσαίο). Απουσία CCP. Αποτελεσματική η παρουσία των ΠΠ και ΛΠΠ στην ανίχνευση και στο περιορισμό του κινδύνου.
	Οργανικές προσμίξεις, επιμόλυνση ή διασταυρούμενη ή επιμόλυνση από κυτταροτοξικές χημικές ουσίες	X	2	Μεσαία Πιθανότητα. Οργανικές προσμίξεις λόγω ευαισθησίας προϊόντων σε συνθήκες φύλαξης. Διαρροή κυτταροτοξικών προϊόντων λόγω μη σωστής αποθήκευσης	3	Σοβαρή επίπτωση. Επίπτωση στην υγεία του ασθενούς με βραχυπρόθεσμα συμπτώματα.	5	I. Συνεχής έλεγχος θερμοκρασίας-υγρασίας. II. Οι συσκευασίες των κυτταροτοξικών προϊόντων είναι επισημασμένες και αποθηκεύονται σε κατάλληλη απόσταση η μια από την άλλη. Δεν στοιβάζονται η μια πάνω στην άλλη. III. Οι συσκευασίες των κυτταροτοξικών προϊόντων συνοδεύονται από έντυπο οδηγιών ασφάλειας στο οποίο περιλαμβάνονται οδηγίες σχετικά με την αποθήκευση, το χειρισμό, τη προστασία και την απόρριψη. IV. Χρησιμοποιούνται μεταφορικά μέσα που μεταφέρουν αποκλειστικά κυτταροτοξικά προϊόντα. V. Διαδικασία καθαρισμού χώρων και των υλικών των μέσων μεταφοράς σε περίπτωση διαρροής κυτταροτοξικών προϊόντων. VI. Έλεγχος σωστής εφαρμογής-καταγραφή της διαδικασίας καθαρισμού. VII. Εκπαίδευση-καταγραφή προσωπικού στη διαχείριση κυτταροτοξικών προϊόντων.	II, III, IV,V: ΠΠ VI,VII: ΛΠΠ I:CCP-54	Επίπεδο επικινδυνότητας 5 (υψηλό). Εισαγωγή CCP-54, ΛΠΠ(VI). Για το ΛΠΠ (VI) δεν υπάρχει δυνατότητα καθορισμού μετρήσιμου κρίσιμου ορίου.

Πίνακας 3: Παρουσίαση ανάλυση κινδύνων, μέτρων ελέγχου-κατηγοριοποίησή και προσδιορισμό των Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (CCP/ΛΠΠ).



## Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Μελετώντας τα αποτελέσματα του Σχήματος 2 παρατηρείται ότι έχουν προσδιοριστεί κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP/ΛΠΠ) μέσω της ημιποσοτικής διαδικασίας αξιολόγησης επικινδυνότητας σε όλα τα στάδια επεξεργασίας εκτός από τη συσκευασία του προϊόντος όπου η ανίχνευση και ο περιορισμός των κινδύνων εξασφαλίζεται μέσα από την επάρκεια των προαπαιτούμενων και των λειτουργικά προαπαιτούμενων προγραμμάτων. Τα περισσότερα κρίσιμα σημεία ελέγχου εμφανίζονται στα στάδια επεξεργασίας της παραλαβή των πρώτων υλών, εκδόχων και υλικών συσκευασίας, του άσηπτου γεμίσματος, της ανάμιξη των συστατικών, του πλυσίματος, αποστείρωσης και αποπυρετογονοποίησης των πρωτοταγών υλικών συσκευασίας και της λυοφιλοποίησης, καθώς οι καταγεγραμμένοι κίνδυνοι στα συγκεκριμένα στάδια απειλούν περισσότερο το προϊόν στη τελική του μορφή το οποίο χορηγείται στον ασθενή καθώς και την υγεία των εργαζομένων.



**Σχήμα 2. Παρουσίαση αριθμού κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ) στα στάδια επεξεργασίας της παραγωγικής διεργασίας των στείρων κυτταροτοξικών προϊόντων.**



## 6.2 Καθορισμός ορίων στα κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP)

Κάθε μέτρο ελέγχου που συνδέεται με ένα κρίσιμο σημείο ελέγχου πρέπει να οδηγεί στον καθορισμό κρίσιμων ορίων. Τα κρίσιμα όρια ταυτίζονται με τα όρια των προδιαγραφών και αποτελούν κριτήρια διαχωρισμού μεταξύ ασφαλών και μη ασφαλών συνθηκών λειτουργίας σε ένα κρίσιμο σημείο ελέγχου (Αρβανιτογιάννης κ.συν, 2001). Για την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας υπέρβασης ενός κρίσιμου ορίου είναι απαραίτητος ο ορισμός αυστηρότερων επιπέδων (όρια συναγερμού) των οποίων η υπέρβαση πολλαπλές ή διαδοχικές φορές απαιτεί τη πραγματοποίηση διορθωτικών ενεργειών.

Τα κρίσιμα όρια θα πρέπει να επαληθεύονται και να έχουν σαφείς και συγκεκριμένες τιμές. Ο καθορισμός των ορίων πραγματοποιείται με βάση (Αρβανιτογιάννης κ.συν, 2001):

- τις μονογραφίες, τις διατάξεις-αποφάσεις και τα παραρτήματα επίσημων διεθνών ρυθμιστικών αρχών και οργανισμών (Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, Αμερικανική Φαρμακοποιία, Ευρωπαϊκή Επιτροπή της Ευρωπαϊκής Ένωσης).
- Τα ιστορικά δεδομένα που προκύπτουν από τις αντίστοιχες παραγωγικές διαδικασίες χρησιμοποιώντας κατάλληλα στατιστικά μοντέλα.
- Τα πειραματικά δεδομένα που είναι δυνατόν να καθοριστούν από προμηθευτές πρώτων υλών και εκδόχων, τους κατασκευαστές εξοπλισμού, τους πανεπιστημιακούς και κυβερνητικούς φορείς και προκύπτουν μέσα από επικυρωποιημένες πειραματικές μελέτες.

Στη συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία χρησιμοποιούνται πειραματικά και πραγματικά ιστορικά δεδομένα τα οποία αντλήθηκαν μέσα από διαδικασίες Ελληνικής Φαρμακοβιομηχανίας που δραστηριοποιείται στη παραγωγή στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών σκευασμάτων. Ακολουθεί η παρουσίαση των κρίσιμων ορίων για τα κρίσιμα σημεία ελέγχου τα οποία έχουν καθοριστεί στα παραπάνω στάδια επεξεργασίας της παραγράφου 6.1.

### 6.2.1 Καθορισμός Μικροβιολογικών Κρίσιμων Ορίων σε CCP

- Καθαρισμός Ορίων σε CCP-1
  - Όρια Προσδιορισμού Μικροοργανισμών

TAMC:NMT 100cfu/g, TYMC: 10 cfu/g, Παθογόνοι: Absence/g (E.P Chapter 5.1.4, 2023). Η επιλογή των χαμηλότερων ορίων 100cfu/g και 10cfu/g αντί για 1000cfu/g και 100cfu/g στους



ελέγχους TAMC και TYMC αντίστοιχα γίνεται για λόγους ασφαλείας μιας και το τελικό προϊόν πρέπει να είναι στείρο.

ο Όρια Προσδιορισμού Ενδοτοξινών

Τα όρια καθορίζονται από τις Φαρμακοποιίες (E.P, USP) και αναφέρονται στις αντίστοιχες μονογραφίες των πρώτων υλών και εκδόχων. Εκφράζονται ως LT ή NMT μιας τιμής με μονάδες μέτρησης IU(EU)/mg ή IU(EU)/ml. Οι μονάδες IU και EU είναι ισοδύναμες. Σε περίπτωση απουσίας ορίων στις μονογραφίες ο υπολογισμός των ορίων πραγματοποιείται με βάση τη προέλευση της πρώτης ύλης και του εκδόχου (Dixon, 2007). Ακολουθεί παράδειγμα υπολογισμού:

Παράδειγμα:

Το παρασκευασμένο διάλυμα ενός υποτιθέμενου κυτταροτοξικού προϊόντος αποτελείται από τα ακόλουθα κύρια συστατικά: API συγκέντρωσης 9mg/ml, Dextrose (έκδοχο) συγκέντρωσης 48mg/ml, Fructose (έκδοχο) συγκέντρωσης 15mg/ml, Polysorbate 80 (έκδοχο) συγκέντρωσης 25mg/ml και ενέσιμο ύδωρ (W.F.I).

Τα συστατικά Dextrose και Fructose προέρχονται από φυσικές πηγές οπότε είναι πιο πιθανό να περιέχουν ενδοτοξίνη μιας και τα Gram αρνητικά βακτήρια υπάρχουν παντού στη φύση, επομένως είναι και πιο πιθανό να συνεισφέρουν ενδοτοξίνη στο τελικό προϊόν. Υποθέτουμε ότι τα συστατικά Dextrose και Fructose λαμβάνοντας υπόψιν και τη συμμετοχή τους στη φόρμουλα συνεισφέρουν τα ποσοστά των 55% και 25% αντίστοιχα της συνολικής επιτρεπόμενης ενδοτοξίνης στη σύνθεση.

Τα συστατικά Polysorbate 80 και API είναι χημικής σύνθεσης οπότε έχουν μικρότερη πιθανότητα να συμβάλλουν στη μόλυνση από ενδοτοξίνες σε σχέση με τις Dextrose και Fructose. Υποθέτουμε ότι τα συστατικά Polysorbate 80 και API λαμβάνοντας υπόψιν και τη συμμετοχή τους στη φόρμουλα συνεισφέρουν τα ποσοστά των 15% και 5% αντίστοιχα της συνολικής επιτρεπόμενης ενδοτοξίνης στη σύνθεση.

Η συνεισφορά του ενέσιμου ύδωρ (W.F.I) είναι αμελητέα μιας και το όριο σε αυτό είναι μικρότερο από 0.25EU/ml (μονογραφίες E.P,USP).

Τα παραπάνω ποσοστά μπορεί να θέτονται κάπως αυθαίρετα αλλά βασίζονται σε μια λογική που υποστηρίζεται από δεδομένα προκαταρκτικών δοκιμών.

Έστω ότι το όριο στο τελικό υποτιθέμενο κυτταροτοξικό προϊόν είναι 2 IU/ml. Για λόγους ασφαλείας στον υπολογισμό των ορίων ενδοτοξινών στα παραπάνω έκδοχα καθώς και στη



πρώτη ύλη ο οποίος παρουσιάζεται στο Πίνακα 4, θα επιλεγθεί να χρησιμοποιηθεί το μισό του ορίου (1 IU/ml) του τελικού υποτιθέμενου κυτταροτοξικού προϊόντος.

Συστατικό	Ποσοστό συνεισφοράς σε συνολική ενδοτοξίνη (EU) (A)	Ασφαλές όριο ενδοτοξίνης σε τελικό προϊόν (EU/ml) (B)	Συγκέντρωση ενδοτοξίνης συστατικού στο παρασκευαζόμενο διάλυμα (EU/ml) (C) =(A×B)	Συγκέντρωση του συστατικού στο παρασκευαζόμενο διάλυμα (mg/ml) (D)	Τελικός υπολογισμός ορίου ενδοτοξίνης σε κάθε συστατικό (EU/mg)(C/D)
Dextrose	55	1	55	48	1.2
Fructose	25	1	25	15	1.7
Polysorbate 80	15	1	15	25	0.6
API	5	1	5	9	0.6

**Πίνακας 4: Υπολογισμός ορίων ενδοτοξίνης σε πρώτη ύλη και έκδοχα.**

Με βάση το πίνακα τα υπολογιζόμενα όρια στα έκδοχα και στη πρώτη ύλη είναι τα εξής:  
Dextrose: 1.2EU/mg, Fructose: 1.7EU/mg, Polysorbate 80: 0.6EU/mg, API: 0.6EU/mg.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-2
  - ο Όρια Προσδιορισμού Μικροοργανισμών

Οι τιμές των ορίων στους ελέγχους TAMC, TYMC και Παθογόνα για τα ελαστικά πώματα είναι ίδιες με εκείνες των πρώτων υλών και εκδόχων (TAMC:NMT 100cfu/ml, TYMC: 10 cfu/ml, Παθογόνοι: Absence/ml).

- ο Όρια Προσδιορισμού Ενδοτοξινών

Για τον έλεγχο της ενδοτοξίνης στα ελαστικά πώματα υιοθετείται το αυστηρό όριο του ενέσιμου ύδωρ (W.F.I) για τις ενδοτοξίνες το οποίο είναι NMT 0.25EU/ml και αναφέρεται στις αντίστοιχες μονογραφίες των Φαρμακοποιών E.P και USP.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-5

Το όριο της θερμοκρασίας πρέπει να είναι 15<sup>0</sup>C-25<sup>0</sup>C και η υγρασία 40%-60% RH έτσι ώστε να μην ευνοείται ο πολλαπλασιασμός των μικροοργανισμών.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-6, CCP-9, CCP-23, CCP-27, CCP-28, CCP-36

Η θερμοκρασία και ο χρόνος της υγρής αποστείρωσης υλικών-εξοπλισμού ορίζονται στους 122.5<sup>0</sup>C (121.0<sup>0</sup>C - 124.5 <sup>0</sup>C) και στα 30 λεπτά αντίστοιχα. Τα συγκεκριμένα όρια καθορίζονται-επαληθεύονται στην επιβεβαίωση της ορθής διεργασίας της υγρής



αποστείρωσης υλικών-εξοπλισμού κατά τη διακρίβωση του υγρό ατμοκλιβάνου. Σε αυτά τα όρια πραγματοποιείται πλήρη θανάτωση των μικροοργανισμών.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-7, CCP-14

Τα μέγιστα επιτρεπόμενα όρια του μικροβιακού φορτίου σε αέρα και επιφάνειες χώρων βαθμίδας καθαρότητας Γ με βάση το (European Medicine Agency Annex 1, 2022) καθορίζονται στο Πίνακα 5.

	Όρια Μικροβιακού Φορτίου		
	Ποσοτική Δειγματοληψία Αέρα (cfu/plate)	Ποιοτική Δειγματοληψία Αέρα (cfu/plate)	Δειγματοληψία Επιφανειών (cfu/plate)
Βαθμίδα Καθαρότητας Γ	100	50	25

**Πίνακας 5: Μέγιστα επιτρεπόμενα όρια του μικροβιακού φορτίου σε αέρα και επιφάνειες χώρων  
βαθμίδας καθαρότητας Γ**

Απαραίτητος είναι και ο καθορισμός των ορίων συναγερμού ο οποίος πραγματοποιείται μέσω κατάλληλου στατιστικού μοντέλου (Κεφάλαιο 6.3).

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-8

Το όριο της διαφοράς πίεσης των χώρων ζύγισης με τους υπόλοιπους χώρους χαμηλότερης βαθμίδας ορίζεται σε 10 pascal με βάση το (European Medicine Agency Annex 1, 2022). Το όριο της διαφοράς πίεσης του Isolator με τους χώρους ζύγισης καθορίζεται από το κατασκευαστή του Isolator και είναι 25-100 pascal.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-10

Η θερμοκρασία και ο χρόνος της αποπυρετογονοποίησης του ανοξείδωτου δοχείου παραγωγής με ενέσιμο ύδωρ (W.F.I) ορίζονται σε NLT 80°C και στα 20 λεπτά ξεπλυμάτων τα οποία καθορίζονται και επαληθεύονται κατά την επιβεβαίωση της ορθής διεργασίας της διαδικασίας αποπυρετογονοποίησης του ανοξείδωτου δοχείου παραγωγής με ενέσιμο ύδωρ (W.F.I). Στα συγκεκριμένα όρια πραγματοποιείται θανάτωση των μικροοργανισμών και απομάκρυνσης των ενδοτοξινών.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-11, CCP-31

Το όριο της διαφοράς πίεσης καθαρών χώρων με τους υπόλοιπους χώρους χαμηλότερης βαθμίδας ορίζεται σε 10 pascal με βάση το (European Medicine Agency Annex 1, 2022).



- Καθορισμός Ορίων σε CCP-12, CCP-21

- ο Όρια Προσδιορισμού Μικροοργανισμών σε δίκτυο νερού W.F.I ή παραγωγικό καζάνι

Υιοθετείται το όριο του ενέσιμου ύδωρ για το ολικό μικροβιακό φορτίο NMT 10cfu/100ml το οποίο αναφέρεται στη μονογραφία των Φαρμακοποιών (E.P, USP). Για τα παθογόνα (E.coli, P.aeruginosa), μικροοργανισμοί οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για το σχηματισμό βιοφίλμ και ενδοτοξινών το όριο είναι Absence/ml. Απαραίτητος είναι και ο καθορισμός των ορίων συναγερμού ο οποίος πραγματοποιείται μέσω κατάλληλου στατιστικού μοντέλου (Κεφάλαιο 6.3).

- ο Όρια Προσδιορισμού Ενδοτοξινών σε δίκτυο νερού ή παραγωγικό καζάνι

Υιοθετείται το όριο του ενέσιμου ύδωρ για τις ενδοτοξίνες NMT 0.25EU/ml το οποίο αναφέρεται στη μονογραφία των Φαρμακοποιών (E.P, USP). Απαραίτητος είναι και ο καθορισμός ορίου συναγερμού, το οποίο ορίζεται για ασφάλεια στο μισό του ορίου των προδιαγραφών μετά από έλεγχο των ιστορικών δεδομένων.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-13

- ο Όρια Προσδιορισμού Μικροοργανισμών σε διαλύματος προϊόντος πριν την έναρξη της διήθησης

Υιοθετείται το όριο NMT 10cfu/100ml το οποίο αναφέρεται σε ((European Medicine Agency, 2019). Για τα παθογόνα το όριο είναι Absence/ml. Το δείγμα λαμβάνεται πριν από το τελικό φίλτρο διήθησης 0.22μm. Τα όρια επαληθεύονται κατά τη διενέργεια του process validation του προϊόντος. Το process validation αποτελεί τη τεκμηριωμένη απόδειξη ότι η διαδικασία, όταν λειτουργεί εντός των καθιερωμένων παραμέτρων, μπορεί να εκτελείται αποτελεσματικά και με αναπαραγωγικότητα για την παραγωγή ενός φαρμακευτικού προϊόντος που πληροί τις προκαθορισμένες προδιαγραφές και χαρακτηριστικά ποιότητας.

- ο Όρια Προσδιορισμού Ενδοτοξινών σε διαλύματος προϊόντος πριν την έναρξη της διήθησης

Υιοθετείται το μισό του ορίου του τελικού στείρου προϊόντος για λόγους ασφάλειας (Dixon, 2007). Το δείγμα λαμβάνεται πριν από το τελικό φίλτρο διήθησης 0.22μm. Τα όρια επαληθεύονται κατά τη διενέργεια του process validation του προϊόντος.





- Καθορισμός Ορίων σε CCP-15, CCP-27, CCP-39

Το όριο του ελέγχου ακεραιότητας των φίλτρων 0.22μm που χρησιμοποιούνται στη διήθηση των αερίων καθορίζεται από το πιστοποιητικό του προμηθευτή-κατασκευαστή (π.χ NLT 0.60ml/minute σε πίεση 1100mbar) και επαληθεύονται κατά τη διενέργεια του ελέγχου.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-19

Τα όρια της θερμοκρασίας παραμονής των γυάλινων φιαλιδίων στη ζώνη θέρμανσης του τούνελ ορίζεται στους  $330^{\circ}\text{C} \pm 20^{\circ}\text{C}$  το οποίο καθορίζεται και επαληθεύεται κατά την επιβεβαίωση της ορθής διεργασίας της αποπυρετογονοποίησης των γυάλινων φιαλιδίων. Στο συγκεκριμένο όριο πραγματοποιείται πλήρη θανάτωση των μικροοργανισμών και των ενδοτοξινών.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-20

Το όρια των διαφορικών πιέσεων της θερμής και της ψυχρής ζώνης σε σχέση με το χώρο βαθμίδα καθαρότητας Γ κατά τη διάρκεια λειτουργίας ορίζονται σε 0.18-0.40kPa και 0.12-0.40kPa και καθορίζονται από το κατασκευαστή. Τα συγκεκριμένα όρια επιβεβαιώνονται κατά την ορθή διεργασία της αποπυρετογονοποίησης των γυάλινων φιαλιδίων.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-25

Η θερμοκρασία και ο χρόνος της ξήρανσης των ελαστικών πωμάτων ορίζονται στους  $75^{\circ}\text{C}$  και στις 6 ώρες αντίστοιχα. Τα συγκεκριμένα όρια καθορίζονται-επαληθεύονται στην επιβεβαίωση της ορθής διεργασίας ξήρανσης των ελαστικών πωμάτων κατά τη διακρίβωση του ξηρού κλιβάνου.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-26

Το όριο του ελέγχου ακεραιότητας των φίλτρων 0.22μm που χρησιμοποιούνται στη διήθηση των προϊόντων καθορίζεται από το πιστοποιητικό του προμηθευτή-κατασκευαστή (π.χ NLT 3.20ml/minute σε πίεση 2760mbar). Το όριο επαληθεύεται από τις διαδικασίες process validation και media fill.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-30

Ο χρόνος της χημικής απολύμανσης ορίζεται στα 15 λεπτά, ο οποίος καθορίζεται από τη μελέτη αποτελεσματικότητας των απολυμαντικών έναντι των μικροοργανισμών. Ο χρόνος της



απολύμανσης με ακτινοβολία (UV lamp) ορίζεται στα 45 λεπτά ο οποίος καθορίζεται από τη μελέτη αποτελεσματικότητας της UV ακτινοβολίας έναντι των μικροοργανισμών.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-32, CCP-40, CCP-44

Τα μέγιστα επιτρεπόμενα όρια του μικροβιακού φορτίου σε αέρα, επιφάνειες και προσωπικού βαθμίδων καθαρότητας A και B με βάση το (European Medicine Agency Annex 1, 2022) καθορίζονται στο Πίνακα 6.

	Όρια Μικροβιακού Φορτίου			
	Ποσοτική Δειγματοληψία Αέρα (cfu/plate)	Ποιοτική Δειγματοληψία Αέρα (cfu/plate)	Δειγματοληψία Επιφανειών (cfu/plate)	Δειγματοληψία γαντιών-ενδυμασίας Προσωπικού (cfu/plate)
Βαθμίδα Καθαρότητας A	0	0	0	0
Βαθμίδα Καθαρότητας B	10	5	5	5

**Πίνακας 6: Μέγιστα επιτρεπόμενα όρια του μικροβιακού φορτίου σε αέρα, επιφάνειες και προσωπικού βαθμίδων καθαρότητας A και B.**

Απαραίτητος είναι και ο καθορισμός των ορίων συναγερμού για βαθμίδα καθαρότητας B ο οποίος πραγματοποιείται μέσω κατάλληλου στατιστικού μοντέλου (Κεφάλαιο 6.3).

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-33

Τα όρια της θερμοκρασίας και υγρασίας κατά τη διάρκεια λειτουργίας του στείρου χώρου ορίζονται σε NMT 20°C και NMT 60% RH(USP General Test Chapter<797>, 2023).

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-36

Η θερμοκρασία και ο χρόνος της υγρής αποστείρωσης του λυοφιλοποιητή ορίζονται στους 123°C και στα 45 λεπτά. Τα συγκεκριμένα όρια καθορίζονται-επαληθεύονται κατά τη διακρίβωση του λυοφιλοποιητή. Στα συγκεκριμένα όρια πραγματοποιείται πλήρης θανάτωση των μικροοργανισμών.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-38

Η θερμοκρασία και ο χρόνος της ξηρής αποστείρωσης των δίσκων ορίζεται στους 220°C±5°C και στα 180 λεπτά αντίστοιχα. Τα συγκεκριμένα όρια καθορίζονται-επαληθεύονται στην επιβεβαίωση της ορθής διεργασίας της ξηρής αποστείρωσης των δίσκων κατά τη διακρίβωση



του ξηρού κλιβάνου. Στα συγκεκριμένα όρια πραγματοποιείται πλήρης θανάτωση των μικροοργανισμών.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-41

Τα όρια της θερμοκρασίας, του χρόνου και του κενού στα στάδια (ψύξης, πρωταρχική ξήρανση και της δευτεροταγής ξήρανσης) του κύκλου λυοφιλοποίησης είναι διαφορετικά για κάθε προϊόν και καθορίζονται κατά την ανάπτυξη και από το process validation των προϊόντων. Ακολουθεί στο Πίνακα 7 παράδειγμα ορίων θερμοκρασίας, χρόνων και κενού σε κύκλο λυοφιλοποίησης προϊόντος.

Κύκλος Λυοφιλοποίησης Στείρου Κυτταροτοξικού Προϊόντος					
Στάδιο	Όρια Θερμοκρασίας Συμπυκνωτή (°C)	Όρια Θερμοκρασίας Ραφιών (°C)	Όρια Θερμοκρασίας Προϊόντος(°C)	Χρονικό Διάστημα (Ωρες)	Όρια Κενού(mbar)
Ψύξη	NMT -45	NMT -40	NMT -30	NMT 4	
Πρωταρχική Ξήρανση	Από -40 έως 95	NMT 40	Από -35 έως 40	NMT 15	Από 100 έως 200
Δευτεροταγής Ξήρανση				NMT 6	Από 80 έως 250

Πίνακας 7: Όρια θερμοκρασίας, χρόνου και κενού σε κύκλο λυοφιλοποίησης.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-45

Τα όρια αποδοχής του κενού και του χρόνου παραμονής των φιαλιδίων στο υγρό (Methylen Blue) κατά τη πραγματοποίηση του ελέγχου ακεραιότητας στο τελικό περιέκτη ορίζονται σε  $557 \pm 5\%$  και 30 λεπτά (E.P Chapter 3.2.9, 2023).

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-46, CCP-50

- ο Προσδιορισμός Μικροβιακού Φορτίου σε τελικό περιέκτη στείρου προϊόντος

Πραγματοποιείται μέσω του ελέγχου στείροτητας. Στο συγκεκριμένο έλεγχο δεν ορίζεται αριθμητικό όριο μιας και ο έλεγχος για ύπαρξη μικροοργανισμών πραγματοποιείται μέσω οπτικής παρατήρησης (θολερότητα=ανάπτυξη μικροοργανισμών, μη θολερότητα=μη ανάπτυξη μικροοργανισμών) (E.P Chapter 2.6.1, 2023).

- ο Προσδιορισμός Ενδοτοξίνης σε τελικό περιέκτη στείρου προϊόντος

Τα όρια καθορίζονται από την USP όπου αναφέρονται στις αντίστοιχες μονογραφίες των προϊόντων και εκφράζονται σε IU(EU)/mg ή IU(EU)/ml. Σε περίπτωση απουσίας των ορίων



στις αντίστοιχες μονογραφίες ο υπολογισμός τους πραγματοποιείται σύμφωνα με τη ακόλουθη φόρμουλα (E.P Chapter 2.6.14, 2023).

$$\text{Όριο Ενδοτοξίνης} = \frac{K}{M}$$

όπου

$K$  = πυρετογόνου δόσης ενδοτοξίνης ανά κιλό σωματικής μάζας (5.0 IU/kg για οποιαδήποτε οδό χορήγησης εκτός από την ενδορραχιαία, 2.5 IU/kg για ραδιοφάρμακα, 0.2 IU/kg για φάρμακα που χορηγούνται ενδορραχιαία),

$M$  = μέγιστη συνιστώμενη δόση προϊόντος ανά κιλό σωματικής μάζας.

Ακολουθεί παράδειγμα υπολογισμού:

Έστω ότι χορηγούνται ενδοφλεβίως 33mg στερού κυτταροτοξικού προϊόντος σε ενήλικο ασθενή. Υποθέτουμε ότι ο μέσος ενήλικας άνθρωπος ζυγίζει 75kg. Χρησιμοποιώντας τα συγκεκριμένα δεδομένα και τη παραπάνω φόρμουλα ακολουθεί ο υπολογισμός του ορίου ενδοτοξίνης:

$$\text{Όριο Ενδοτοξίνης} = \frac{K}{M} = \frac{5\text{IU/kg}}{33\text{mg}/75\text{kg}} = 11.4 \text{ IU/mg.}$$

Επομένως το υπολογιζόμενο όριο με βάση τη παραπάνω φόρμουλα είναι 11.4 IU/mg. Απαραίτητος είναι και ο καθορισμός των ορίων συναγερμού, τα οποία ορίζονται για ασφάλεια στο μισό των ορίων των προδιαγραφών μετά από έλεγχο των ιστορικών δεδομένων.

- CCP-49

Η θερμοκρασία και ο χρόνος της υγρής αποστείρωσης του προϊόντος ορίζεται στους 122.0°C (121.0°C- 123.0°C) και στα 15 λεπτά αντίστοιχα. Τα συγκεκριμένα όρια καθορίζονται-επαληθεύονται στην επιβεβαίωση της ορθής διεργασίας της υγρής αποστείρωσης του προϊόντος κατά τη διακρίβωση του υγρού ατμοκλιβάνου. Σε αυτά τα όρια πραγματοποιείται πλήρης θανάτωση των μικροοργανισμών.

## 6.2.2 Καθαρισμός Χημικών Κρίσιμων Ορίων σε CCP

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-3

Τα όρια στους χημικούς ελέγχους pH (παράδειγμα ορίου: 7.5-8.4), Water content (Υγρασία) (παράδειγμα ορίου: 19.5-22.1%), Assay (Δραστηκότητα) (παράδειγμα ορίου: 97.5-102.0%) και Impurities (Προσμίξεις) (παράδειγμα ορίου: NMT 0.15%) για τις πρώτες ύλες και τα έκδοχα καθορίζονται είτε από τις αντίστοιχες μονογραφίες των Φαρμακοποιών (E.P, USP) είτε από το



κατασκευαστή-προμηθευτή είτε από ερευνητικές μελέτες που διετέλεσαν πανεπιστημιακοί ή κυβερνητικοί φορείς. Στους χημικούς ελέγχους Description (Ποιοτική περιγραφή ουσίας, π.χ χρώμα) και Identification (Ταυτοποίηση ουσίας) δεν ορίζονται αριθμητικά όρια.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-5, CCP-53, CCP-54

Το όριο της θερμοκρασίας πρέπει να είναι 15-25<sup>0</sup>C και η υγρασία 40-60% RH έτσι ώστε να μην ευνοείται η αποδόμηση των χημικών ουσιών.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-16

Τα όρια στους χημικούς ελέγχους pH (παράδειγμα ορίου: 4.0-6.0), Specific Gravity (Πυκνότητα) (παράδειγμα ορίου: 1.001-1.005), Assay (Δραστικότητα) (παράδειγμα ορίου: 4.90-5.10mg/ml) του διαλύματος για κάθε προϊόν μετά την ολοκλήρωση της ανάμιξης για την επιβεβαίωση της ορθής διεργασίας αυτής καθορίζονται από τις αντίστοιχες μονογραφίες των Φαρμακοποιών (E.P, USP) και επιβεβαιώνονται-επαληθεύονται κατά το process validation του προϊόντος.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-1, CCP-22

Τα όρια των χημικών ελέγχων TOC και Conductivity στο ενέσιμο ύδωρ (W.F.I) ορίζονται σε NMT 0.50mg/l και NMT 1.1  $\mu\text{S cm}^{-1}$ , τα οποία αναφέρονται στη αντίστοιχη μονογραφία των Φαρμακοποιών (E.P, USP). Απαραίτητος είναι και ο καθορισμός των ορίων συναγερμού ο οποίος πραγματοποιείται μέσω κατάλληλου στατιστικού μοντέλου (Κεφάλαιο 6.3).

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-18

Το όριο της θερμοκρασίας (παράδειγμα ορίου: NMT 25<sup>0</sup>C) του διαλύματος για το κάθε προϊόν καθορίζεται και επικυρώνεται κατά το process validation του προϊόντος έτσι ώστε να μην ευνοείται η αποδόμηση των χημικών ουσιών.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-23

Το όριο της θερμοκρασίας στη ζώνη ψύξης κατά την έξοδο των φιαλιδίων από το τούνελ ορίζεται σε NMT 30<sup>0</sup>C, το οποίο επαληθεύεται κατά την επιβεβαίωση της ορθής διεργασίας της αποπυρετογονοποίησης των γυάλινων φιαλιδίων.



- Καθορισμός Ορίων σε CCP-34, CCP-42, CCP-51

Τα όρια στους χημικούς ελέγχους Appearance (Εμφάνιση), Identification (Ταυτοποίηση), pH (παράδειγμα ορίου: 6.9-7.8), Water Content (Υγρασία) (παράδειγμα ορίου: NMT 3.5%), Assay (Δραστικότητα) (παράδειγμα ορίου: 95.0-105.0) και Impurities (Προσμίξεις) (παράδειγμα ορίου: NMT 0.5%) για τα τελικά προϊόντα καθορίζονται είτε από τη Φαρμακοποιίες (E.P, USP) είτε από επίσημες οδηγίες. Απαραίτητος είναι και ο καθορισμός των ορίων συναγερμού ο οποίος πραγματοποιείται μέσω κατάλληλου στατιστικού μοντέλου (Κεφάλαιο 6.3).

Ακολουθεί παράδειγμα υπολογισμού γνωστών και άγνωστων οργανικών προσμίξεων με βάση την νομοθεσία ICH Q3B (2006).

#### Παράδειγμα υπολογισμού ορίου γνωστών προσμίξεων

Για τον καθορισμό των ανωτέρων ορίων των προσμίξεων σε ένα φαρμακευτικό προϊόν, το όριο των γνωστών προσμίξεων καθορίζεται από τον παρακάτω πίνακα:

Αξιολόγηση Ορίων Γνωστών Προσμίξεων	
Μέγιστη Ημερήσια Δόση	Όριο
<10 mg	1.0% ή 50 μg της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης (TDI), ότι είναι χαμηλότερο
10 mg-100 mg	0.5% ή 200 μg της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης (TDI), ότι είναι χαμηλότερο
>100 mg-2 g	0.2% ή 3 mg της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης (TDI), ότι είναι χαμηλότερο
>2 g	0.15%

**Πίνακας 8:** Αξιολόγηση ορίων των γνωστών προσμίξεων σε σχέση με την ημερήσια δόση της δραστικής ουσίας.

Η μέγιστη ημερήσια προσλαμβανόμενα δόση δραστικής ουσίας ενός στερίου κυτταροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος σε ενήλικα ασθενή είναι 33 mg. Με βάση τον Πίνακα 8, ο υπολογισμός των ορίων των γνωστών προσμίξεων ορίζεται από την δεύτερη κατηγορία, δηλαδή το όριο της γνωστής πρόσμιξης καθορίζεται σε 200 μg ή 0.2 mg γνωστής πρόσμιξης ανά την συνολική ημερήσια πρόσληψη (TDI) της δραστικής ουσίας του φαρμάκου (33 mg), επομένως

$$\frac{0.2 \text{ mg}}{33 \text{ mg}} \times 100 = 0.6\%.$$

Βάση της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης (TDI) το όριο καθορίζεται σε 0.6%, ποσοστό όμως υψηλότερο από αυτό που προτείνει η νομοθεσία [υπενθυμίζεται ότι για ημερήσια συνιστώσα δόση 10 mg-100 mg της δραστικής ουσίας προτείνεται όριο σε γνωστές προσμίξεις 0.5% ή 200 μg της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης (TDI), ότι είναι χαμηλότερο]. Επομένως το όριο για τις γνώστες προσμίξεις στην συγκεκριμένη περίπτωση προσαρμόζεται και ανακαθορίζεται στα 0.5%.



### Παράδειγμα υπολογισμού ορίου άγνωστων προσμίξεων

Για τον καθορισμό των ανωτέρων ορίων των προσμίξεων σε ένα φαρμακευτικό προϊόν, το όριο των αγνώστων προσμίξεων καθορίζεται από τον παρακάτω πίνακα:

Ταυτοποίηση Ορίων Άγνωστων Προσμίξεων	
Μέγιστη Ημερήσια Δόση	Όριο
<1 mg	1.0% ή 5 μg της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης(TDI), ότι είναι χαμηλότερο
1 mg-10 mg	0.5% ή 20 μg της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης(TDI), ότι είναι χαμηλότερο
>10 mg-2 g	0.2% ή 2 mg της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης(TDI), ότι είναι χαμηλότερο
>2 g	0.10%

**Πίνακας 9: Ταυτοποίηση ορίων αγνώστων προσμίξεων σε σχέση με την ημερήσια δόση δραστικής ουσίας.**

Η μέγιστη ημερήσια προσλαμβάνουσα δόση δραστικής ουσίας ενός στείρου κυτταροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος σε ενήλικα ασθενή είναι 33 mg. Με βάση τον Πίνακα 9, ο υπολογισμός των ορίων των αγνώστων προσμίξεων ορίζεται από την τρίτη κατηγορία, δηλαδή το όριο της άγνωστης πρόσμιξης καθορίζεται σε 2 mg γνωστής πρόσμιξης ανά την συνολική ημερήσια πρόσληψη (TDI) της δραστικής ουσίας του φαρμάκου (33 mg):

$$\frac{2 \text{ mg}}{33 \text{ mg}} \times 100 = 6 \%$$

Βάση της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης (TDI) το όριο καθορίζεται σε 6%, ποσοστό πολύ υψηλότερο από αυτό που προτείνει η νομοθεσία [για ημερήσια συνιστώσα δόση 10 mg-100 mg της δραστικής ουσίας προτείνεται όριο σε άγνωστες προσμίξεις 0.2% ή 2mg της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης (TDI), ότι είναι χαμηλότερο]. Επομένως το όριο για τις άγνωστες προσμίξεις προσαρμόζεται στα 0.2%.

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-49

Η θερμοκρασία και ο χρόνος της υγρής αποστείρωσης του προϊόντος ορίζεται στους 122.0°C (121.0-123.0°C) και στα 15 λεπτά αντίστοιχα. Τα συγκεκριμένα όρια καθορίζονται-επαληθεύονται στην επιβεβαίωση της ορθής διεργασίας της υγρής αποστείρωσης του προϊόντος κατά τη διακρίβωση του υγρού ατμοκλιβάνου. Σε αυτά τα όρια πραγματοποιείται πλήρης θανάτωση των μικροοργανισμών. Στα συγκεκριμένα όρια δεν ευνοείται η αποδόμηση των χημικών ουσιών γεγονός που επαληθεύεται κατά το process validation του προϊόντος.



### 6.2.3 Καθαρισμός Φυσικών Κρίσιμων Ορίων σε CCP

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-4

Τα όρια για τον έλεγχο των διαστάσεων (μήκος, ύψος) στα υλικά συσκευασίας καθορίζονται από το κατασκευαστή-προμηθευτή (παράδειγμα ορίου μήκους: 18.85-19.25mm, παράδειγμα ορίου ύψους: 13.59-14.35mm) και επαληθεύονται κατά το process validation του προϊόντος. Τα όρια για τον έλεγχο των σωματιδίων μεγέθους  $\geq 10\mu\text{m}$  και  $\geq 25\mu\text{m}$  στα ελαστικά πώματα ορίζονται με βάση το κεφάλαιο της τρέχουσας E.P και είναι NMT 6000 particles/ml και NMT 600 particles/ml αντίστοιχα (E.P Chapter 2.9.19, 2023).

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-35, CCP-47

Η μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση συνολικού αριθμού σωματιδίων σε λειτουργία στους χώρους άσηπτης διήθησης οι οποίοι είναι βαθμίδας καθαρότητας A και B με βάση το (European Medicine Agency Annex 1, 2022)

	Μέγιστα όρια για συνολικό αριθμό σωματιδίων $0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	Μέγιστα όρια για συνολικό αριθμό σωματιδίων $5.0 \mu\text{m}/\text{m}^3$
Βαθμίδα Καθαρότητας A	3520	29
Βαθμίδα Καθαρότητας B	352 000	2930

**Πίνακας 10: Μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση συνολικού αριθμού σωματιδίων σε λειτουργία στους χώρους άσηπτης διήθησης οι οποίοι είναι βαθμίδας καθαρότητας A και B.**

Απαραίτητος είναι και ο καθορισμός των ορίων συναγερμού ο οποίος πραγματοποιείται μέσω κατάλληλου στατιστικού μοντέλου (Κεφάλαιο 6.3).

- Καθορισμός Ορίων σε CCP-48, CCP-52

Τα όρια για τον έλεγχο των σωματιδίων μεγέθους  $\geq 10\mu\text{m}$  και  $\geq 25\mu\text{m}$  στο τελικό περιέκτη ορίζονται με βάση το κεφάλαιο της τρέχουσας E.P (E.P Chapter 2.9.19, 2023) είναι NMT 6000 particles/vial και NMT 600 particles/vial αντίστοιχα. Απαραίτητος είναι και ο καθορισμός των ορίων συναγερμού ο οποίος πραγματοποιείται μέσω κατάλληλου στατιστικού μοντέλου (Κεφάλαιο 6.3).





### **6.3 Στατιστικά εργαλεία-τεχνικές για το καθορισμό ορίων στα κρίσιμα σημεία ελέγχου και για τη παρακολούθηση των τάσεων**

Στις περιπτώσεις μη δυνατότητας παροχής κρίσιμων ορίων από αρχές, φορείς, προμηθευτές και κατασκευαστές καθώς και στη θέσπιση των ορίων συναγερμού, για το καθορισμό αυτών χρησιμοποιούνται εξειδικευμένα στατιστικά εργαλεία και τεχνικές. Ιδιαίτερη εμβάθυνση δίνεται στην επεξεργασία ιστορικών δεδομένων που προέρχονται από μικροβιολογικούς και φυσικούς ελέγχους, καθώς αυτά παρουσιάζουν ιδιαιτερότητες -αποκλίνουν από τα χαρακτηριστικά της κανονικής κατανομής- και κάνουν απαιτητική τη διαδικασία επιλογής κατάλληλου-αξιόπιστου στατιστικού μοντέλου. Η επιλογή εσφαλμένου στατιστικού μοντέλου μπορεί να οδηγήσει αφενός σε μη σωστή εποπτεία του κρίσιμου σημείου ελέγχου με συνέπεια την αύξηση του ρίσκου εμφάνισης του συγκεκριμένου κινδύνου και αφετέρου στη λήψη περιττών διορθωτικών ενεργειών στις περιπτώσεις καθορισμού πολύ χαμηλών ορίων συναγερμού τα οποία αποτελούν μέρος της φυσικής μεταβλητότητας της διεργασίας.

#### **6.3.1 Στατιστικά εργαλεία-τεχνικές για τον καθορισμό ορίων στα κρίσιμα σημεία χημικών ελέγχων και την παρακολούθηση των τάσεων**

Είναι γενικά παραδεκτό στη σχετική βιβλιογραφία ότι τα δεδομένα που συλλέγονται για τους χημικούς ελέγχους ακολουθούν κατά κανόνα την κανονική κατανομή, γεγονός που ισχύει και στις περιπτώσεις που εξετάζονται στην παρούσα εργασία. Σε τέτοιες περιπτώσεις, το κατάλληλο στατιστικό εργαλείο-τεχνική για το καθορισμό ορίων στα κρίσιμα σημεία χημικών ελέγχων και για τη παρακολούθηση των τάσεων είναι το διάγραμμα ελέγχου μεταβλητών ΔΕ (διάγραμμα ελέγχου) I-MR, καθώς η φύση της παραγωγικής διεργασίας απαιτεί τη χρήση ενός διαγράμματος ελέγχου μεμονωμένων τιμών (PDA Technical Report No.59, 2012). Το ΔΕ I-MR περιλαμβάνει ένα διάγραμμα ελέγχου της διασποράς (MR-Chart) και ένα διάγραμμα για τον έλεγχο της μέσης τιμής (I-Chart) μέσω των οποίων ανιχνεύονται γρήγορα οι μεγάλες και οι απότομες μετατοπίσεις. Ακολουθεί η εφαρμογή του διαγράμματος ελέγχου μεταβλητών ΔΕ I-MR για τον υπολογισμό ορίων συναγερμού στο κρίσιμο σημείο χημικού ελέγχου (CCP-42, Πίνακας 3-Κεφάλαιο 6.1) Assay λυόφιλου στείρου κυτταροτοξικού προϊόντος.

Στο Πίνακα 11 παρουσιάζονται ενός έτους πραγματικά ιστορικά δεδομένα της χημικής ανάλυσης Assay (δραστικότητας) τα οποία αντλήθηκαν από Ελληνική Φαρμακοβιομηχανία



παραγωγής στείρων κυτταροτοξικών προϊόντων στο στάδιο επεξεργασίας της  
λυοφιλοποίησης.

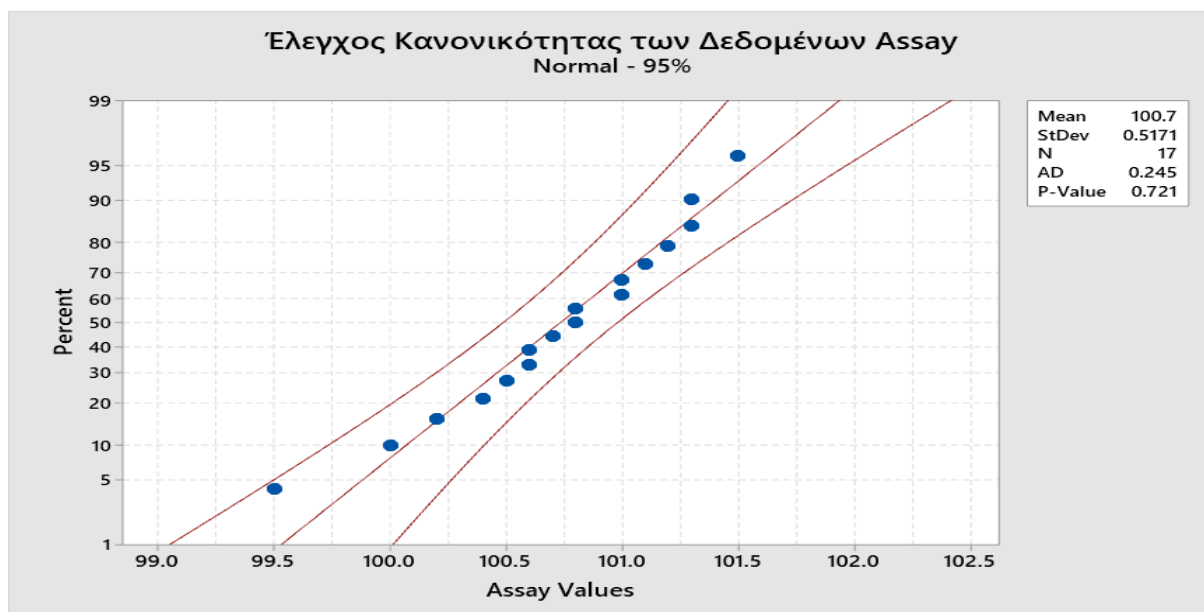
Χημική Ανάλυση Assay (%) Λυόφιλου Στείρου Κυτταροτοξικού Προϊόντος			
Όρια Προδιαγραφών:(95.0-105.0)%			
Παρτίδα 1	101.0	Παρτίδα 10	100.8
Παρτίδα 2	99.5	Παρτίδα 11	101.0
Παρτίδα 3	100.6	Παρτίδα 12	100.6
Παρτίδα 4	101.1	Παρτίδα 13	100.5
Παρτίδα 5	101.5	Παρτίδα 14	101.3
Παρτίδα 6	101.2	Παρτίδα 15	100.2
Παρτίδα 7	101.3	Παρτίδα 16	100.0
Παρτίδα 8	100.4	Παρτίδα 17	100.7
Παρτίδα 9	100.8		

**Πίνακας 11: Δεδομένα τιμών χημικής ανάλυσης Assay Λυόφιλου Στείρου Κυτταροτοξικού Προϊόντος.**

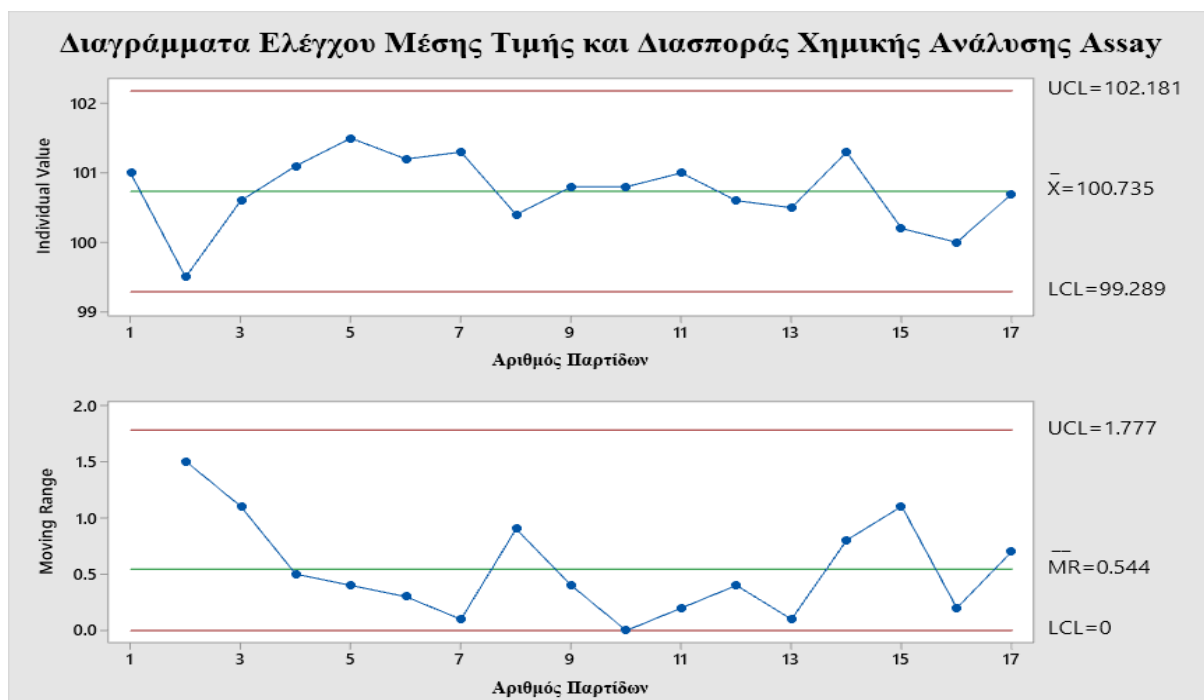
Τα δεδομένα ακολουθούν τη κανονική κατανομή σύμφωνα με τα αποτελέσματα στο Σχήμα 3, δεδομένου ότι το παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας,  $p - value = 0.721$  είναι μεγάλο (μεγαλύτερη του 0.05) και κατά συνέπεια δεν μπορεί να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση ότι τα δεδομένα προέρχονται από πληθυσμό που κατανέμεται σύμφωνα με την κανονική κατανομή. Τα διαγράμματα ελέγχου της μέσης τιμής (I-Chart) και της διασποράς (MR-Chart) περιλαμβάνονται στο Σχήμα 4. Ο υπολογισμός του κατώτατου ορίου (LCL) με βάση τη σχέση  $LCL = \bar{X} - 2.66 \times \overline{MR} = 99.3\%$ , ενώ ο υπολογισμός του ανώτατου ορίου (UCL) υπολογίζεται με βάση τη σχέση  $UCL = \bar{X} + 2.66 \times \overline{MR} = 102.2\%$  (PDA Technical Report No.59, 2012). Επομένως εισάγονται τα όρια συναγερμού LCL=99.3% και UCL=102.2% (μετά από στρογγυλοποίηση σε ένα δεκαδικό ψηφίο) τα οποία υπερκαλύπτονται πλήρως από το εύρος των καθορισμένων ορίων προδιαγραφών (95.0%-105.0%) και είναι αντιπροσωπευτικά της διεργασίας.



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων



Σχήμα 3: Έλεγχος κανονικότητας δεδομένων χημικής ανάλυσης Assay Λυόφιλου Στείρου Κυτταροτοξικού Προϊόντος.



Σχήμα 4: Υπολογισμός ορίων συναγερμού σε χημική ανάλυση Assay με τη βοήθεια διαγράμματος ελέγχου μεταβλητών

Στα διαγράμματα I-Chart και MR-Chart όλες οι τιμές κινούνται εντός ορίων -δεν παρατηρούνται τιμές πάνω από το UCL ή κάτω από το LCL- ενώ δεν διαπιστώνονται ανοδικές ή/και καθοδικές τάσεις -έξι ή περισσότερα σημεία όλα πάνω ή κάτω από τη μέση τιμή- (PDA



Technical Report No 59, 2012). Οι στατιστικές διαδικασίες και η κατασκευή των παραπάνω διαγραμμάτων πραγματοποιήθηκε μέσω του στατιστικού λογισμικού Minitab (Minitab, 2021).

### **6.3.2 Στατιστικά εργαλεία-τεχνικές για τον καθορισμό ορίων στα κρίσιμα σημεία μικροβιολογικών και φυσικών ελέγχων και την παρακολούθηση των τάσεων**

Τα δεδομένα των μικροβιολογικών (μικροοργανισμοί-αριθμός αποικιών) και φυσικών ελέγχων (αριθμός σωματιδίων) σπάνια ακολουθούν τη κανονική κατανομή. Ο έλεγχος της κανονικότητας πραγματοποιείται τόσο οπτικά, μέσω του κανονικού διαγράμματος πιθανότητας όπου η υπόθεση ότι τα δεδομένα προέρχονται από έναν πληθυσμό που ακολουθεί την κανονική κατανομή ικανοποιείται στη περίπτωση που τα σημεία βρίσκονται "πάνω" στην ευθεία που ορίζει το υπόδειγμα της κανονικής κατανομής και εντός των ζωνών, όσο και με το παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας (p-value) του ελέγχου των Anderson-Darling, το οποίο θα πρέπει να είναι μεγαλύτερο του 5%.

Για δεδομένα που ακολουθούν τη κανονική κατανομή υπολογίζονται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση αυτών και τα όρια συναγερμού και προδιαγραφών ορίζονται στο μέσο όρο συν δύο και τρεις φορές την τυπική απόκλιση αντίστοιχα. Με δεδομένη τη φύση των περισσότερων μικροβιολογικών και σωματιδιακών δεδομένων -απαριθμήσεις (*counts*)-, όπου τα κάτω όρια συναγερμού και προδιαγραφών φράζονται από το μηδέν, κρίνεται απαραίτητη η μονόπλευρη προσαρμογή της δεύτερης και τρίτης τυπική απόκλισης. Σε αυτή τη περίπτωση ο υπολογισμός των ορίων συναγερμού πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας την εξής μαθηματική σχέση: *Μέσος Όρος Τιμών* +  $1.645 \times$  *Τυπική Απόκλιση* (PDA Technical Report No.13, 2001). Ο υπολογισμός των ορίων προδιαγραφών ή ορίων δρτάσης πραγματοποιείται μέσω της μαθηματικής σχέσης: *Μέσος Όρος Τιμών* +  $2.33 \times$  *Τυπική Απόκλιση* (PDA Technical Report No.13, 2001).

Στην αντίθετη περίπτωση (μη ικανοποίηση της υπόθεσης της κανονικότητας) τα δεδομένα μπορεί να χρειαστεί να μετασχηματιστούν. Για αποτελέσματα χαμηλών τιμών (η πλειονότητα των τιμών είναι μικρότερες του 10) χρησιμοποιείται η τετραγωνική ρίζα ενώ για αποτελέσματα υψηλών τιμών (η πλειονότητα των τιμών είναι μεγαλύτερες του 10) χρησιμοποιείται ο λογάριθμος (Sandle, 2014). Η επιλογή της κατάλληλης στρατηγικής στατιστικής ανάλυσης (percentile cut-off approach, normal distribution approach, non-parametric approach, poisson distribution approach) (PDA Technical Report No.13, 2001) μετά το μετασχηματισμό των δεδομένων γίνεται με βάση το Σχήμα 5.



Σύμφωνα με τη στατιστική προσέγγιση Percentile Cut-Off, το όριο του συναγερμού τοποθετείται στο ενενηκοστό πέμπτο (95<sup>th</sup>) ποσοστιαίο σημείο ενώ το όριο της προδιαγραφής στο ενενηκοστό ένατο (99<sup>th</sup>) ποσοστιαίο σημείο (Sandle, 2015). Ο υπολογισμός των παραπάνω πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας την αντίστοιχη φόρμουλα *Percentile* του Calculator του στατιστικού λογισμικού Minitab (Minitab, 2021). Εναλλακτικά και σε περιπτώσεις δεδομένων ευρείας κλίμακας επιλέγεται η ομαδοποίηση αυτών σε κατηγορίες χρησιμοποιώντας την κατανομή συχνοτήτων. Στα κατηγοριοποιημένα, πλέον, δεδομένα επιλέγεται η κατάλληλη κλάση (κατηγορία) και υπολογίζονται τα ποσοστιαία σημεία αποκοπής (95<sup>th</sup> ή 99<sup>th</sup>) αναλόγως (ως το μεσαίο σημείο, ή η ανώτερη τιμή της κλάσης, ή ακόμα και με τεχνικές υπολογισμού ποσοστιμορίων για ομαδοποιημένα δεδομένα) (Sandle, 2015).

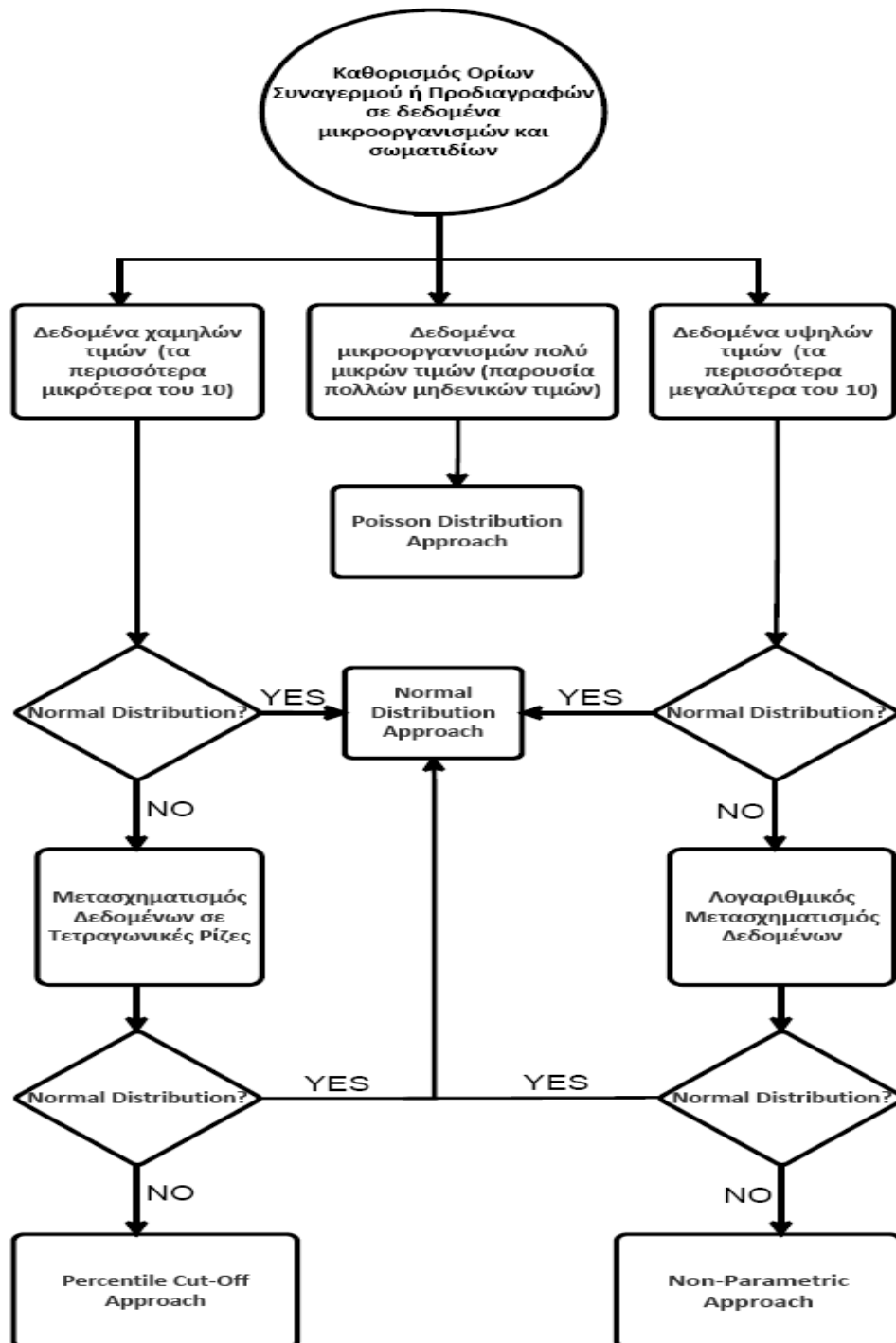
Στη μη-παραμετρική (Non-Parametric) προσέγγιση το όριο του συναγερμού τοποθετείται στο ενενηκοστό πέμπτο (95<sup>th</sup>) ποσοστιαίο σημείο και υπολογίζεται πολλαπλασιάζοντας τον αριθμητικό μέσο των παρατηρούμενων τιμών επί 3.0 ενώ το όριο της προδιαγραφής πολλαπλασιάζοντας τον αριθμητικό μέσο επί 4.6. Η συγκεκριμένη προσέγγιση επιλέγεται σε περιπτώσεις δεδομένων μεγάλων τιμών που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή μετά και από το μετασχηματισμό τους (PDA Technical Report No.13, 2001).

Για δεδομένα μικροοργανισμών πολύ μικρών τιμών (παρουσία πολλών μηδενικών τιμών) δύναται να χρησιμοποιηθεί για τον καθορισμό των ορίων συναγερμού (95<sup>th</sup> ποσοστιαίο σημείο) και προδιαγραφών (99<sup>th</sup> ποσοστιαίο σημείο) η κατανομή Poisson (Σχήμα 5). Η κατανομή Poisson είναι μια διακριτή κατανομή πιθανότητας, που σημαίνει ότι δίνει πιθανότητες για  $x = 0$  μετρήσεις,  $x = 1$  μέτρηση,  $x = 2$  μετρήσεις κ.λπ., όπου το άθροισμα των διακριτών πιθανοτήτων ισούται με ένα (Gordon, Goverde, Pazda, Staerk & Roesti 2015). Εκφράζει την πιθανότητα ενός δεδομένου αριθμού γεγονότων που συμβαίνουν σε ένα σταθερό χρονικό διάστημα και/ή χώρο, αν αυτά τα γεγονότα συμβαίνουν με έναν γνωστό μέσο ρυθμό ( $\lambda$ ) και ανεξάρτητα από το χρόνο από το τελευταίο γεγονός. Σε δεδομένα μικροβιολογικών ελέγχων αυτός ο "μέσος ρυθμός"  $\lambda$  ισούται με τον αριθμητικό μέσο όρο των μικροοργανισμών που ανακτώνται.

Για τη παρακολούθηση ανοδικών ή καθοδικών τάσεων των δεδομένων από μικροβιολογικούς (μικροοργανισμοί-αριθμός αποικιών) και φυσικούς ελέγχους (αριθμός σωματιδίων) εφαρμόζονται τυπικά διαγράμματα ελέγχου.



Ακολουθούν εφαρμογές των άνωθεν στατιστικών εργαλείων στο καθορισμό ορίων σε κρίσιμα σημεία μικροβιολογικών και φυσικών ελέγχων σε διάφορα στάδια της παραγωγικής επεξεργασίας στερίων κυτταροτοξικών προϊόντων.



Σχήμα 5. Δενδρόγραμμα επιλογής κατάλληλου-αξιόπιστου στατιστικού μοντέλου για το καθορισμό ορίων σε μικροβιολογικούς και φυσικούς ελέγχους



• **Υπολογισμός ορίων συναγερμού για Μικροβιολογικό Έλεγχο Αέρα χώρου Καθαρότητας Β**

Στο Πίνακα 12 παρουσιάζονται ενός έτους πραγματικά ιστορικά δεδομένα μικροοργανισμών τα οποία ανακτήθηκαν κατά το μικροβιολογικό έλεγχο αέρα χώρου Καθαρότητας Β στο στάδιο επεξεργασίας του άσηπτου γεμίσματος υγρών και λυοφίλων στερίων κυτταροτοξικών προϊόντων (κρίσιμο σημείο ελέγχου CCP-32, Πίνακας 3-Κεφάλαιο 6.1).

Μικροβιολογικός Έλεγχος αέρα χώρου Καθαρότητας Β																				
Όρια Προδιαγραφών: 5 cfu/plate																				
Ημερομηνία	Σημεία Δειγματοληψίας									Ημερήσιο Άθροισμα Μικροοργανισμών	Ημερομηνία	Σημεία Δειγματοληψίας								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9			1	2	3	4	5	6	7	8	9
02-01-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	09-02-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0
03-01-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10-02-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
04-01-2023	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	13-02-2023	1	0	0	0	0	0	0	0	0
05-01-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14-02-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
09-01-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15-02-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-01-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16-02-2023	1	0	0	0	1	0	0	0	0
11-01-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17-02-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12-01-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20-02-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13-01-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21-02-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16-01-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	22-02-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17-01-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23-02-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19-01-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24-02-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-01-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	28-02-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23-01-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	01-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24-01-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	02-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25-01-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	03-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26-01-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	06-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27-01-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	07-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30-01-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	08-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31-01-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	09-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
01-02-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
02-02-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
03-02-2023	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	14-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
07-02-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0
08-02-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**Πίνακα 12: Ιστορικά δεδομένα μικροβιολογικού ελέγχου αέρα χώρου καθαρότητας Β ενός έτους.**



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία  
στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Μικροβιολογικός Έλεγχος αέρα χώρου Καθαρότητας Β																					
Όρια Προδιαγραφών: 5 cfu/plate																					
	Σημεία Δειγματοληψίας											Σημεία Δειγματοληψίας									
Ημερομηνία	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Ημερήσιο Άθροισμα Μικροοργανισμών	Ημερομηνία	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Ημερήσιο Άθροισμα Μικροοργανισμών
20-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	27-04-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28-04-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	02-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	03-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	04-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	05-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28-03-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	08-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29-03-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	09-05-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
30-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31-03-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
03-04-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
04-04-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
05-04-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
06-04-2023	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	17-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
07-04-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-04-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11-04-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12-04-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23-05-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
18-04-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19-04-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-04-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26-05-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
21-04-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24-04-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25-04-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	31-05-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26-04-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	01-06-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Πίνακα 12: Ιστορικά δεδομένα μικροβιολογικού ελέγχου αέρα χώρου καθαρότητας Β ενός έτους.





Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία  
στείων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Μικροβιολογικός Έλεγχος αέρα χώρου Καθαρότητας Β																					
Όρια Προδιαγραφών: 5 cfu/plate																					
	Σημεία Δειγματοληψίας											Σημεία Δειγματοληψίας									
Ημερομηνία	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Ημερήσιο Αθροισμα Μικροοργανισμών	Ημερομηνία	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Ημερήσιο Αθροισμα Μικροοργανισμών
02-06-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10-07-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
05-06-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11-07-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
06-06-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12-07-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
07-06-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13-07-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
08-06-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14-07-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12-06-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17-07-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
13-06-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18-07-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14-06-2023	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	19-07-2023	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
15-06-2023	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	20-07-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16-06-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21-07-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19-06-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24-07-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-06-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25-07-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21-06-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29-08-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22-06-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30-08-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
23-06-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31-08-2023	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
24-06-2023	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	01-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26-06-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	04-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27-06-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	05-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28-06-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	06-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29-06-2023	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	07-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30-06-2023	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3	08-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
04-07-2023	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	11-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
05-07-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	12-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
06-07-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
07-07-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Πίνακα 12: Ιστορικά δεδομένα μικροβιολογικού ελέγχου αέρα χώρου καθαρότητας Β ενός έτους.



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία  
στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Μικροβιολογικός Έλεγχος αέρα χώρου Καθαρότητας Β																					
Όρια Προδιαγραφών: 5 cfu/plate																					
	Σημεία Δειγματοληψίας											Σημεία Δειγματοληψίας									
Ημερομηνία	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Ημερήσιο Αθροισμα Μικροοργανισμών	Ημερομηνία	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Ημερήσιο Αθροισμα Μικροοργανισμών
15-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23-10-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24-10-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25-10-2023	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
21-09-2023	0	0	0	3	0	0	0	0	0	3	26-10-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	27-10-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30-10-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31-10-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	01-11-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	02-11-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29-09-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	03-11-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
02-10-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	06-11-2023	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
03-10-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	07-11-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
04-10-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	08-11-2023	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
05-10-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	09-11-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
06-10-2023	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	10-11-2023	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2
09-10-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11-11-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-10-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13-11-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
11-10-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14-11-2023	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
12-10-2023	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	15-11-2023	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
13-10-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16-11-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16-10-2023	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	17-11-2023	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
17-10-2023	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	20-11-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18-10-2023	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	21-11-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
19-10-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22-11-2023	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
20-10-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23-11-2023	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2

Πίνακα 12: Ιστορικά δεδομένα μικροβιολογικού ελέγχου αέρα χώρου καθαρότητας Β ενός έτους.



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία  
στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Μικροβιολογικός Έλεγχος αέρα χώρου Καθαρότητας Β										
Όρια Προδιαγραφών: 5 cfu/plate										
Ημερομηνία	Σημεία Δειγματοληψίας									Ημερήσιο Άθροισμα Μικροοργανισμών
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
24-11-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28-11-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29-11-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
30-11-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
01-12-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
04-12-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
05-12-2023	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
06-12-2023	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
07-12-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
08-12-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11-12-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12-12-2023	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
13-12-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
14-12-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15-12-2023	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
16-12-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18-12-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19-12-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-12-2023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**Πίνακα 12: Ιστορικά δεδομένα μικροβιολογικού ελέγχου αέρα χώρου καθαρότητας Β ενός έτους.**

Τα παραπάνω δεδομένα αντλήθηκαν από Ελληνική Φαρμακοβιομηχανία παραγωγής στερίων κυτταροτοξικών προϊόντων. Το στάδιο επεξεργασίας του άσηπτου γεμίσματος λαμβάνει χώρα σε στείρο χώρο ο οποίος αποτελείται από βαθμίδες καθαρότητας Α (προϊόν εκτιθέμενο στον αέρα με περιορισμένη έως και καθόλου συμμετοχή του ανθρώπου) και καθαρότητας Β (το προϊόν δεν είναι εκτιθέμενο στον αέρα-είναι “κλειστό” με τη παρουσία του ανθρώπου στο χώρο). Τα όρια προδιαγραφής για τη παρουσία μικροοργανισμών στους χώρους βαθμίδας καθαρότητας Α είναι αυστηρά (μηδενική παρουσία μικροοργανισμών) ενώ στους χώρους βαθμίδας καθαρότητας Β επιτρέπονται έως και πέντε μικροοργανισμοί ανά σημείο δειγματοληψίας (EMA Annex 1, 2022). Ο μικροβιολογικός έλεγχος των χώρων καθαρότητας Β κρίνεται ιδιαίτερα σημαντικός μιας και οι συγκεκριμένοι χώροι γειτνιάζουν με τους αντίστοιχους των βαθμίδων καθαρότητας Α, με αποτέλεσμα η ανάκτηση μικροοργανισμών σε τιμές εκτός των ορίων προδιαγραφών να αποτελούν μεγάλο ρίσκο μόλυνσης του τελικού προϊόντος και να τίθεται σε κίνδυνο η υγεία των ασθενών. Στο Πίνακα 12 παρουσιάζονται οι ημερήσιες ανακτήσεις μικροοργανισμών σε εννέα σημεία δειγματοληψίας του χώρου



βαθμίδας καθαρότητας B. Τα συγκεκριμένα σημεία βρίσκονται σε κοντινές αποστάσεις από το χώρο βαθμίδας καθαρότητας A.

Για το καθορισμό ορίου συναγερμού στο κρίσιμο σημείο μικροβιολογικού ελέγχου αέρα καθαρότητας B εφαρμόζεται η κατανομή Poisson, μιας και τα δεδομένα του Πίνακα 12 λόγω της φύσης τους (σπάνιο γεγονός, μικρή συχνότητα εμφάνισης μικροοργανισμών) δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή, ούτε κάποιος μετασχηματισμός αυτών δεν βοηθάει προς αυτή την κατεύθυνση (Σχήμα 5). Για τον έλεγχο του αέρα του συγκεκριμένου χώρου, χρησιμοποιούνται συνολικά, όλα τα σημεία δειγματοληψίας και κατά συνέπεια, ο υπολογισμός του ορίου συναγερμού βασίζεται στο ημερήσιο άθροισμα ανάκτησης των μικροοργανισμών από τα εννέα σημεία δειγματοληψίας.

Στο Πίνακα 13 παρουσιάζεται η αθροιστική συνάρτηση της κατανομής Poisson με παράμετρο  $\lambda = 0.283$ , όπως αυτή υπολογίστηκε για τα ημερήσια αθροίσματα ανάκτησης μικροοργανισμών από τα εννέα σημεία δειγματοληψίας του Πίνακα 12. Σημειώνεται ότι ο έλεγχος λόγου πιθανοφανειών καλής προσαρμογής δεν απορρίπτει ( $\chi^2 = 4.66$ ,  $df = 2$ ,  $p - value = 0.097$ ) την υπόθεση ότι τα δεδομένα προέρχονται από την Poisson κατανομή με παράμετρο  $\lambda = 0.283$ . Για την υλοποίηση της διαδικασίας και την παραγωγή των αποτελεσμάτων του Πίνακα 13 χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό λογισμικό Minitab (Minitab, 2021). Επιλέγεται ως όριο συναγερμού σύμφωνα με τη παράγραφο 6.3.2, το  $x=1$  (έως και ένας μικροοργανισμός) το οποίο βρίσκεται περίπου στο ενενηκοστό πέμπτο ( $95^{th}$ ) ποσοστιαίο σημείο (για την ακρίβεια 96.7%). Το συγκεκριμένο όριο κρίνεται ιδιαίτερα χαμηλό-αυστηρό για χώρους βαθμίδας καθαρότητας B λόγω της παρουσίας των ανθρώπων στους χώρους αυτούς και λόγω της μεταβλητότητας που παρουσιάζουν τα βιολογικά δεδομένα. Το μεγαλύτερο ποσοστό μικροοργανισμών που ανιχνεύεται σε στείρους χώρους μεταφέρεται από το ανθρώπινο προσωπικό. Το ανθρώπινο προσωπικό αποβάλλει μεγάλο αριθμό κυττάρων του δέρματος κυρίως ως νιφάδες δέρματος οι οποίες καλύπτονται από μικροοργανισμούς με ρυθμό  $10^6$  ή περισσότερο ανά ώρα (USP General Test Chapter<797>, 2023). Η μεταβλητότητα των βιολογικών δεδομένων επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες: τη διαδικασία της δειγματοληψίας (η οποία εκτελείται από το ανθρώπινο προσωπικό), τα διαφορετικά χρονικά διαστήματα που εκτελείται η δειγματοληψία και τις μεθόδους που εφαρμόζονται για την ανάκτηση των μικροοργανισμών συμπεριλαμβανομένων τα θρεπτικά υλικά, το χρόνο και τη θερμοκρασία ανάπτυξης (Sandle, 2014). Σύμφωνα με τα παραπάνω, η υιοθέτηση του πολύ



χαμηλού-αυστηρού ορίου συναγερμού (έως και ένας μικροοργανισμός) ελλοχεύει το κίνδυνο πραγματοποίησης διερευνήσεων εντός της φυσικής διακύμανσης.

Αθροιστική συνάρτηση κατανομής Poisson με τον αριθμητικό μέσο όρο μικροοργανισμών να ισούται με τη τιμή 0.283 (λ)							
x	P(X ≤ x)	x	P(X ≤ x)	x	P(X ≤ x)	x	P(X ≤ x)
0	0.75352	1	0.96677	2	0.9969	3	0.9998

**Πίνακα 13: Στατιστική επεξεργασία ημερήσιων αθροισμάτων ανάκτησης μικροοργανισμών από τα εννέα σημεία δειγματοληψίας του Πίνακα 12 μέσω της κατανομής Poisson.**

Για τις πολύ μικρές τιμές ανάκτησης μικροοργανισμών του χώρου καθαρότητας Β στο στάδιο επεξεργασίας του άσηπτου γεμίσματος στερίων υγρών και λυόφιλων κυτταροτοξικών προϊόντων τα οποία παράγονται από Ελληνική Φαρμακοβιομηχανία προτείνεται η υιοθέτηση ενός πιο αντιπροσωπευτικού ορίου συναγερμού, το  $x=2$  (έως και δύο μικροοργανισμούς) το οποίο βρίσκεται περίπου στο ενενηκοστό ένατο (99<sup>th</sup>) ποσοστιαίο σημείο (για την ακρίβεια 99.7%) σύμφωνα με το Πίνακα 13 και αποτελεί περίπου το 50% του ορίου προδιαγραφών (5 μικροοργανισμοί).

- **Υπολογισμός ορίων συναγερμού για μικροβιολογικό έλεγχο αέρα χώρου Καθαρότητας Γ**

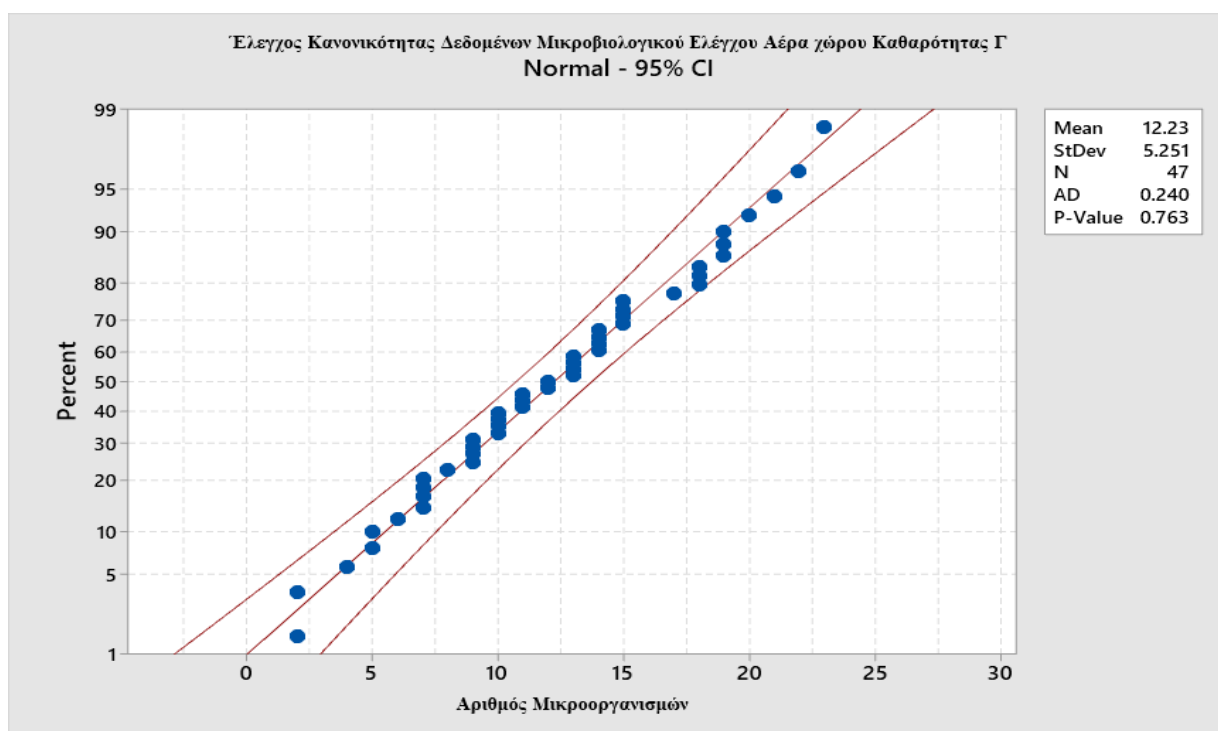
Στο Πίνακα 14 παρουσιάζονται ενός έτους πραγματικά ιστορικά δεδομένα μικροοργανισμών οι οποίοι ανακτήθηκαν κατά το μικροβιολογικό έλεγχο αέρα χώρου καθαρότητας Γ στο στάδιο επεξεργασίας της ανάμιξης στερίων υγρών και λυόφιλων κυτταροτοξικών προϊόντων (κρίσιμο σημείο ελέγχου CCP-14, Πίνακας 3-Κεφάλαιο 6.1). Τα δεδομένα αντλήθηκαν από Ελληνική Φαρμακοβιομηχανία παραγωγής στερίων κυτταροτοξικών προϊόντων και προέρχονται από σημείο δειγματοληψίας το οποίο βρίσκεται δίπλα στο δοχείο ανάμιξης. Στο Σχήμα 6 το οποίο δημιουργήθηκε μέσω του στατιστικού λογισμικού Minitab (Minitab, 2021) παρατηρείται ότι για τα δεδομένα στον Πίνακα 14 δεν μπορεί να απορριφθεί η υπόθεση ότι ακολουθούν τη κανονική κατανομή ( $p\text{-value}=0.763>0.05$ , επιβεβαιώνεται και γραφικά). Σύμφωνα με το Σχήμα 5, η στατιστική προσέγγιση που επιλέγεται για το καθορισμό του ορίου συναγερμού είναι εκείνη της κανονικής κατανομής (Normal Distribution Approach).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία  
στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Μικροβιολογικός Έλεγχος Αέρα Καθαρότητας Χώρου Γ		
Όρια Προδιαγραφών: 50cfu/plate (50 μικροοργανισμοί)		
11	14	7
5	11	9
18	18	2
23	14	13
21	15	7
10	6	10
9	9	12
4	17	14
13	19	13
22	19	15
14	20	5
18	12	7
13	10	8
11	15	10
19	9	2
15	7	

Πίνακα 14: Ιστορικά δεδομένα μικροβιολογικού ελέγχου αέρα χώρου καθαρότητας Γ ενός έτους.



Σχήμα 6: Έλεγχος κανονικότητας δεδομένων μικροβιολογικού ελέγχου αέρα χώρου καθαρότητας Γ.



Εφαρμόζεται η ακόλουθη μαθηματική σχέση (παράγραφος 6.3.2): *Μέσος Όρος Τιμών* +  $1.645 \times$  *Τυπική Απόκλιση*. Συγκεκριμένα:

*Μέσος Όρος Τιμών των Δεδομένων του Πίνακα 14* +  $1.645 \times$  *Τυπική Απόκλιση των Δεδομένων του Πίνακα 14* =  $12.234 + 1.645 \times 5.251 = 21$ .

Σύμφωνα με το παραπάνω υπολογισμό ως όριο συναγερμού μικροβιολογικού ελέγχου αέρα καθαρότητας Γ στο στάδιο επεξεργασίας της ανάμιξης στερίων υγρών και λυόφιλων κυτταροτοξικών προϊόντων για το σημείο δειγματοληψίας που βρίσκεται δίπλα στο δοχείο ανάμιξης είναι οι 21 μικροοργανισμοί (21cfu/plate). Το συγκεκριμένο όριο προειδοποίησης κρίνεται αντιπροσωπευτικό και θέτεται περίπου στο μισό του ορίου προδιαγραφών (50 μικροοργανισμοί-50cfu/plate).

- **Υπολογισμός ορίου συναγερμού για Σωματιδιακό Έλεγχο αέρα Καθαρότητας Χώρου Α για μέγεθος σωματιδίων  $\geq 0.5\mu\text{m}$**

Στο Πίνακα 15 παρουσιάζονται ενός έτους πραγματικά ιστορικά δεδομένα σωματιδίων μεγέθους  $\geq 0.5\mu\text{m}$  τα οποία μετρήθηκαν κατά το σωματιδιακό έλεγχο αέρα Καθαρότητας χώρου Α στο στάδιο επεξεργασίας της λυοφιλοποίησης των στερίων λυόφιλων κυτταροτοξικών προϊόντων (κρίσιμο σημείο ελέγχου CCP-43, Πίνακας 3-Κεφάλαιο 6.1). Τα δεδομένα αντλήθηκαν από Ελληνική Φαρμακοβιομηχανία παραγωγής στερίων κυτταροτοξικών προϊόντων και προέρχονται από σημείο δειγματοληψίας το οποίο βρίσκεται δίπλα στο λυοφιλοποιητή.



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία  
στείων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Σωματιδιακός Έλεγχος Αέρα Καθαρότητας Χώρου Α					
Μέγεθος Σωματιδίων: 0.5µm					
Όρια Προδιαγραφών: 3520µm/m <sup>3</sup>					
1	0	11	1	0	0
0	3	0	108	0	7
0	0	0	132	0	12
0	0	0	0	2	0
21	74	3	70	3	1
0	0	7	32	213	2
2	0	64	2	10	11
78	0	32	31	0	5
0	0	32	37	0	173
23	7	19	3	7	8
1	5	8	3	11	40
13	0	1	71	0	0
0	0	175	2	31	3
0	33	298	253	0	1
25	22	1	49	0	8
3	2	18	0	0	174
1	0	91	19	4	0
0	2	0	44	0	0
0	6	45	0	2	1
21	0	12	8	13	6
6	59	12	0	0	0
73	17	0	0	4	

Πίνακα 15: Ιστορικά δεδομένα σωματιδιακού ελέγχου αέρα καθαρότητας χώρου Α.

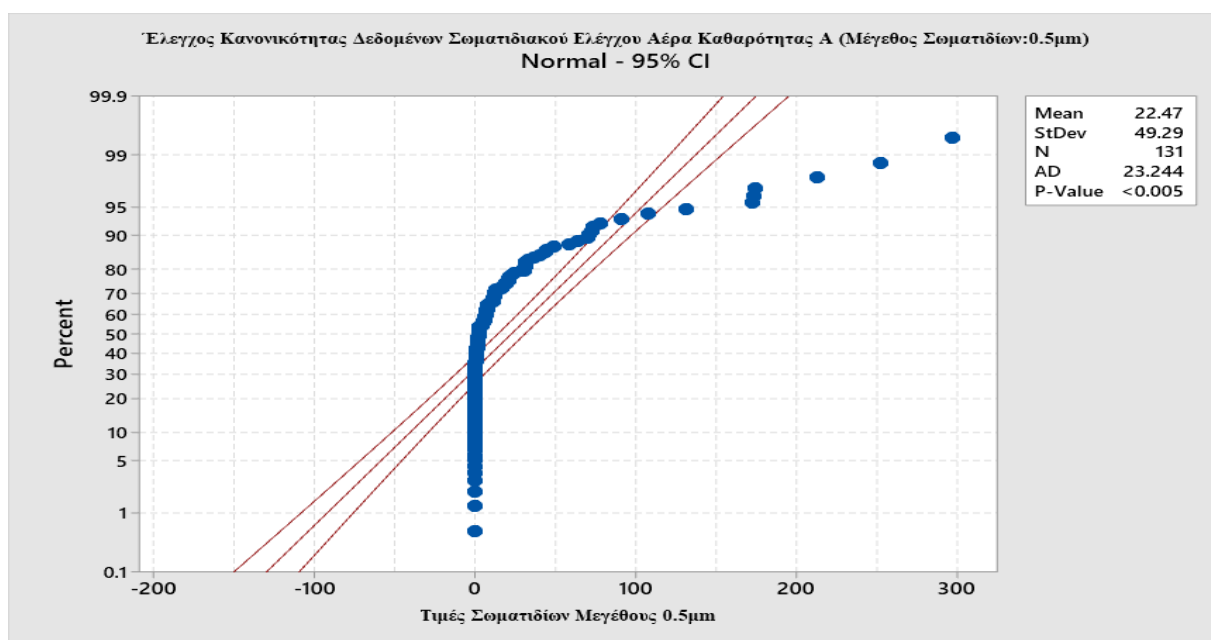




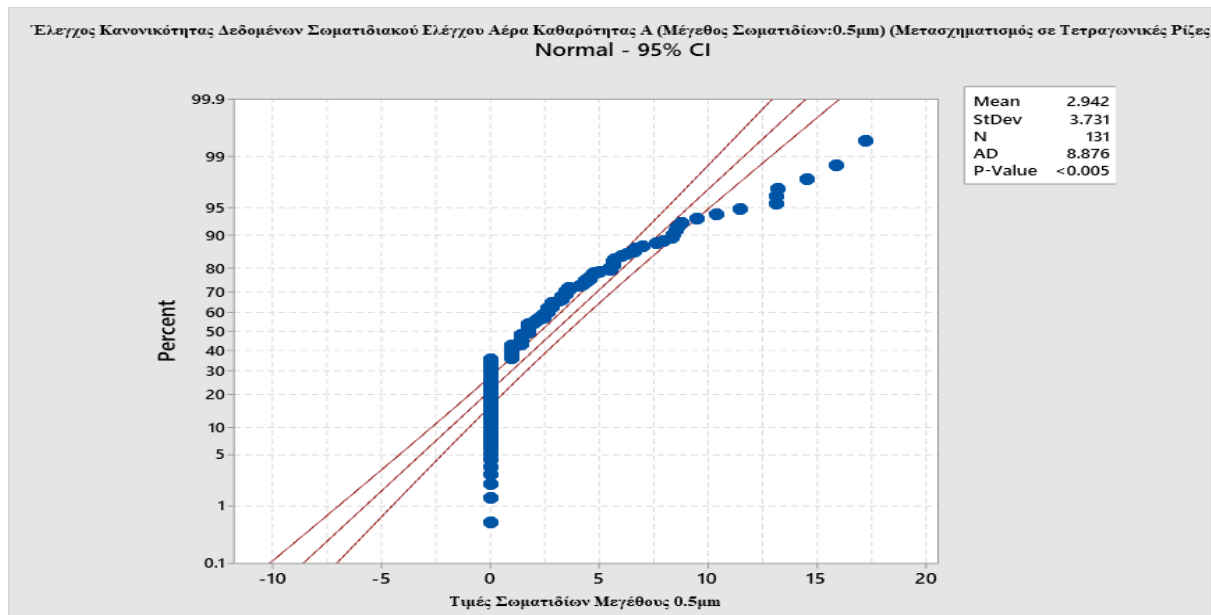
Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Σωματιδιακός Έλεγχος Αέρα Καθαρότητας Χώρου Α (Μετασχηματισμός Δεδομένων σε Τετραγωνικές Ρίζες)					
Μέγεθος Σωματιδίων: 0.5μm					
Όρια Προδιαγραφών: 3520μm/m <sup>3</sup>					
1.00	0.00	3.32	1.00	0.00	0.00
0.00	1.73	0.00	10.39	0.00	2.65
0.00	0.00	0.00	11.49	0.00	3.46
0.00	0.00	0.00	0.00	1.41	0.00
4.58	8.60	1.73	8.37	1.73	1.00
0.00	0.00	2.65	5.66	14.59	1.41
1.41	0.00	8.00	1.41	3.16	3.32
8.83	0.00	5.66	5.57	0.00	2.24
0.00	0.00	5.66	6.08	0.00	13.15
4.80	2.65	4.36	1.73	2.65	2.83
1.00	2.24	2.83	1.73	3.32	6.32
3.61	0.00	1.00	8.43	0.00	0.00
0.00	0.00	13.23	1.41	5.57	1.73
0.00	5.74	17.26	15.91	0.00	1.00
5.00	4.69	1.00	7.00	0.00	2.83
1.73	1.41	4.24	0.00	0.00	13.19
1.00	0.00	9.54	4.36	2.00	0.00
0.00	1.41	0.00	6.63	0.00	0.00
0.00	2.45	6.71	0.00	1.41	1.00
4.58	0.00	3.46	2.83	3.61	2.45
2.45	7.68	3.46	0.00	0.00	0.00
8.54	4.12	0.00	0.00	2.00	

Πίνακα 16: Μετασχηματισμός των δεδομένων σωματιδιακού ελέγχου αέρα καθαρότητας χώρου Α (μέγεθος σωματιδίων  $\geq 0.5\mu\text{m}$ ) σε τετραγωνικές ρίζες.



Σχήμα 7: Έλεγχος κανονικότητας δεδομένων σωματιδιακού ελέγχου αέρα καθαρότητας χώρου Α (μέγεθος σωματιδίων  $\geq 0.5\mu\text{m}$ ).



Σχήμα 8: Έλεγχος κανονικότητας δεδομένων σωματιδιακού ελέγχου αέρα καθαρότητας χώρου Α (μέγεθος σωματιδίων  $\geq 0.5\mu\text{m}$ ) μετά το μετασχηματισμό αυτών σε τετραγωνικές ρίζες.

Στο Σχήμα 7 παρατηρείται ότι οι τιμές των σωματιδίων μεγέθους  $\geq 0.5\mu\text{m}$  δεν ακολουθούν τη κανονική κατανομή ( $p\text{-value}=0.005<0.05$ , επιβεβαιώνεται και γραφικά). Σύμφωνα με το Σχήμα 5 πραγματοποιείται ο μετασχηματισμός των δεδομένων σε τετραγωνικές ρίζες (τα περισσότερα μικρότερα του 10) (Πίνακας 16). Στο Σχήμα 8 παρατηρείται ότι τα δεδομένα και μετά το μετασχηματισμός τους σε τετραγωνικές ρίζες δεν ακολουθούν τη κανονική κατανομή ( $p\text{-value}-0.005<0.05$ ). Σύμφωνα με το Σχήμα 5 η στατιστική προσέγγιση που επιλέγεται για το καθορισμό του ορίου συναγερμού είναι εκείνη του Percentile Cut-Off. Δεδομένου ότι τα δεδομένα (Πίνακας 15) είναι ευρείας κλίμακας επιλέγεται η ομαδοποίηση αυτών σε κατηγορίες χρησιμοποιώντας την κατανομή συχνοτήτων (Πίνακας 17). Τα σχήματα 7 και 8 δημιουργήθηκαν μέσω του στατιστικού λογισμικού Minitab (Minitab, 2021).

Ομαδοποίηση Δεδομένων σε Κατηγορίες χρησιμοποιώντας Κατανομή Συχνοτήτων		
Κλάση	Κατανομή Σχετικής Συχνότητας	Κατανομή Αθροιστικής Συχνότητας
0-50	114/131=87%	87%
50-100	8/131=6%	93%
100-150	2/131=2%	95%
150-200	3/131=2%	97%
200-250	1/131=1%	98%
250-300	2/131=2%	100%

Πίνακας 17: Ομαδοποίηση των δεδομένων σε κατηγορίες χρησιμοποιώντας την κατανομή συχνοτήτων.



Επιλέγεται η κλάση 100-150 που έχει αθροιστική συχνότητα κατανομής μεγαλύτερη ή ίση του ενενηκοστού πέμπτου (95<sup>th</sup>) ποσοστιαίου σημείου. Ως όριο συναγερμού επιλέγεται η ανώτερη τιμή της ομάδας αυτής τα 150 σωματίδια ( $150 \mu\text{m}/\text{m}^3$ ) μεγέθους  $\geq 0.5 \mu\text{m}$  με όριο προδιαγραφής τα 3520 σωματίδια ( $3520 \mu\text{m}/\text{m}^3$ ). Παρατηρείται μεγάλη απόκλιση μεταξύ του επιπέδου συναγερμού και του ορίου προδιαγραφών με αποτέλεσμα τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα που κανονικά θα υποδείκνυαν την αρχή μιας τέτοιας αποτυχίας ενδέχεται να αντιμετωπιστούν κατά λάθος απλά ως υπέρβαση επιπέδου προειδοποίησης ή ως ασήμαντο «μεμονωμένο γεγονός». Προς αυτή την κατεύθυνση, προτείνεται η θέσπιση ενός ενδιάμεσου ορίου μεταξύ του ορίου συναγερμού και του ορίου προδιαγραφών, η υπέρβαση του οποίου θα σηματοδοτεί τη πραγματοποίηση διορθωτικών ενεργειών οι οποίες θα επαναφέρουν τη διεργασία στις κανονικές «φυσιολογικές» συνθήκες λειτουργίας γεγονός που ελαχιστοποιεί τη πιθανότητα υπέρβασης του ορίου προδιαγραφών. Ως όριο δράσης επιλέγεται η ανώτερη τιμή της κλάσης 250-300 η οποία βρίσκεται περίπου στο ενενηκοστό ένατο (99<sup>th</sup>) ποσοστιαίο σημείο. Επομένως ως ενδιάμεσο όριο (όριο δράσης) επιλέγονται τα 300 σωματίδια ( $300 \mu\text{m}/\text{m}^3$ ) μεγέθους  $\geq 0.5 \mu\text{m}$  τα οποία είναι διπλάσια από τα σωματίδια του ορίου συναγερμού.

- **Υπολογισμός ορίου συναγερμού για Σωματιδιακό Έλεγχο αέρα Καθαρότητας Χώρου B για μέγεθος σωματιδίων  $\geq 0.5 \mu\text{m}$**

Στο Πίνακα 18 παρουσιάζονται ενός έτους πραγματικά ιστορικά δεδομένα σωματιδίων μεγέθους  $\geq 0.5 \mu\text{m}$  τα οποία μετρήθηκαν κατά το σωματιδιακού ελέγχου αέρα Καθαρότητας χώρου B στο στάδιο επεξεργασίας του άσηπτου γεμίσματος των στερίων λυόφιλων κυτταροτοξικών προϊόντων (κρίσιμο σημείο ελέγχου CCP-35, Πίνακας 3-Κεφάλαιο 6.1). Τα δεδομένα αντλήθηκαν από Ελληνική Φαρμακοβιομηχανία παραγωγής στερίων κυτταροτοξικών προϊόντων και προέρχονται από σημείο δειγματοληψίας το οποίο βρίσκεται σε κοντινή απόσταση από το χώρο βαθμίδας καθαρότητας A. Στο Σχήμα 9 παρατηρείται ότι οι τιμές των σωματιδίων μεγέθους  $\geq 0.5 \mu\text{m}$  δεν ακολουθούν τη κανονική κατανομή ( $p\text{-value} < 0.05$ , επιβεβαιώνεται και γραφικά). Επειδή οι περισσότερες τιμές είναι πάνω από 10 επιλέγεται σύμφωνα με το Σχήμα 5 ο λογαριθμικός (με βάση το 10) μετασχηματισμός των δεδομένων (Πίνακας 19). Στο Σχήμα 10 παρατηρείται ότι για τα δεδομένα μετά το λογαριθμικό τους μετασχηματισμό δεν απορρίπτεται η υπόθεση ότι ακολουθούν την κανονική κατανομή ( $p\text{-value} = 0.108 > 0.05$ , επιβεβαιώνεται και γραφικά). Σύμφωνα με το Σχήμα 5 η στατιστική



προσέγγιση που επιλέγεται στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι εκείνη της κανονικής κατανομής για τα λογαριθμισμένα δεδομένα (Normal Distribution Approach).

Σωματιδιακός Έλεγχος αέρα Καθαρότητας Χώρου Β		
Μέγεθος Σωματιδίων: 0.5µm		
Όρια Προδιαγραφών: 352000µm/m <sup>3</sup>		
115	1133	44
191	259	134
61	299	44
57	31	179
181	128	109
293	238	11
379	35	606
1191	233	129
29	2031	854
94	24	80
81	84	1099
152	435	1362
88	66	565
55	331	295
1630	88	205
195	165	221
40	556	615
195	374	575
33	491	268
333	92	501
879	59	198
917	180	1223
952	736	5
690	9	13
1517	1	1144
545	120	608
578	199	409
1398	38	373
249	322	2720
57	586	1309
825	47	

**Πίνακα 18: Ιστορικά δεδομένα σωματιδιακού ελέγχου αέρα καθαρότητας χώρου Β (μέγεθος σωματιδίων  $\geq 0.5\mu\text{m}$ ).**



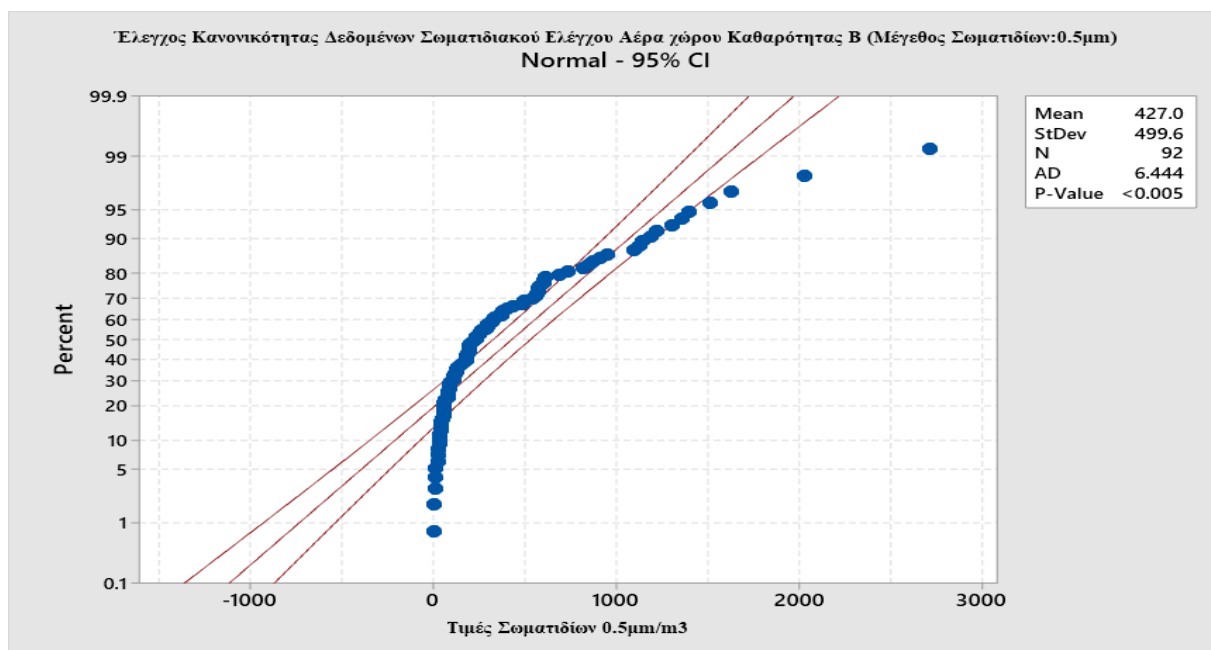
Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία  
στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Σωματιδιακός Έλεγχος Αέρα Καθαρότητας Χώρου Β (Μετά το Λογαριθμικό Μετασχηματισμό)		
Μέγεθος Σωματιδίων: 0.5μm		
Όρια Προδιαγραφών: 352000μm/m <sup>3</sup>		
2.061	3.054	1.643
2.281	2.413	2.127
1.785	2.476	1.643
1.756	1.491	2.253
2.258	2.107	2.037
2.467	2.377	1.041
2.579	1.544	2.782
3.076	2.367	2.111
1.462	3.308	2.931
1.973	1.380	1.903
1.908	1.924	3.041
2.182	2.638	3.134
1.944	1.820	2.752
1.740	2.520	2.470
3.212	1.944	2.312
2.290	2.217	2.344
1.602	2.745	2.789
2.290	2.573	2.760
1.519	2.691	2.428
2.522	1.964	2.700
2.944	1.771	2.297
2.962	2.255	3.087
2.979	2.867	0.699
2.839	0.954	1.114
3.181	0.000	3.058
2.736	2.079	2.784
2.762	2.299	2.612
3.146	1.580	2.572
2.396	2.508	3.435
1.756	2.768	3.117
2.916	1.672	

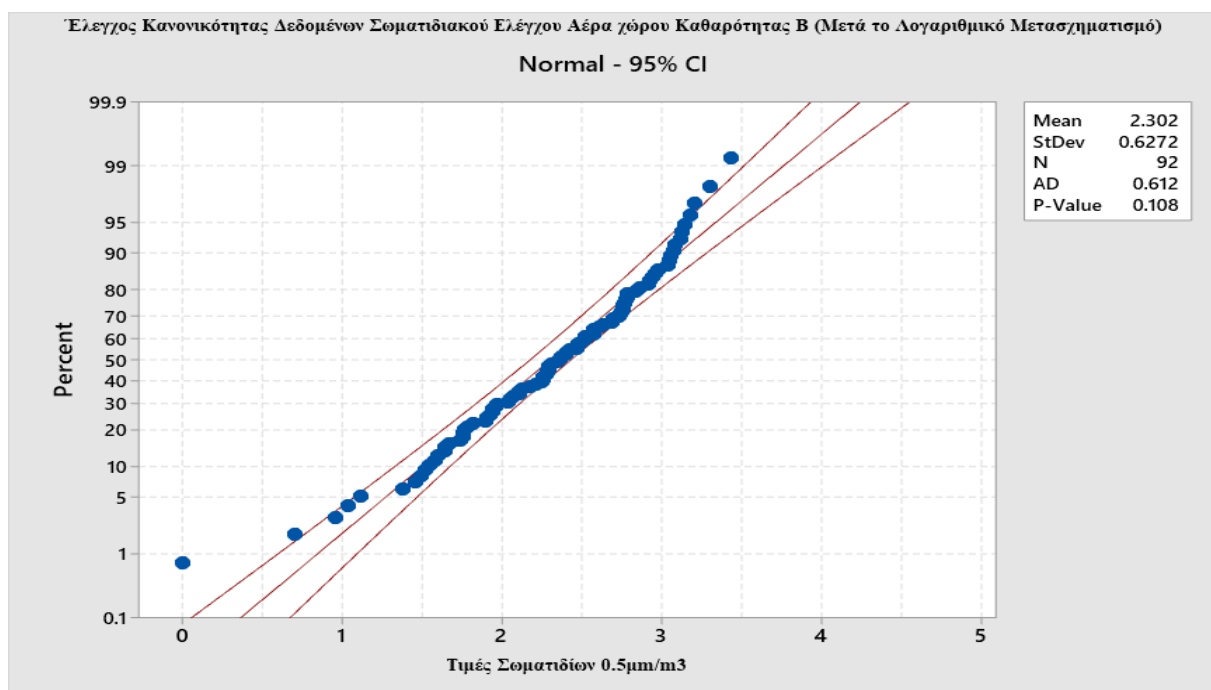
**Πίνακα 19: Λογαριθμικός μετασχηματισμός των δεδομένων σωματιδιακού ελέγχου αέρα καθαρότητας χώρου Β (μέγεθος σωματιδίων  $\geq 0.5\mu\text{m}$ ).**



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων



Σχήμα 9: Έλεγχος κανονικότητας δεδομένων δεδομένων σωματιδιακού ελέγχου αέρα καθαρότητας χώρου Β (μέγεθος σωματιδίων  $\geq 0.5\mu\text{m}$ ).



Σχήμα 10: Έλεγχος κανονικότητας δεδομένων σωματιδιακού ελέγχου αέρα καθαρότητας χώρου Β (Μετά το λογαριθμικό μετασχηματισμό) (μέγεθος σωματιδίων  $\geq 0.5\mu\text{m}$ ).



Για τον υπολογισμό του ορίου συναγερμού εφαρμόζεται η ακόλουθη μαθηματική σχέση (παράγραφος 6.3.2): *Μέσος Όρος Τιμών* +  $1.645 \times \text{Τυπική Απόκλιση}$ . Συγκεκριμένα:

*Μέσος Όρος Τιμών των Δεδομένων του Πίνακα 19* +  $1.645 \times \text{Τυπική Απόκλιση των Δεδομένων του Πίνακα 19}$  =  $2.302 + 1.645 \times 0.627 = 3.334 = \log_{10}(2158)$ . Η τιμή 2158 είναι ο αντιλογάριθμος (με βάση το 10) της τιμής 3.334.

Σύμφωνα με το παραπάνω υπολογισμό ως όριο συναγερμού σωματιδιακού ελέγχου αέρα καθαρότητας Β στο στάδιο επεξεργασίας του άσηπτου γεμίσματος στερίων υγρών και λυόφιλων κυτταροτοξικών προϊόντων για το σημείο δειγματοληψίας που βρίσκεται σε κοντινή απόσταση από το χώρο βαθμίδας καθαρότητας Α είναι τα 2158 σωματίδια ( $2158 \mu\text{m}/\text{m}^3$ ) μεγέθους  $\geq 0.5 \mu\text{m}$  με όριο προδιαγραφής τα 352000 σωματίδια ( $352000 \mu\text{m}/\text{m}^3$ ). Παρατηρείται μεγάλη απόκλιση μεταξύ του επιπέδου συναγερμού και του ορίου προδιαγραφών με αποτέλεσμα τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα που κανονικά θα υποδείκνυαν την αρχή μιας τέτοιας αποτυχίας ενδέχεται να αντιμετωπιστούν κατά λάθος απλά ως υπέρβαση επιπέδου προειδοποίησης ή ως ασήμαντο «μεμονωμένο γεγονός». Προς αυτή την κατεύθυνση, προτείνεται η θέσπιση ενός ενδιάμεσου ορίου μεταξύ του ορίου συναγερμού και του ορίου προδιαγραφών, η υπέρβαση του οποίου θα σηματοδοτεί τη πραγματοποίηση διορθωτικών ενεργειών οι οποίες θα επαναφέρουν τη διεργασία στις κανονικές «φυσιολογικές» συνθήκες λειτουργίας γεγονός που ελαχιστοποιεί τη πιθανότητα υπέρβασης του ορίου προδιαγραφών. Για τον υπολογισμό του ενδιάμεσου ορίου εφαρμόζεται η ακόλουθη μαθηματική σχέση (παράγραφος 6.3.2): *Μέσος Όρος Τιμών* +  $2.33 \times \text{Τυπική Απόκλιση}$ . Συγκεκριμένα:

*Μέσος Όρος Τιμών των Δεδομένων του Πίνακα 19* +  $2.33 \times \text{Τυπική Απόκλιση των Δεδομένων του Πίνακα 19}$  =  $2.302 + 2.33 \times 0.627 = 3.764 = \log_{10}(5808)$ . Η τιμή 5808 είναι ο αντιλογάριθμος (με βάση το 10) της τιμής 3.764.

Επομένως ως ενδιάμεσο όριο (όριο δράσης) επιλέγονται τα 5808 σωματίδια ( $5808 \mu\text{m}/\text{m}^3$ ) μεγέθους  $\geq 0.5 \mu\text{m}$  τα οποία είναι περίπου διπλάσια από τα σωματίδια του ορίου συναγερμού. Τα σχήματα 9 και 10 δημιουργήθηκαν μέσω του στατιστικού λογισμικού Minitab (Minitab, 2021).



- **Υπολογισμός ορίου συναγερμού για Σωματιδιακό Έλεγχο σε Τελικό Περιέκτη για μέγεθος σωματιδίων  $\geq 10\mu\text{m}$**

Στο Πίνακα 20 παρουσιάζονται ενός έτους πραγματικά ιστορικά δεδομένα σωματιδίων μεγέθους  $\geq 10\mu\text{m}$  τα οποία μετρήθηκαν στο τελικό περιέκτη στείρων υγρών κυτταροτοξικών προϊόντων στο στάδιο επεξεργασίας της υγρής αποστείρωσης (κρίσιμο σημείο ελέγχου CCP-52, Πίνακας 3-Κεφάλαιο 6.1). Τα δεδομένα αντλήθηκαν από Ελληνική Φαρμακοβιομηχανία παραγωγής στείρων κυτταροτοξικών προϊόντων. Στο Σχήμα 11 παρατηρείται ότι οι τιμές των σωματιδίων μεγέθους  $\geq 10\mu\text{m}$  δεν ακολουθούν τη κανονική κατανομή ( $p\text{-value}=0.014<0.05$ ). Σύμφωνα με το Σχήμα 5 πραγματοποιείται ο λογαριθμικός μετασχηματισμός των δεδομένων (Πίνακας 21). Στο Σχήμα 21 παρατηρείται ότι τα δεδομένα και μετά το λογαριθμικό τους μετασχηματισμό δεν ακολουθούν τη κανονική κατανομή ( $p\text{-value}<0.05$ ). Σύμφωνα με το Σχήμα 5 η στατιστική προσέγγιση που επιλέγεται στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι η μη-παραμετρική (Non-Parametric). Το όριο συναγερμού υπολογίζεται πολλαπλασιάζοντας το μέσο όρο τιμών επί 3.0 (παράγραφος 6.3.2). Πραγματοποιώντας τους υπολογισμούς (μέσος όρος τιμών του Πίνακα 20  $\times 3$ ) ( $741 \times 3$ ) ως όριο συναγερμού αριθμού σωματιδίων μεγέθους  $\geq 10\mu\text{m}$  στο τελικό περιέκτη ορίζονται τα 2223 σωματίδια με όριο προδιαγραφής τα 6000 σωματίδια. Το συγκεκριμένο όριο προειδοποίησης κρίνεται αντιπροσωπευτικό και θέτεται λίγο πιο κάτω από το μισό του ορίου προδιαγραφών. Τα σχήματα 11 και 12 δημιουργήθηκαν μέσω του στατιστικού λογισμικού Minitab (Minitab, 2021).





Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία  
στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Σωματιδιακός Έλεγχος σε Τελικό Περιέκτη											
Μέγεθος Σωματιδίων: 10µm											
Όρια Προδιαγραφών: 6000σωματίδια/τελικό περιέκτη											
Παρτίδα 1	1006	Παρτίδα 15	826	Παρτίδα 29	848	Παρτίδα 43	777	Παρτίδα 57	582	Παρτίδα 71	900
Παρτίδα 2	1209	Παρτίδα 16	746	Παρτίδα 30	669	Παρτίδα 44	548	Παρτίδα 58	566	Παρτίδα 72	1004
Παρτίδα 3	774	Παρτίδα 17	845	Παρτίδα 31	635	Παρτίδα 45	606	Παρτίδα 59	924	Παρτίδα 73	1338
Παρτίδα 4	668	Παρτίδα 18	760	Παρτίδα 32	558	Παρτίδα 46	562	Παρτίδα 60	904	Παρτίδα 74	958
Παρτίδα 5	790	Παρτίδα 19	704	Παρτίδα 33	430	Παρτίδα 47	636	Παρτίδα 61	603	Παρτίδα 75	994
Παρτίδα 6	1489	Παρτίδα 20	688	Παρτίδα 34	765	Παρτίδα 48	515	Παρτίδα 62	886	Παρτίδα 76	885
Παρτίδα 7	534	Παρτίδα 21	848	Παρτίδα 35	807	Παρτίδα 49	575	Παρτίδα 63	622	Παρτίδα 77	706
Παρτίδα 8	898	Παρτίδα 22	1160	Παρτίδα 36	671	Παρτίδα 50	568	Παρτίδα 64	856	Παρτίδα 78	1512
Παρτίδα 9	876	Παρτίδα 23	1019	Παρτίδα 37	652	Παρτίδα 51	456	Παρτίδα 65	820	Παρτίδα 79	929
Παρτίδα 10	860	Παρτίδα 24	710	Παρτίδα 38	524	Παρτίδα 52	731	Παρτίδα 66	779	Παρτίδα 80	1156
Παρτίδα 11	836	Παρτίδα 25	719	Παρτίδα 39	1045	Παρτίδα 53	688	Παρτίδα 67	685	Παρτίδα 81	1482
Παρτίδα 12	1036	Παρτίδα 26	619	Παρτίδα 40	896	Παρτίδα 54	796	Παρτίδα 68	1348	Παρτίδα 82	639
Παρτίδα 13	822	Παρτίδα 27	664	Παρτίδα 41	830	Παρτίδα 55	667	Παρτίδα 69	1276	Παρτίδα 83	644
Παρτίδα 14	966	Παρτίδα 28	702	Παρτίδα 42	908	Παρτίδα 56	638	Παρτίδα 70	883	Παρτίδα 84	685

Πίνακα 20: Ιστορικά δεδομένα σωματιδιακού ελέγχου σε τελικό περιέκτη για μέγεθος σωματιδίων  $\geq 10\mu\text{m}$ .

Σωματιδιακός Έλεγχος σε Τελικό Περιέκτη											
Μέγεθος Σωματιδίων: 10µm											
Όρια Προδιαγραφών: 6000σωματίδια/τελικό περιέκτη											
Παρτίδα 85	612	Παρτίδα 99	619	Παρτίδα 113	537	Παρτίδα 127	713	Παρτίδα 141	415	Παρτίδα 155	283
Παρτίδα 86	981	Παρτίδα 100	616	Παρτίδα 114	1094	Παρτίδα 128	588	Παρτίδα 142	335	Παρτίδα 156	278
Παρτίδα 87	717	Παρτίδα 101	692	Παρτίδα 115	416	Παρτίδα 129	540	Παρτίδα 143	596	Παρτίδα 157	572
Παρτίδα 88	972	Παρτίδα 102	765	Παρτίδα 116	905	Παρτίδα 130	956	Παρτίδα 144	485	Παρτίδα 158	437
Παρτίδα 89	731	Παρτίδα 103	1137	Παρτίδα 117	997	Παρτίδα 131	678	Παρτίδα 145	328	Παρτίδα 159	442
Παρτίδα 90	1322	Παρτίδα 104	983	Παρτίδα 118	645	Παρτίδα 132	660	Παρτίδα 146	293	Παρτίδα 160	424
Παρτίδα 91	883	Παρτίδα 105	816	Παρτίδα 119	1310	Παρτίδα 133	460	Παρτίδα 147	685	Παρτίδα 161	530
Παρτίδα 92	946	Παρτίδα 106	934	Παρτίδα 120	860	Παρτίδα 134	905	Παρτίδα 148	766	Παρτίδα 162	416
Παρτίδα 93	901	Παρτίδα 107	692	Παρτίδα 121	528	Παρτίδα 135	832	Παρτίδα 149	492	Παρτίδα 163	630
Παρτίδα 94	710	Παρτίδα 108	613	Παρτίδα 122	377	Παρτίδα 136	792	Παρτίδα 150	376	Παρτίδα 164	410
Παρτίδα 95	652	Παρτίδα 109	594	Παρτίδα 123	765	Παρτίδα 137	796	Παρτίδα 151	294	Παρτίδα 165	
Παρτίδα 96	740	Παρτίδα 110	1187	Παρτίδα 124	829	Παρτίδα 138	430	Παρτίδα 152	302	Παρτίδα 166	
Παρτίδα 97	710	Παρτίδα 111	750	Παρτίδα 125	768	Παρτίδα 139	333	Παρτίδα 153	419	Παρτίδα 167	
Παρτίδα 98	904	Παρτίδα 112	738	Παρτίδα 126	760	Παρτίδα 140	305	Παρτίδα 154	351	Παρτίδα 168	

Πίνακα 20: Ιστορικά δεδομένα σωματιδιακού ελέγχου σε τελικό περιέκτη για μέγεθος σωματιδίων  $\geq 10\mu\text{m}$ .



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία  
στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Σωματιδιακός Έλεγχος σε Τελικό Περιέκτη (Μετά το Λογαριθμικό Μετασχηματισμό)											
Μέγεθος Σωματιδίων: 10µm											
Όρια Προδιαγραφών: 6000σωματίδια/τελικό περιέκτη											
Παρτίδα 1	3.003	Παρτίδα 15	2.917	Παρτίδα 29	2.928	Παρτίδα 43	2.890	Παρτίδα 57	2.765	Παρτίδα 71	2.954
Παρτίδα 2	3.082	Παρτίδα 16	2.873	Παρτίδα 30	2.825	Παρτίδα 44	2.739	Παρτίδα 58	2.753	Παρτίδα 72	3.002
Παρτίδα 3	2.889	Παρτίδα 17	2.927	Παρτίδα 31	2.803	Παρτίδα 45	2.782	Παρτίδα 59	2.966	Παρτίδα 73	3.126
Παρτίδα 4	2.825	Παρτίδα 18	2.881	Παρτίδα 32	2.747	Παρτίδα 46	2.750	Παρτίδα 60	2.956	Παρτίδα 74	2.981
Παρτίδα 5	2.898	Παρτίδα 19	2.848	Παρτίδα 33	2.633	Παρτίδα 47	2.803	Παρτίδα 61	2.780	Παρτίδα 75	2.997
Παρτίδα 6	3.173	Παρτίδα 20	2.838	Παρτίδα 34	2.884	Παρτίδα 48	2.712	Παρτίδα 62	2.947	Παρτίδα 76	2.947
Παρτίδα 7	2.728	Παρτίδα 21	2.928	Παρτίδα 35	2.907	Παρτίδα 49	2.760	Παρτίδα 63	2.794	Παρτίδα 77	2.849
Παρτίδα 8	2.953	Παρτίδα 22	3.064	Παρτίδα 36	2.827	Παρτίδα 50	2.754	Παρτίδα 64	2.932	Παρτίδα 78	3.180
Παρτίδα 9	2.943	Παρτίδα 23	3.008	Παρτίδα 37	2.814	Παρτίδα 51	2.659	Παρτίδα 65	2.914	Παρτίδα 79	2.968
Παρτίδα 10	2.934	Παρτίδα 24	2.851	Παρτίδα 38	2.719	Παρτίδα 52	2.864	Παρτίδα 66	2.892	Παρτίδα 80	3.063
Παρτίδα 11	2.922	Παρτίδα 25	2.857	Παρτίδα 39	3.019	Παρτίδα 53	2.838	Παρτίδα 67	2.836	Παρτίδα 81	3.171
Παρτίδα 12	3.015	Παρτίδα 26	2.792	Παρτίδα 40	2.952	Παρτίδα 54	2.901	Παρτίδα 68	3.130	Παρτίδα 82	2.806
Παρτίδα 13	2.915	Παρτίδα 27	2.822	Παρτίδα 41	2.919	Παρτίδα 55	2.824	Παρτίδα 69	3.106	Παρτίδα 83	2.809
Παρτίδα 14	2.985	Παρτίδα 28	2.846	Παρτίδα 42	2.958	Παρτίδα 56	2.805	Παρτίδα 70	2.946	Παρτίδα 84	2.836

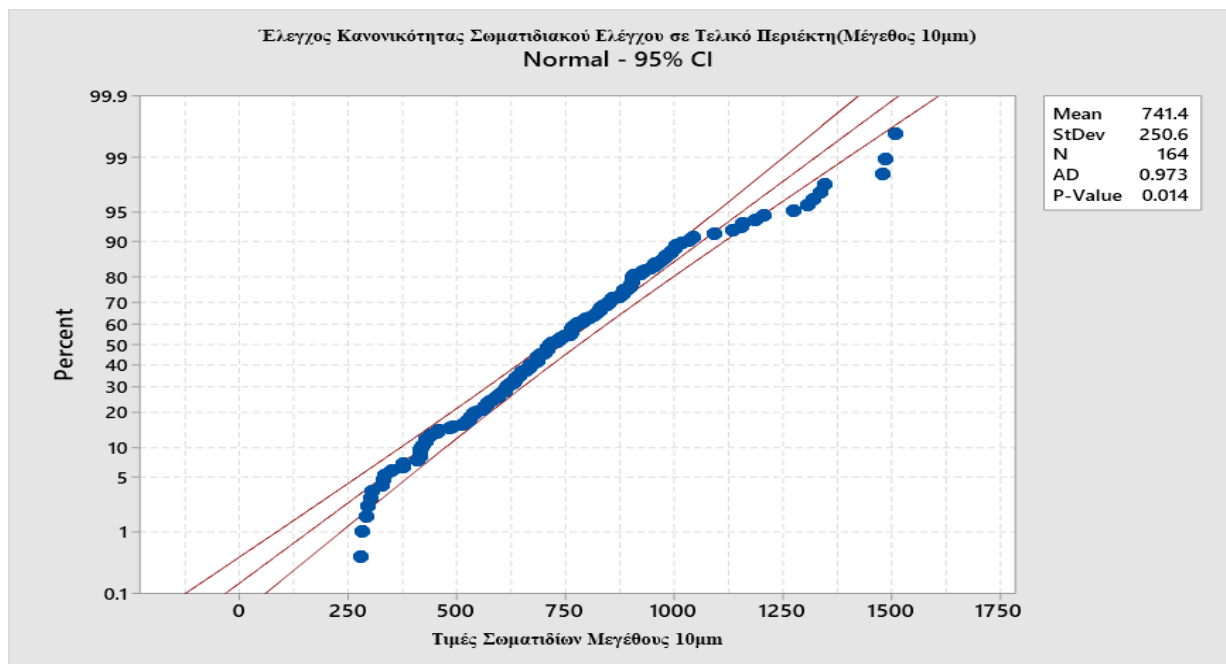
Πίνακα 21: Ιστορικά δεδομένα σωματιδιακού ελέγχου σε τελικό περιέκτη για μέγεθος σωματιδίων  $\geq 10\mu\text{m}$ (μετά το λογαριθμικό μετασχηματισμό).

Σωματιδιακός Έλεγχος σε Τελικό Περιέκτη (Μετά το Λογαριθμικό Μετασχηματισμό)											
Μέγεθος Σωματιδίων: 10µm											
Όρια Προδιαγραφών: 6000σωματίδια/τελικό περιέκτη											
Παρτίδα 85	2.787	Παρτίδα 99	2.792	Παρτίδα 113	2.730	Παρτίδα 127	2.853	Παρτίδα 141	2.618	Παρτίδα 155	2.452
Παρτίδα 86	2.992	Παρτίδα 100	2.790	Παρτίδα 114	3.039	Παρτίδα 128	2.769	Παρτίδα 142	2.525	Παρτίδα 156	2.444
Παρτίδα 87	2.856	Παρτίδα 101	2.840	Παρτίδα 115	2.619	Παρτίδα 129	2.732	Παρτίδα 143	2.775	Παρτίδα 157	2.757
Παρτίδα 88	2.988	Παρτίδα 102	2.884	Παρτίδα 116	2.957	Παρτίδα 130	2.980	Παρτίδα 144	2.686	Παρτίδα 158	2.640
Παρτίδα 89	2.864	Παρτίδα 103	3.056	Παρτίδα 117	2.999	Παρτίδα 131	2.831	Παρτίδα 145	2.516	Παρτίδα 159	2.645
Παρτίδα 90	3.121	Παρτίδα 104	2.993	Παρτίδα 118	2.810	Παρτίδα 132	2.820	Παρτίδα 146	2.467	Παρτίδα 160	2.627
Παρτίδα 91	2.946	Παρτίδα 105	2.912	Παρτίδα 119	3.117	Παρτίδα 133	2.663	Παρτίδα 147	2.836	Παρτίδα 161	2.724
Παρτίδα 92	2.976	Παρτίδα 106	2.970	Παρτίδα 120	2.934	Παρτίδα 134	2.957	Παρτίδα 148	2.884	Παρτίδα 162	2.619
Παρτίδα 93	2.955	Παρτίδα 107	2.840	Παρτίδα 121	2.723	Παρτίδα 135	2.920	Παρτίδα 149	2.692	Παρτίδα 163	2.799
Παρτίδα 94	2.851	Παρτίδα 108	2.787	Παρτίδα 122	2.576	Παρτίδα 136	2.899	Παρτίδα 150	2.575	Παρτίδα 164	2.613
Παρτίδα 95	2.814	Παρτίδα 109	2.774	Παρτίδα 123	2.884	Παρτίδα 137	2.901	Παρτίδα 151	2.468	Παρτίδα 165	
Παρτίδα 96	2.869	Παρτίδα 110	3.074	Παρτίδα 124	2.919	Παρτίδα 138	2.633	Παρτίδα 152	2.480	Παρτίδα 166	
Παρτίδα 97	2.851	Παρτίδα 111	2.875	Παρτίδα 125	2.885	Παρτίδα 139	2.522	Παρτίδα 153	2.622	Παρτίδα 167	
Παρτίδα 98	2.956	Παρτίδα 112	2.868	Παρτίδα 126	2.881	Παρτίδα 140	2.484	Παρτίδα 154	2.545	Παρτίδα 168	

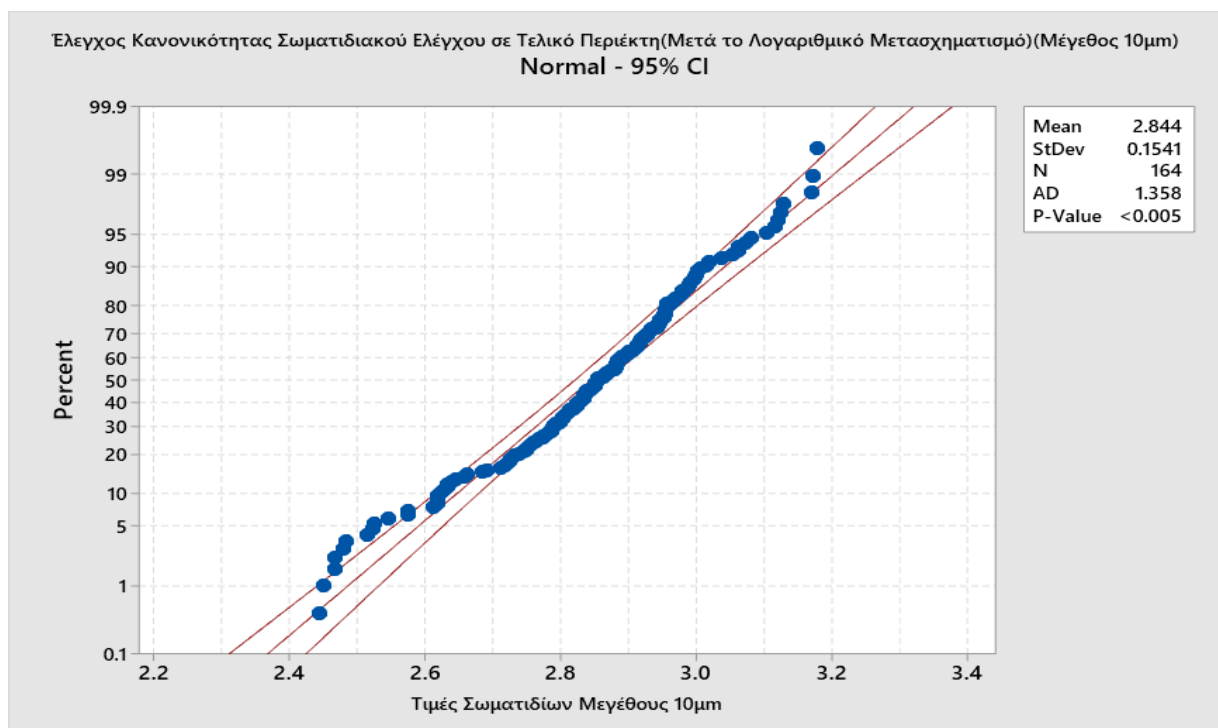
Πίνακα 21: Ιστορικά δεδομένα σωματιδιακού ελέγχου σε τελικό περιέκτη για μέγεθος σωματιδίων  $\geq 10\mu\text{m}$ (μετά το λογαριθμικό μετασχηματισμό).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων



Σχήμα 11: Έλεγχος κανονικότητας δεδομένων σωματιδιακού ελέγχου σε τελικό περιέκτη για μέγεθος σωματιδίων  $\geq 10\mu\text{m}$ .



Σχήμα 12: Έλεγχος κανονικότητας δεδομένων σωματιδιακού ελέγχου σε τελικό περιέκτη για μέγεθος σωματιδίων  $\geq 10\mu\text{m}$  (Μετά το λογαριθμικό μετασχηματισμό).



#### **6.4 Κατάρτιση σχεδίου HACCP διορθωτικών ενεργειών, αρμοδιοτήτων και αρχείων παρακολούθησης**

Στο συγκεκριμένο σχέδιο HACCP περιλαμβάνονται οι υπεύθυνοι και τα αρχεία παρακολούθησης των κρίσιμων σημείων ελέγχων (CCP/ΛΠΠ) καθώς και οι διορθωτικές ενέργειες σε περίπτωση υπέρβασης ή μη τήρησης των κρίσιμων ορίων στα κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP/ΛΠΠ) σε κάθε στάδιο επεξεργασίας. Στο παρακάτω Πίνακα 20 παρουσιάζονται τα κρίσιμα σημεία ελέγχου που προσδιορίστηκαν στη παράγραφο 6.1, οι διορθωτικές ενέργειες καθώς και οι υπεύθυνοι και τα αρχεία παρακολούθησης (Αρβανιτογιάννης κ.συν, 2001).



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Κατηγορία Κινδύνου	Υπεύθυνος παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Διορθωτικές Ενέργειες	Αρχεία παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Παραλαβή πρώτων υλών, εκδόχων & υλικών συσκευασίας	ΛΠΠ(III), ΛΠΠ(V)	MAB	Υπεύθυνος τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας, Υπεύθυνος Ποιοτικού Ελέγχου	Επιστροφή πρώτων υλών, εκδόχων & υλικών συσκευασίας. Επαναξιολόγηση προμηθευτή. Αλλαγή προμηθευτή. Εισαγωγή αποτελεσματικότερων συστημάτων απομάκρυνσης εντόμων-τρωκτικών. Επανεκπαίδευση προσωπικού-αξιολόγηση αποτελεσματικότητας επανεκπαίδευσης. Εγκατάσταση εφεδρικών συστημάτων διατήρησης θερμοκρασίας και υγρασίας κατά τη μεταφορά.	Πιστοποιητικά καταλληλότητας αναλύσεων από προμηθευτή. Αρχεία απελευθερώσεων πρώτων υλών και εκδόχων. Αρχεία μικροβιολογικών και φυσικοχημικών αναλύσεων. Αρχείο καταγραφής θερμοκρασίας-υγρασίας κατά τη μεταφορά πρώτων υλών και εκδόχων. Αρχείο περιοδικής πραγματοποίησης της διαδικασίας απομάκρυνσης παρασίτων-τρωκτικών από πιστοποιημένο εξωτερικό συνεργάτη.
Παραλαβή πρώτων υλών & εκδόχων	CCP-1, ΛΠΠ(III), ΛΠΠ(IV), ΛΠΠ(VII), ΛΠΠ(IX)	MIB	Υπεύθυνος τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας, Υπεύθυνος Ποιοτικού Ελέγχου		
	CCP-3, ΛΠΠ(III), ΛΠΠ(IV), ΛΠΠ(VIII)	X	Υπεύθυνος τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας, Υπεύθυνος Ποιοτικού Ελέγχου		
Παραλαβή υλικών συσκευασίας	CCP-2, ΛΠΠ(III), ΛΠΠ(IV), ΛΠΠ(VI)	MIB	Υπεύθυνος τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας, Υπεύθυνος Ποιοτικού Ελέγχου		
	CCP-4, ΛΠΠ(III,IV,V)	Φ	Υπεύθυνος τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας, Υπεύθυνος Ποιοτικού Ελέγχου		

Πίνακα 22: Σχέδιο HACCP διορθωτικών ενεργειών, αρμοδιοτήτων και αρχείων παρακολούθησης.



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Κατηγορία Κινδύνου	Υπεύθυνος παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Διορθωτικές Ενέργειες	Αρχεία παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Αποθήκευση πρώτων υλών, εκδόχων και υλικών συσκευασίας	CCP-5, ΛΠΠ(IV)	MIB, X	Υπεύθυνος τμήματος Αποθήκης, Υπεύθυνος τμήματος Παραγωγής, Υπεύθυνος τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας	Καραντίνα πρώτων υλών και εκδόχων μέχρι την επιτυχή πραγματοποίηση των χημικών και μικροβιολογικών επανελέγχων σε περίπτωση αποκλίσεων των τιμών θερμοκρασίας και υγρασίας. Απόρριψη πρώτων υλών και εκδόχων (σε περίπτωση εκτός προδιαγραφών αποτελέσματα των χημικών και μικροβιολογικών ελέγχων). Βελτίωση της απόδοσης των συστημάτων διατήρησης θερμοκρασίας και υγρασίας στους χώρους αποθήκευσης πρώτων υλών και εκδόχων. Επαναξιολόγηση αποτελεσματικότητάς και συχνότητας προληπτικής συντήρησης των συστημάτων διατήρησης θερμοκρασίας και υγρασίας στους χώρους αποθήκευσης πρώτων υλών και εκδόχων. Εγκατάσταση εφεδρικών συστημάτων διατήρησης θερμοκρασίας και υγρασίας στους χώρους αποθήκευσης πρώτων υλών και εκδόχων.	Αρχείο καταγραφής των συνθηκών αποθήκευσης (θερμοκρασία και υγρασία). Αρχεία καταγραφών καθαρισμών και απολυμάνσεων.
Ζύγιση πρώτων υλών και εκδόχων	CCP-6, CCP7, CCP-8, ΛΠΠ(IV)	MIB	Υπεύθυνος τμήματος Παραγωγής, Υπεύθυνος Ποιοτικού Ελέγχου, Υπεύθυνος τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας, Υπεύθυνος Τεχνικού τμήματος	Επαναξιολόγηση αποτελεσματικότητας και συχνότητας των διαδικασιών καθαρισμού, απολύμανση και αποστείρωσης. Επαναξιολόγηση αποτελεσματικότητας απολυμαντικών έναντι μικροοργανισμών (disinfectants efficacy). Επαναξιολόγηση καταλληλότητας της βαθμίδας καθαρότητας καθαρότητας Γ. Επαναξιολόγηση καταλληλότητας και συχνότητας προληπτικής συντήρησης χώρων και εξοπλισμού. Επανεκπαίδευση προσωπικού-αξιολόγηση αποτελεσματικότητας επανεκπαίδευσης. Εγκατάσταση εφεδρικών συστημάτων διατήρησης της διαφοράς πίεσης. Επαναξιολόγηση της ορθής λειτουργίας των οργάνων παρακολούθησης των διαφορικών πιέσεων.	Αρχείο καταγραφής παραμέτρων υγρής αποστείρωσης (θερμοκρασία και χρόνος). Αρχεία μικροβιολογικών ελέγχων αέρα και επιφανειών κατά τη διάρκεια της ζύγισης. Αρχεία καταγραφών της διαφοράς πίεσης των χώρων ζύγισης με τους υπόλοιπους χώρους χαμηλότερης βαθμίδας. Αρχεία καταγραφών καθαρισμών και απολυμάνσεων.

Πίνακα 22: Σχέδιο HACCP διορθωτικών ενεργειών, αρμοδιοτήτων και αρχείων παρακολούθησης.



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Κατηγορία Κινδύνου	Υπεύθυνος παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Διορθωτικές Ενέργειες	Αρχεία παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Ανάμιξη συστατικών	CCP-9, CCP-10, CCP-11, CCP-12, CCP-13, CCP-14, CCP-15, ΛΠΠ(VII)	MIB	Υπεύθυνος τμήματος Παραγωγής, Υπεύθυνος Ποιοτικού Ελέγχου, Υπεύθυνος τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας, Υπεύθυνος Τεχνικού τμήματος	Επαναξιολόγηση αποτελεσματικότητας και συχνότητας των διαδικασιών καθαρισμού, απολύμανση, αποστείρωσης και αποπυρετογονοποίησης: εισαγωγή τεχνολογίας CIP/SIP, εισαγωγή έτοιμων προς χρήση καθαριστικών-απολυμαντικών. Επαναξιολόγηση αποτελεσματικότητας απολυμαντικών έναντι μικροοργανισμών (disinfectants efficacy). Επαναξιολόγηση καταλληλότητας της βαθμίδας καθαρότητας καθαρότητας Γ. Επαναξιολόγηση καταλληλότητας και συχνότητας προληπτικής συντήρησης χώρων, εξοπλισμού και δικτύου νερού. Επανεκπαίδευση προσωπικού-αξιολόγηση αποτελεσματικότητας επανεκπαίδευσης. Εγκατάσταση εφεδρικών συστημάτων διατήρησης της διαφορικής πίεσης των χώρων και της θερμοκρασίας στο δίκτυο νερού. Επαναξιολόγηση της ορθής λειτουργίας των οργάνων παρακολούθησης των διαφορικών πιέσεων, της θερμοκρασίας στο δίκτυο νερού και ζύγισης. Επαναξιολόγηση της διαδικασίας δειγματοληψίας του διαλύματος μετά την ολοκλήρωση της ανάμιξης και πριν την έναρξη της άσηπτης διήθησης: εισαγωγή κλειστών συστημάτων δειγματοληψίας. Επαναξιολόγηση καταλληλότητας προμηθευτή φίλτρου διήθησης 0.22μm των αερίων. Επαναξιολόγηση καταλληλότητας του cleaning validation. Εισαγωγή παραγωγικών καζανιών με ενσωματωμένο αισθητήρα παρακολούθησης θερμοκρασίας του διαλύματος ανάμιξης.	Αρχείο καταγραφής παραμέτρων υγρής αποστείρωσης (θερμοκρασία και χρόνος). Αρχείο καταγραφής παραμέτρων αποπυρετογονοποίησης του ανοξείδωτου δοχείου παραγωγής (θερμοκρασία και χρόνος). Αρχεία μικροβιολογικών και χημικών ελέγχων του ενέσιμου ύδωρ (W.F.I) από το δίκτυο νερού και από το παραγωγικό καζάνι. Αρχεία καταγραφών της διαφοράς πίεσης των χωρών ανάμιξης με τους υπόλοιπους χώρους χαμηλότερης βαθμίδας. Αρχεία μικροβιολογικών και χημικών ελέγχων του διαλύματος ανάμιξης. Αρχεία μικροβιολογικών ελέγχων αέρα και επιφανειών κατά τη διάρκεια της ανάμιξης. Αρχείο ελέγχου ακεραιότητας φίλτρων διήθησης των αερίων 0.22μm. Αρχεία καταγραφών καθαρισμών και απολυμάνσεων. Αρχείο καταγραφής της θερμοκρασίας του διαλύματος ανάμιξης. Αρχείο μακροσκοπικού ελέγχου για ύπαρξη υπολειμμάτων καθαριστικών-απολυμαντικών-κυτταροστατικών πρώτων υλών ίδιας ή διαφορετικής κατηγορίας πριν τη χρήση των σκευών και του εξοπλισμού.
	CCP16, CCP-17, CCP-18, ΛΠΠ(IX), ΛΠΠ (XIV)	X			

Πίνακα 22: Σχέδιο HACCP διορθωτικών ενεργειών, αρμοδιοτήτων και αρχείων παρακολούθησης.



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Κατηγορία Κινδύνου	Υπεύθυνος παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Διορθωτικές Ενέργειες	Αρχεία παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Πλύσιμο, Αποστείρωση & Αποπυρετογονοποίηση πρωτοταγών υλικών συσκευασίας	CCP-19, CCP-20, CCP-21, CCP-24, CCP-25.	MIB	Υπεύθυνος τμήματος Παραγωγής, Υπεύθυνος Ποιοτικού Ελέγχου, Υπεύθυνος τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας, Υπεύθυνος Τεχνικού τμήματος	Επαναξιολόγηση της καταλληλότητας της διεργασίας πλυσίματος και αποπυρετογονοποίησης των γυάλινων φιαλιδίων. Επαναξιολόγηση καταλληλότητας και συχνότητας προληπτικής συντήρησης του εξοπλισμού αποστείρωσης και ξήρανσης των ελαστικών πωμάτων. Επαναξιολόγηση καταλληλότητας και συχνότητας προληπτικής συντήρησης του τούνελ: αντικατάσταση φίλτρων Hera Εγκατάσταση εφεδρικών συστημάτων διατήρησης της λειτουργίας του τούνελ και της θερμοκρασίας στο δίκτυο νερού.	Αρχεία καταγραφής των θερμοκρασιών στις ζώνες θέρμανσης και ψύξης. και χρόνου αποπυρετογονοποίησης και ψύξης των γυάλινων φιαλιδίων. Αρχεία μικροβιολογικών και χημικών ελέγχων του ενέσιμου ύδατος (W.F.I) τόσο στο δίκτυο όσο και στο σημείο χρήσης Αρχείο καταγραφής των διαφορών πίεσης της θερμής ζώνης και της ζώνης ψύξης. Αρχείο καταγραφής των χρονικών διαστημάτων των σπασμένων φιαλιδίων. Αρχείο καταγραφής καθαρισμών. Αρχείο μακροσκοπικού ελέγχου των γυάλινων φιαλιδίων για ύπαρξη ορατών ξένων σωμάτων κατά την έξοδο τους από το τούνελ. Αρχείο καταγραφής παραμέτρων υγρής αποστείρωσης (θερμοκρασία και χρόνος) των ελαστικών πωμάτων. Αρχείο καταγραφής παραμέτρων ξήρανσης (θερμοκρασία και χρόνος) των ελαστικών πωμάτων.
	CCP-22, CCP-23.	X			
	ΛΠΠ (VII), (VIII), (IX)	Φ			

Πίνακα 22: Σχέδιο HACCP διορθωτικών ενεργειών, αρμοδιοτήτων και αρχείων παρακολούθησης.





Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Κατηγορία Κινδύνου	Υπεύθυνος παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Διορθωτικές Ενέργειες	Αρχεία παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Ασηπτη Διήθηση	CCP-26, CCP-27, CCP-28	MIB	Υπεύθυνος τμήματος Παραγωγής, Υπεύθυνος τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας	Επαναξιολόγηση καταλληλότητας προμηθευτή φίλτρου διήθησης 0.22μm προϊόντων και αερίων. Επαναξιολόγηση αποτελεσματικότητας της διαδικασίας αποστείρωσης. Επαναξιολόγηση καταλληλότητας και συχνότητας προληπτικής συντήρησης του εξοπλισμού αποστείρωσης.	Αρχεία καταγραφής των παραμέτρων υγρής αποστείρωσης (θερμοκρασία και χρόνος) των φίλτρων διήθησης 0.22μm των προϊόντων και των αερίων. Αρχεία ελέγχου ακεραιότητας φίλτρων διήθησης 0.22μm των προϊόντων και των αερίων.

**Πίνακα 22: Σχέδιο HACCP διορθωτικών ενεργειών, αρμοδιοτήτων και αρχείων παρακολούθησης.**



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Κατηγορία Κινδύνου	Υπεύθυνος παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Διορθωτικές Ενέργειες	Αρχεία παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Άσηπτο γεμίσμα	CCP-29, CCP-30, CCP-31, CCP-32, CCP-33, ΛΠΠ(VI), ΛΠΠ(X)	MIB	Υπεύθυνος τμήματος Παραγωγής, Υπεύθυνος Ποιοτικού Ελέγχου, Υπεύθυνος τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας Υπεύθυνος Τεχνικού τμήματος	Επαναξιολόγηση αποτελεσματικότητας των διαδικασιών καθαρισμού, απολύμανση και αποστείρωσης. Επαναξιολόγηση αποτελεσματικότητας απολυμαντικών έναντι μικροοργανισμών (disinfectant efficacy) που συναντώνται σε στείρο χώρο. Επαναξιολόγηση καταλληλότητας και συχνότητας προληπτικής συντήρησης του εξοπλισμού και των υποδομών του στείρου χώρου. Εγκατάσταση εφεδρικών συστημάτων διατήρησης της διαφορικής πίεσης του στείρου χώρου-γεμιστικής μηχανής καθώς και της θερμοκρασίας-υγρασίας στο στείρο χώρο. Επαναξιολόγηση της ορθής λειτουργίας των οργάνων παρακολούθησης των διαφορικών πιέσεων, της θερμοκρασίας και της υγρασίας σε στείρο χώρο. Επανεκπαίδευση προσωπικού-αξιολόγηση αποτελεσματικότητας επανεκπαίδευσης. Επαναξιολόγηση καταλληλότητας της διεργασίας του άσηπτου γεμίσματος (media fill). Εισαγωγή κλιβάνων αποστείρωσης με H2O2 για την είσοδο των υλικών και του εξοπλισμού στο στείρο χώρο, τα οποία δεν αποστειρώνονται μέσω υγρού ατμοκλιβάνου. Εισαγωγή τεχνολογιών RABS ή Isolator μέσω των οποίων εμποδίζεται η επαφή του προσωπικού με το ανοικτό προϊόν.	Αρχεία καταγραφής των παραμέτρων υγρής αποστείρωσης (θερμοκρασία και χρόνος) υλικών και εξοπλισμού. Αρχεία καταγραφής των χρόνων χημικής απολύμανσης και απολύμανσης με ακτινοβολία υλικών και εξοπλισμού. Αρχείο καταγραφής της διαφοράς πίεσης του στείρου χώρου με τους υπόλοιπους χώρους χαμηλότερης βαθμίδας. Αρχεία μικροβιολογικών ελέγχων αέρα, επιφανειών και προσωπικού. Αρχεία καταγραφών της θερμοκρασίας και της υγρασίας του στείρου χώρου. Αρχεία ελέγχων των συσκευασιών εξοπλισμού και υλικών για υγρασία και αλλοιώσεις. Αρχεία καταγραφών καθαρισμών και απολυμάνσεων. Αρχεία χημικών ελέγχων του προϊόντος (όταν δεν ακολουθούν τα στάδια της λυοφιλοποίησης και της υγρής αποστείρωσης του προϊόντος). Αρχεία μακροσκοπικών ελέγχων για ύπαρξη υπολειμμάτων απολυμαντικών-κυτταροστατικών προϊόντων σε εξοπλισμό. Αρχεία σωματιδιακών ελέγχων του αέρα. Αρχεία μακροσκοπικών ελέγχων για αλλοιώσεις της ενδυμασίας και του εξοπλισμού-υποδομών. Αρχείο καταγραφής ύπαρξης ξένων σωμάτων κατά τη διάρκεια του άσηπτου γεμίσματος.
	CCP-34, ΛΠΠ (IV), (V)	X			
	CCP-35, ΛΠΠ (VI), (XI), (XII), (XIII)	Φ			

Πίνακα 22: Σχέδιο HACCP διορθωτικών ενεργειών, αρμοδιοτήτων και αρχείων παρακολούθησης.



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Κατηγορία Κινδύνου	Υπεύθυνος παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Διορθωτικές Ενέργειες	Αρχεία παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Λυοφιλοποίηση	CCP-36, CCP-37, CCP-38, CCP-39, CCP-40, CCP-41, ΛΠΠ(ΙΧ)	MIB	Υπεύθυνος τμήματος Παραγωγής, Υπεύθυνος Ποιοτικού Ελέγχου, Υπεύθυνος τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας, Υπεύθυνος Τεχνικού τμήματος	Επαναξιολόγηση αποτελεσματικότητας των διαδικασιών καθαρισμού, απολύμανσης, αποστείρωσης και αποπυρετογονοποίησης. Επαναξιολόγηση καταλληλότητας και συχνότητας προληπτικής συντήρησης του εξοπλισμού (λυοφιλοποιητής, υγρός ατμοκλίβανος, ξηρός κλίβανος). Επαναξιολόγηση καταλληλότητας της διαδικασίας τοποθέτησης των δίσκων του προϊόντος στο LAF για μεταφορά καθώς και κατά τη φόρτωση τους στο λυοφιλοποιητή (μέσω του media fill). Εγκατάσταση εφεδρικών συστημάτων διατήρησης της λειτουργίας του λυοφιλοποιητή. Επανεκπαίδευση προσωπικού-αξιολόγηση αποτελεσματικότητας επανεκπαίδευσης. Επαναξιολόγηση διαδικασίας του cleaning validation. Επαναξιολόγηση καταλληλότητας προμηθευτή φίλτρου διήθησης 0.22μm αερίων. Εισαγωγή ρομποτικών αυτόματων συστημάτων φόρτωσης του λυοφιλοποιητή χωρίς τη συμμετοχή του προσωπικού.	Αρχείο καταγραφής των παραμέτρων υγρής αποστείρωσης (θερμοκρασία και χρόνος) των φίλτρων διήθησης. Αρχείο καταγραφής των παραμέτρων ξηρής αποστείρωσης (θερμοκρασία και χρόνος) των δίσκων. Αρχείο καταγραφής των παραμέτρων υγρής αποστείρωσης (θερμοκρασία και χρόνος) του λυοφιλοποιητή. Αρχεία ελέγχου ακεραιότητας φίλτρων διήθησης 0.22μm των αερίων. Αρχεία μικροβιολογικών ελέγχων αέρα, επιφανειών και προσωπικού κατά τη τοποθέτηση των δίσκων του προϊόντος στο LAF για μεταφορά καθώς και κατά τη φόρτωση τους στο λυοφιλοποιητή. Αρχείο ελέγχου κύκλου λυοφιλοποίησης. Αρχεία χημικών ελέγχων του προϊόντος (όταν δεν ακολουθεί το στάδιο της υγρής αποστείρωσης). Αρχεία σωματιδιακών ελέγχων του αέρα. Αρχείο καταγραφής καθαρισμού.
	CCP-42	X			
	CCP-43	Φ			

Πίνακα 22: Σχέδιο HACCP διορθωτικών ενεργειών, αρμοδιοτήτων και αρχείων παρακολούθησης.



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Κατηγορία Κινδύνου	Υπεύθυνος παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Διορθωτικές Ενέργειες	Αρχεία παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Σφράγιση	CCP-44, CCP-45, CCP-46, ΛΠΠ(XI)	MIB	Υπεύθυνος τμήματος Παραγωγής, Υπεύθυνος Ποιοτικού Ελέγχου, Υπεύθυνος Τεχνικού τμήματος, Υπεύθυνος τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας	Επαναξιολόγηση καταλληλότητας του εξοπλισμού σφράγισης. Επανεκπαίδευση προσωπικού-αξιολόγηση αποτελεσματικότητας επανεκπαίδευσης. Επαναξιολόγηση καταλληλότητας της διεργασίας της σφράγισης μέσω του media fill και του process validation. Επαναξιολόγηση καταλληλότητας αυτόματων συσκευών οπτικού ελέγχου. Επαναξιολόγηση καταλληλότητας και συχνότητας προληπτικής συντήρησης του εξοπλισμού σφράγισης και των αυτόματων συσκευών οπτικού ελέγχου.	Αρχεία μικροβιολογικών ελέγχων αέρα, επιφανειών και προσωπικού. Αρχείο ελέγχου ακεραιότητας του τελικού περιέκτη. Αρχεία μικροβιολογικών ελέγχων του τελικού περιέκτη (όταν δεν ακολουθεί το στάδιο της υγρής αποστείρωσης του προϊόντος). Αρχεία καταγραφών καθαρισμών και απολυμάνσεων. Αρχεία σωματιδιακών ελέγχων του αέρα. Αρχεία σωματιδιακών ελέγχων του τελικού περιέκτη (όταν δεν ακολουθεί το στάδιο της υγρής αποστείρωσης του προϊόντος). Αρχείο οπτικού ελέγχου του τελικού περιέκτη (όταν δεν ακολουθεί το στάδιο της υγρής αποστείρωσης του προϊόντος). Αρχείο απελευθέρωσης του προϊόντος (όταν δεν ακολουθεί το στάδιο της υγρής αποστείρωσης του προϊόντος).
	CCP-47, CCP-48, ΛΠΠ(VIII), ΛΠΠ (XV)	Φ			

Πίνακα 22: Σχέδιο HACCP διορθωτικών ενεργειών, αρμοδιοτήτων και αρχείων παρακολούθησης.



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Κατηγορία Κινδύνου	Υπεύθυνος παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Διορθωτικές Ενέργειες	Αρχεία παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Υγρή αποστείρωση προϊόντος	CCP-49, CCP-50	MIB	Υπεύθυνος τμήματος Παραγωγής, Υπεύθυνος Ποιοτικού Ελέγχου, Υπεύθυνος Τεχνικού τμήματος, Υπεύθυνος τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας	Επαναξιολόγηση αποτελεσματικότητας-καταλληλότητας της διαδικασίας υγρής αποστείρωσης. Επαναξιολόγηση καταλληλότητας και συχνότητας προληπτικής συντήρησης του υγρού ατμοκλιβάνου. Εγκατάσταση εφεδρικών συστημάτων διατήρησης της λειτουργίας του υγρού ατμοκλιβάνου.	Αρχείο καταγραφής των παραμέτρων υγρής αποστείρωσης (θερμοκρασία και χρόνος) του προϊόντος. Αρχεία μικροβιολογικών ελέγχων του τελικού περιέκτη. Αρχεία χημικών ελέγχων του τελικού περιέκτη. Αρχεία σωματιδιακών ελέγχων του τελικού περιέκτη. Αρχείο οπτικού ελέγχου του τελικού περιέκτη. Αρχείο απελευθέρωσης του προϊόντος.
	CCP-49, CCP-51	X			
	CCP-52, ΛΠΠ (II)	Φ			

Πίνακα 22: Σχέδιο HACCP διορθωτικών ενεργειών, αρμοδιοτήτων και αρχείων παρακολούθησης,



Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

Στάδιο Επεξεργασίας	Κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Κατηγορία Κινδύνου	Υπεύθυνος παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)	Διορθωτικές Ενέργειες	Αρχεία παρακολούθησης κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP/ΛΠΠ)
Αποθήκευση συσκευασμένων προϊόντων	CCP-53, ΛΠΠ (IV)	X	Υπεύθυνος τμήματος Παραγωγής, Υπεύθυνος Ποιοτικού Ελέγχου, Υπεύθυνος Τεχνικού τμήματος, Υπεύθυνος τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας	Βελτίωση της απόδοσης των συστημάτων διατήρησης θερμοκρασίας και υγρασίας στους χώρους αποθήκευσης συσκευασμένων προϊόντων. Επαναξιολόγηση αποτελεσματικότητας και συχνότητας προληπτικής συντήρησης των συστημάτων διατήρησης θερμοκρασίας και υγρασίας στους χώρους αποθήκευσης συσκευασμένων προϊόντων. Εγκατάσταση εφεδρικών συστημάτων διατήρησης θερμοκρασίας και υγρασίας στους χώρους αποθήκευσης συσκευασμένων προϊόντων.	Αρχείο καταγραφής των συνθηκών αποθήκευσης (θερμοκρασία και υγρασία). Αρχεία καταγραφών καθαρισμών και απολυμάνσεων.
Διανομή	CCP-54, ΛΠΠ(VI)	X	Υπεύθυνος τμήματος Διανομής, Υπεύθυνος τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας	Βελτίωση της απόδοσης των συστημάτων διατήρησης θερμοκρασίας και υγρασίας στα μεταφορικά μέσα διανομής Εγκατάσταση εφεδρικών συστημάτων διατήρησης θερμοκρασίας και υγρασίας στα μεταφορικά μέσα διανομής	Αρχείο καταγραφής των συνθηκών διανομής (θερμοκρασία και υγρασία). Αρχεία καταγραφών καθαρισμών και απολυμάνσεων.

Πίνακα 22: Σχέδιο HACCP διορθωτικών ενεργειών, αρμοδιοτήτων και αρχείων παρακολούθησης.



## 6.5. Καθιέρωση διαδικασιών επαλήθευσης

Οι διαδικασίες επαλήθευσης είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του συστήματος HACCP, για την επιβεβαίωση της συμμόρφωσης του συστήματος με το σχέδιο HACCP και για την επανεξέταση της αποτελεσματικότητάς των προληπτικών μέτρων. Διεξάγονται μετά την ολοκλήρωση της μελέτης του HACCP, όταν γίνεται κάποια αλλαγή στο παραγόμενο προϊόν ή στις εφαρμοζόμενες διεργασίες, όταν εμφανίζεται κάποια απόκλιση, όταν αναγνωρίζονται νέοι κίνδυνοι και σε τακτά χρονικά διαστήματα. Οι αναφορές για την επαλήθευση πρέπει να περιλαμβάνουν τις ακόλουθες πληροφορίες για (Αρβανιτογιάννης κ.συν, 2001):

- Το σχέδιο HACCP και τους υπευθύνους για τη διαχείριση και ανανέωση του σχεδίου.
- Τα αρχεία που έχουν σχέση με τον έλεγχο των CCP/ΛΠΠ.
- Την άμεση αρχειοθέτηση των δεδομένων παρακολούθησης των δεδομένων παρακολούθησης των CCP/ΛΠΠ κατά τη διάρκεια της λειτουργίας.
- Την πιστοποίηση της διακρίβωσης του εξοπλισμού παρακολούθησης και της σωστής λειτουργίας του.
- Τις διορθωτικές ενέργειες σε περίπτωση αποκλίσεων.
- Τις μεθόδους δειγματοληψίας και ανάλυσης που χρησιμοποιούνται για την επαλήθευση των ελέγχων των CCP/ΛΠΠ.
- Τις τροποποιήσεις του σχεδίου HACCP.
- Την εκπαίδευση και τις γνώσεις των υπευθύνων για την παρακολούθηση των CCP/ΛΠΠ.
- Τις ενέργειες επικύρωσης.



## 7. Συμπεράσματα

### 7.1 Σύνοψη

Στη φαρμακευτική βιομηχανία ενισχύεται η εφαρμογή της διαχείρισης κινδύνων ποιότητας μιας και αποτελεί πολύτιμο συστατικό ενός αποτελεσματικού συστήματος ποιότητας. Η διαχείριση των κινδύνων ποιότητας στοχεύει στη συστηματική εντόπιση, ανάλυση και αξιολόγηση των κινδύνων που συναντώνται σε διαδικασίες χειρισμού του φαρμακευτικού προϊόντος καθώς και στην ανάπτυξη κατάλληλων μέτρων για τον έλεγχο αυτών ώστε να εγγυηθεί η προστασία της υγείας των καταναλωτών-ασθενών και των εργαζόμενων (ICH Guideline Q9 (R1), 2023).

Στη παρούσα Διπλωματική Εργασία επιχειρήθηκε για πρώτη, τουλάχιστον εις γνώση μας, φορά η παρουσίαση της εφαρμογής του συστήματος HACCP ως εναλλακτικό εργαλείο διαχείρισης κινδύνων ποιότητας, εναλλακτικά του επικρατέστερου FMEA, στη βιομηχανία παραγωγής στερίων κυτταροτοξικών προϊόντων για τον Ελλαδικό χώρο. Η μελέτη αστοχίας FMEA χρησιμοποιείται παραδοσιακά για την ποσοτικοποίηση των κινδύνων για τους χρήστες, τα σχέδια και τις διαδικασίες. Μέσω της FMEA δεν εντοπίζονται-καταγράφονται πλήρως οι πιθανοί κίνδυνοι ασφάλειας των στερίων κυτταροτοξικών προϊόντων μιας και η συγκεκριμένη προσέγγιση δεν επιτρέπει εύκολα τη χαρτογράφηση της ροής της διαδικασίας. Το κενό που παρουσιάζει η FMEA συμπληρώνεται πλήρως στη παρούσα Διπλωματική Εργασία από το σύστημα HACCP, το οποίο «δανειζόμαστε» από τη βιομηχανίες τροφίμων και ποτών μιας και αποτελεί διαχρονικά ένα αποτελεσματικό σύστημα διαχείρισης της ασφάλειας των προϊόντων τους.

Στη συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία το σύστημα HACCP κρίνεται κατάλληλο ως εργαλείο διαχείρισης (εντοπισμός, πρόληψη, ελαχιστοποίηση-εξάλειψη) των κινδύνων ποιότητας στη βιομηχανία παραγωγής στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων για τους ακόλουθους κύριους λόγους:

- Τα προαπαιτούμενα προγράμματα χαρακτηρίζονται ως επαρκή μιας και συμβάλλουν αποτελεσματικά στην ανίχνευση και στο περιορισμό των κινδύνων.
- Η αναγνώριση των κινδύνων (βιολογικών -μικροβιολογικών, μακροβιολογικών-, χημικών και φυσικών) πραγματοποιήθηκε με λεπτομέρεια σε κάθε στάδιο της επεξεργασίας.





- Τα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας των στείρων κυτταροτοξικών προϊόντων παρόλη την πολυπλοκότητά τους αποδόθηκαν με σαφή, απλό, πλήρη και κατανοητό τρόπο μέσω του διαγράμματος ροής.
- Τα κρίσιμα σημεία ελέγχου των κινδύνων προσδιορίστηκαν ορθά σε κάθε στάδιο της επεξεργασίας με τη βοήθεια της ημιποσοτικής διαδικασία αξιολόγησης επικινδυνότητας, η οποία συνδυάζει ποιοτικά και ποσοτικά στοιχεία αξιολόγησης κινδύνου ώστε να παρέχεται μία πιο ολοκληρωμένη κατανόηση των κινδύνων. Τα περισσότερα κρίσιμα σημεία ελέγχου εντοπίστηκαν στα στάδια επεξεργασίας της παραλαβή των πρώτων υλών, εκδόχων και υλικών συσκευασίας, της ανάμιξη των συστατικών, του πλυσίματος, αποστείρωσης και αποπυρετογονοποίησης των πρωτοταγών υλικών συσκευασίας, του άσηπτου γεμίσματος και της λυοφιλοποίησης μιας και οι καταγραφόμενοι κίνδυνοι στα συγκεκριμένα στάδια απειλούν περισσότερο το προϊόν στη τελική του μορφή το οποίο χορηγείται στον ασθενή καθώς και την υγεία των εργαζομένων.
- Σε κάθε κρίσιμο σημείο ελέγχου κινδύνου υπήρξε καθορισμός κρίσιμου ορίου λαμβάνοντας υπόψιν έγκυρες και έγκαιρες πηγές πληροφοριών οι οποίες αναφέρονται στη παράγραφο 6.2. Ιδιαίτερη βαρύτητα δόθηκε στο προσδιορισμό ορίων χρησιμοποιώντας πραγματικά ιστορικά δεδομένα τα οποία αντλήθηκαν από γνωστή Ελληνική Φαρμακοβιομηχανία που δραστηριοποιείται στη παραγωγή στείρων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών σκευασμάτων. Τα όρια (όρια συναγερμού και ενδιάμεσα όρια) που υπολογίστηκαν και προτάθηκαν με τη βοήθεια κατάλληλων-αξιόπιστων τεχνικών (διαγράμματα ελέγχου μεταβλητών, percentile cut-off approach, normal distribution approach, poisson distribution approach, non-parametric approach) κρίνονται αντιπροσωπευτικά των διεργασιών που λαμβάνουν χώρα στα στάδια επεξεργασίας των προϊόντων, έχοντας την ικανότητα να ανιχνεύουν τις αποκλίσεις από τις κανονικές «φυσιολογικές» συνθήκες λειτουργίας, οι οποίες τελευταίες αυξάνουν σε μέγιστο βαθμό τη βεβαιότητα της ασφαλούς παραγωγικής διαδικασίας στείρων κυτταροτοξικών προϊόντων.
- Σε περίπτωση υπέρβασης των κρίσιμων ορίων ορίστηκαν αποτελεσματικές διορθωτικές ενέργειες.
- Καθιέρωση συστήματος παρακολούθησης κάθε κρίσιμου ορίου μέσω αρχείου από υπεύθυνο και εκπαιδευόμενο προσωπικό.



## 7.2 Περιορισμοί αποτελεσματικής εφαρμογής του συστήματος HACCP

Το σύστημα HACCP δεν χρησιμοποιείται ευρέως ως εργαλείο διαχείρισης των κινδύνων ποιότητας από τη φαρμακοβιομηχανία τόσο στον Ελλαδικό όσο και στο Διεθνές χώρο εξαιτίας κάποιων περιορισμών οι οποίοι παρουσιάζονται ακολούθως (Chaudhary, 2021):

- Έλλειψη γνώσης και επαρκής κατάρτισης – πολλές μικρές επιχειρήσεις δεν γνωρίζουν το σύστημα HACCP ή στερούνται επαρκούς εσωτερικής γνώσης και εκπαίδευσης σχετικά με τους κινδύνους που σχετίζονται με τις διαδικασίες τους για να θέσουν σε εφαρμογή ή να διατηρήσουν αποτελεσματικούς ελέγχους που βασίζονται στο σύστημα HACCP.
- Έλλειψη επαρκών πόρων για εφαρμογή και διατήρηση του συστήματος HACCP από μικρές κυρίως επιχειρήσεις.
- Έλλειψη κινήτρων και παρακολούθησης. Τα κίνητρα των εργαζομένων και η επίβλεψη του προσωπικού διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη διατήρηση της λειτουργίας του συστήματος HACCP.

## 7.3 Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Στη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία μελετήθηκε η εφαρμογή του συστήματος HACCP στη παραγωγική διεργασία των στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον για μελλοντική έρευνα θα αποτελούσε η εισαγωγή του συστήματος HACCP για τη διαχείριση των κινδύνων που εμφανίζονται κατά την εκτέλεση των αναλυτικών διαδικασιών ελέγχου των στερίων κυτταροτοξικών προϊόντων, οι οποίες εφαρμόζονται από τα εργαστήρια του Ποιοτικού Ελέγχου της Φαρμακοβιομηχανίας.



## Βιβλιογραφία

### Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία

Arvanitoyannis, I. (2009). Haccp and ISO 22000: Application to Foods of Animal Origin. Oxford: Blackwell Publishing.

Chaudhary M., P. (2021). Hazard Analysis and Critical Control Points as a Quality Risk Management Tool in the Pharmaceutical Industry: A Systematic Review, Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 11(5-S):167-175 DOI: <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v11i5-S.5094>.

Clontz, L (2009). Microbial limit and bioburden tests: Validation Approaches and Global Requirements (2<sup>nd</sup> ed.). New York: CRC Press.

Dixon, A. M. (2007). Environmental Monitoring for Cleanrooms and Controlled Environments. New York: Informa Healthcare.

European Medicines Agency (EMA) Eudralex Part II (2014). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials.

European Medicines Agency. (2019). Guideline on the sterilization of the medicinal product, active substance, excipient and primary container.

European Medicines Agency. (2020). Assessment report: Nitrosamine impurities in human medicinal products.

European Medicines Agency (EMA) Annex 1 (2022). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Manufacture of Sterile Medicinal Products.

European Pharmacopoeia (E.P) Chapter 2.6.14 (2023). Bacterial Endotoxins. In European Pharmacopoeia, 11th ed.



European Pharmacopoeia (E.P) Chapter 5.1.4 (2023). Microbiological Quality of Non-Sterile Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use. In European Pharmacopoeia, 11th ed.

European Pharmacopoeia (E.P) Chapter 2.9.19 (2023). Particulate Contamination: Sub-Visible Particles. In European Pharmacopoeia, 11th ed.

European Pharmacopoeia (E.P) Chapter 3.2.9 (2023). Rubber Closures for Containers for Aqueous Parenteral Preparation, for Powders and for Freeze-Dried Powders. In European Pharmacopoeia, 11th ed.

European Pharmacopoeia (E.P) Chapter 2.6.1 (2023). Sterility Test. In European Pharmacopoeia, 11th ed.

Gordon, O., Goverde, M., Pazda, J., Staerk, A., Roesti, D. (2015). Comparison of Different Calculation Approaches for Defining Microbiological Control Levels Based on Historical Data. PDA J Pharm Sci and Tech, 69 383-398 Doi:10.5731/pdajpst.2015.01050.

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (2006). ICH Guidance Q 3 A (R2) on Impurities Testing: Impurities in new Drug Substances.

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (2006). ICH Guidance Q 3 B (R2) on Impurities in New Drug Products.

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (2024). ICH Guideline Q 3 C (R9) on Impurities: guideline for residual solvent.

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (2022). ICH Guideline Q3D (R2) on Elemental impurities.

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (2000). ICH Q 6 A Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.



International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).(2023). ICH Guideline Q9 (R1) on quality risk management.

International Organization for Standardization (ISO) 22000 (2018). Food safety management systems-Requirements for any organization in the food chain.

Minitab,LLC.(2021).Minitab ,Retrieved from <http://www.minitab.com>.

Parenteral Drug Association (PDA). Technical Report No. 13 (2001). Fundamentals of an Environmental Monitoring Program. PDA J. Pharm. Sci. Technol 55 (5 Suppl.), 1–35.

Parenteral Drug Association (PDA). Technical Report No 59 (2012). Utilization of Statistical Methods for Production Monitoring. PDA J Pharm Sci Technol.

Sandle, T. (2014). Data Review and Analysis for Pharmaceutical Microbiology. Retrieved from <http://www.pharmamicroresources.com>.

Sandle, T. (2015). Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Campridge: Woodhead Publishing.

Saurabh D., Roop K. K, & Chhikara, A. (2009). Opportunities, Challenges and Benefits of using HACCP as a Quality Risk Management Tool in the Pharmaceutical Industry, <https://doi.org/10.1002/qaj.446>.

United States Pharmacopeia (USP) General Test Chapter <800> (2023). Hazardous Drugs – Handling in Healthcare Settings Issue 1.

United States Pharmacopeia (USP) General Test Chapter <797> (2023). Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations, Issue 1.

Williams, K. L. (2004). Microbial Contamination Control in Parenteral Manufacturing. New York: Marcel Dekker.

World Health Organization (WHO) Annex 7 (2003). Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals. Technical Report Series, No.908.



## Ελληνική Βιβλιογραφία

Αρβανιτογιάννης, Ι., Σάνδρου, Δ., Κούρτης, Α. (2001). Ασφάλεια τροφίμων: Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στις βιομηχανίες τροφίμων και ποτών. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

Ευρωπαϊκή Επιτροπή (ΕΕ) 2016C 278/01 (2016). Ανακοίνωση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής σχετικά με την εφαρμογή συστημάτων διαχείρισης ασφάλειας τροφίμων, η οποία καλύπτει τις ορθές πρακτικές υγιεινής και τις διαδικασίες βάσει των αρχών HACCP, συμπεριλαμβανομένης της διευκόλυνσης/ευελιξίας όσον αφορά την εφαρμογή σε ορισμένες επιχειρήσεις τροφίμων.

Ευρωπαϊκή Επιτροπή (ΕΕ) 2022/C 355/01 (2022). Ανακοίνωση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής σχετικά με την εφαρμογή συστημάτων διαχείρισης ασφάλειας τροφίμων, η οποία καλύπτει τις ορθές πρακτικές υγιεινής και τις διαδικασίες βάσει των αρχών HACCP, συμπεριλαμβανομένης της διευκόλυνσης/ευελιξίας όσον αφορά την εφαρμογή σε ορισμένες επιχειρήσεις τροφίμων.

Μπάρμπας Γ. (2021). Ανάλυση κινδύνων και μέτρων ελέγχου σε γαλακτοκομικά προϊόντα: Η περίπτωση μιας γαλακτοκομικής εταιρείας, Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας Διαχείριση και Τεχνολογίας Ποιότητας, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο.



## Εφαρμογή της ανάλυσης επικινδυνότητας και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP) στη βιομηχανία στερίων κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων

### Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.