

«Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας»

«Διαχείριση και Τεχνολογία Ποιότητας»

Διπλωματική Εργασία

«Ορθές πρακτικές τεκμηρίωσης σε εργαστήριο ποιοτικού ελέγχου φαρμακευτικής βιομηχανίας: εφαρμογή σε έγγραφα και εξοπλισμό»

Δήμητρα Γάτσου

Επιβλέπων καθηγητής: «Ιωάννης Τριανταφύλλου»

Πάτρα, «Μάιος» «2026»

«Ορθές πρακτικές τεκμηρίωσης σε εργαστήριο ποιοτικού ελέγχου φαρμακευτικής βιομηχανίας: εφαρμογή σε έγγραφα και εξοπλισμό»

Δήμητρα Γάτσου

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής

Ιωάννης Τριανταφύλλου

Αναπληρωτής Καθηγητής

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:

Ζηκόπουλος Χρήστος

Αναπληρωτής Καθηγητής

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Πάτρα, «Ιούνιος» «2026»

«Ευχαριστίες ή Αφιέρωση»

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή μου Ιωάννη Τριανταφύλλου για την στήριξη του σε όλο το χρονικό διάστημα της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας, όπου η συμβολή του υπήρξε καθοριστικός παράγοντας για την ολοκλήρωση της.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω και την οικογένεια μου για την άμεση στήριξη της που μου πρόσφεραν όλα αυτά τα χρόνια και την πίστη που μου έδειξαν για την ολοκλήρωση των διπλωματικών σπουδών μου.

Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία εξετάζει τις ορθές πρακτικές τεκμηρίωσης σε ένα εργαστήριο ποιοτικού ελέγχου μίας φαρμακευτικής βιομηχανίας. Έμφαση δίνεται τόσο στη διαχείριση των εγγράφων όσο και στη διαχείριση του εργαστηριακού εξοπλισμού. Σχετικά με τα έγγραφα, όπως είναι για παράδειγμα διαδικασίες, logbooks επιδιώκεται η ανάδειξη των βέλτιστων πρακτικών σωστής καταγραφής και διαχείρισης τους που θα βοηθήσουν στη σωστή λειτουργία του εργαστηρίου. Όσον αφορά τον εργαστηριακό εξοπλισμό τονίζεται η σημαντικότητα της διακρίβωσης, βαθμονόμησης και συντήρησης του.

Η εργασία βασίζεται κατά κύριο λόγο σε βιβλιογραφική ανασκόπηση επιστημονικών δημοσιευμάτων. Στο τελευταίο κεφάλαιο θα γίνει μία ανάλυση ρίσκου από ένα εργαστήριο ποιοτικού ελέγχου μίας φαρμακευτικής βιομηχανίας όπου θα εξεταστεί ένας εξοπλισμός που δεν παρέχει audit trail εάν είναι ασφαλές να χρησιμοποιείται στο εργαστήριο.

Τα αποτελέσματα της διπλωματικής έχουν σαν σκοπό να τονίσουν την σημαντικότητα των ορθών πρακτικών τεκμηρίωσης καθώς σε ένα εργαστήριο ποιοτικού ελέγχου εξετάζει όλα τα στάδια ενός φαρμακευτικού προϊόντος. Εάν κάποιο από αυτά τα στάδια δεν τεκμηριωθεί σωστά ή χρησιμοποιηθεί ένας εξοπλισμός που δεν είναι διακριβωμένος για παράδειγμα ελλοχεύει κίνδυνος να κυκλοφορήσει ένα προϊόν το οποίο μπορεί να μην είναι ασφαλές για τον ασθενή.

Η πρωτοτυπία της συγκεκριμένης μελέτης είναι η συνδυαστική προσέγγιση που γίνεται τόσο σε επίπεδο διαχείρισης εγγράφων, όσο και σε επίπεδο εργαστηριακού εξοπλισμού αναδεικνύοντας την μεταξύ τους σχέση και πως εξασφαλίζουν την αξιοπιστία των δεδομένων ενός εργαστηρίου.

Λέξεις – Κλειδιά

ALCOA+, GMP (Ορθές Παρασκευαστικές Πρακτικές), Data Integrity (Ακεραιότητα δεδομένων).

Abstract

This diploma thesis examines best documentation practices in a quality control laboratory within a pharmaceutical industry. Emphasis is placed on both document management and laboratory equipment management. Regarding documents, such as procedures and logbooks, the aim is to highlight best practices for proper recording and management that will support the correct operation of the laboratory. Concerning laboratory equipment, the importance of qualification, calibration, and maintenance is emphasized.

The study is mainly based on a literature review of scientific publications. In the final chapter, a risk analysis will be conducted in a pharmaceutical quality control laboratory, where equipment that does not provide an audit trail will be evaluated in terms of whether it is safe to be used in the laboratory.

The results of this thesis aim to highlight the importance of proper documentation practices, as a quality control laboratory examines all stages of a pharmaceutical product. If any of these stages are not properly documented or if non-qualified equipment is used, there is a risk that a product may be released that could be unsafe for the patient.

The originality of this study lies in its combined approach, addressing both document management and laboratory equipment management, highlighting their interrelationship and how they ensure the reliability of laboratory data.

Keywords

ALCOA+, GMP (Good Manufacturing Practises), Data Integrity

Περιεχόμενα

Περίληψη	iv
Abstract	v
Περιεχόμενα	vi
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων	viii
Κατάλογος Πινάκων	xi
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια.....	xii
1. Εισαγωγή	1
1.1.1 Αντικείμενο και σκοπός της εργασίας	1
1.2 Κίνητρα και σημασία της ορθής τεκμηρίωσης στη φαρμακευτική βιομηχανία	2
1.1.2 Έννοιες και Ορισμοί	3
2. Το εργαστήριο ποιοτικού ελέγχου στη φαρμακευτική βιομηχανία	7
2.1 Ο ρόλος του εργαστηρίου ποιοτικού ελέγχου στη φαρμακευτική βιομηχανία	8
2.2 Λειτουργία και αναγκαιότητα του εργαστηρίου ποιοτικού ελέγχου	8
2.3 Διαχείριση εργαστηρίου ποιοτικού ελέγχου	11
2.4 Καλή Πρακτική Εργαστηρίου Ποιοτικού Ελέγχου.....	13
Κεφάλαιο 3: Ορθές πρακτικές τεκμηρίωσης (GDP)	15
3.1 Ορισμός και βασικές αρχές GDP	16
3.2 Αρχές ALCOA+	17
3.3 Διαχείριση ηλεκτρονικών αρχείων – Data Integrity	19
3.4 Έλεγχος αλλαγών (Change Control) και αρχειοθέτηση	30
3.5 Διαχείριση Τυποποιημένων Διαδικασιών (SOPs), Πρωτοκόλλων και Αναφορών.....	37
3.5.1 Εισαγωγή	37
3.5.2 Σημαντικότητα των Τυποποιημένων Λειτουργικών Διαδικασιών (SOPs)	39
3.5.3 Ανάπτυξη και Εφαρμογή Τυποποιημένων Λειτουργικών Διαδικασιών (SOPs) στη Φαρμακευτική Βιομηχανία	41
3.5.4 Κατευθυντήριες Οδηγίες που Υποστηρίζουν την Ανάπτυξη SOPs στη Φαρμακευτική Βιομηχανία	42
3.5.5 Τύποι Τυποποιημένων Λειτουργικών Διαδικασιών (SOPs) στη Φαρμακευτική Βιομηχανία	44
3.5.6 Εφαρμογή των SOPs στο Πλαίσιο Ποιότητας και Ασφάλειας	45
3.5.7 Γενικό Περιεχόμενο και Δομή των SOPs.....	46
3.5.8 Εφαρμογή, Εκπαίδευση και Συνεχής Βελτίωση των SOPs.....	47
3.5.9 Τεκμηρίωση και Τήρηση Αρχείων στη Φαρμακευτική Βιομηχανία	48
3.5.10 Ηλεκτρονικά Αρχεία στη Φαρμακευτική Βιομηχανία.....	50
3.5.11 Audit Trails και Ρόλος τους στη Διασφάλιση της Ακεραιότητας Δεδομένων	52
Κεφάλαιο 4: Τεκμηρίωση εξοπλισμού εργαστηρίου	53
4.1 Κατηγορίες Εξοπλισμού Ποιοτικού Ελέγχου σε Εργαστήριο Φαρμακευτικής Βιομηχανίας.....	54
4.2 Τεκμηρίωση εγκατάστασης, λειτουργίας και απόδοσης (IQ/OQ/PQ).....	74
4.2.4 Κανονιστικό πλαίσιο και απαιτήσεις για το IOPQ	76
4.2.5 Προϋποθέσεις εκτέλεσης του IOPQ και μελέτη περίπτωσης μονάδων ελεγχόμενης θερμοκρασίας.....	77
4.2.6 IOPQ: Τι είναι, πότε απαιτείται και πώς εφαρμόζεται.....	79
4.2.7 Προσέγγιση εκτίμησης κινδύνου για τον σχεδιασμό IOPQ.....	80

4.2.8 Καθορισμός επιπέδου επικύρωσης μέσω FMEA.....	81
4.3 Καλιμπράρισμα, συντήρηση, και περιοδικοί έλεγχοι	81
4.3.1 Σκοπός και κανονιστικές απαιτήσεις	82
4.3.2 Risk-based πρόγραμμα καλιμπράρισης/συντήρησης/ελέγχων.....	82
4.3.3 Απαιτήσεις τεκμηρίωσης προγράμματος εξοπλισμού	83
4.4. Διαχείριση αποκλίσεων (Deviations, OOS/OOT, CAPA)	83
4.5 Παραδείγματα εγγράφων: logbooks, calibration reports, maintenance records ...	85
4.5.1 Logbook Εξοπλισμού	85
4.5.2 Calibration Report / Certificate (εσωτερικό ή από εξωτερικό πάροχο)	86
4.5.3 Αρχείο συντήρησης (PM/CM) & Εντολές εργασίας	86
Κεφάλαιο 5 Ανάλυση ρίσκου σε εργαστηριακό εξοπλισμό	87
Κεφάλαιο 6 Συμπεράσματα.....	93
Βιβλιογραφία	96

Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων

Εικόνα 1 Κύριες εργασίες ενός ελέγχου ποιοτικού ελέγχου

Εικόνα 2: λειτουργικό μοντέλο του LIMS

Εικόνα 3: Βάση δεδομένων LIMS

Εικόνα 4: Απεικόνιση την υπηρεσία portal του συστήματος διαχείρισης εγγράφων SharePoint

Εικόνα 5: Απεικονίζει το σύστημα διαχείρισης εγγράφων SharePoint

Εικόνα 6: Σύνδεση μεταξύ διαχείρισης γνώσης και διαδικασίας διαχείρισης αλλαγών

Εικόνα 7: Η σημαντικότητα του Συστήματος Διαχείρισης Αλλαγής

Εικόνα 8: Γενική περιγραφή μιας διαδικασίας διαχείρισης κινδύνων ποιότητας

Εικόνα 9. Επιτραπέζιο πεχάμετρο

Εικόνα 10. Φορητό αγωγιμόμετρο

Εικόνα 11. Συσκευή μέτρησης σημείου τήξεως

Εικόνα 12. Θερμοζυγός

Εικόνα 13. Ιξωδόμετρο

Εικόνα 14. Πυκνόμετρο

Εικόνα 15. Φασματοφωτόμετρο υπεριώδους – ορατού

Εικόνα 16. Φασματοφωτόμετρο φθορισμού

Εικόνα 17. Φασματοφωτόμετρο ατομικής απορρόφησης

Εικόνα 18. Αναλυτής μεγέθους σωματιδίων laser

Εικόνα 19. Αναλυτής σωματιδίων σε υγρά

Εικόνα 20. Αναλυτής Ολικού Οργανικού Άνθρακα

Εικόνα 21. Συσκευή δοκιμών διάλυσης

Εικόνα 22. Συσκευή ελέγχου αποσάθρωσης

Εικόνα 23. Δονητική συσκευή κοσκίνησης

Εικόνα 24. Υδατόλουτρο

Εικόνα 25. Κλίβανος

Εικόνα 26. Κλίβανος υψηλών θερμοκρασιών

Εικόνα 27. Θάλαμος μελετών σταθερότητας

Εικόνα 28. Ψυγείο

Εικόνα 29. Ροόμετρο

Εικόνα 30. Μανόμετρο

Εικόνα 31. Ρυθμιστής κρίσιμης ροής

Εικόνα 32. Αντλία HPLC

Εικόνα 33. Σύστημα ανίχνευσης διαρροών κενού

Εικόνα 34. Φυγόκεντρος

Εικόνα 35. Μαγνητικός αναδευτήρας

Εικόνα 36. Λουτρό υπερήχων

Εικόνα 37. Εργαστηριακό πλυντήριο

Εικόνα 38. Χρονόμετρο

Εικόνα 39. Ψηφιακό θερμόμετρο

Εικόνα 40. Λάμπα υπεριώδους ακτινοβολίας

Εικόνα 41. Σύστημα αντίστροφης όσμωσης

Εικόνα 42. Συσκευή μέτρησης πεπιεσμένου αέρα

Εικόνα 43. Μετρητής οξυγόνου για blisters

Εικόνα 44. Καταγραφικά δεδομένων

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1 Αρχές Σωστής Τεκμηρίωσης

Πίνακας 2. Προσδιορισμός Αριθμός Κινδύνου

Πίνακας 3. Αρχές ακεραιότητας δεδομένων

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

Ακολουθούν κάποια παραδείγματα:

ΔΕ Διπλωματική Εργασία

ΕΑΠ Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο

GDP Good Documentation Practices

GLP Good Laboratory Practices

OOS Out of Specifications

FDA (Food & Drug Administration)

EMA (European Medicines Agency)

WHO (World Health Organization)

ICH (International Council for Harmonization)

DQ Design Qualification

IQ Operation Qualification

PQ Performance Qualification

PM Preventive Maintenance

CM Corrective Maintenance

1. Εισαγωγή

Η φαρμακευτική βιομηχανία αποτελεί έναν από τους πιο αυστηρά ελεγχόμενους κλάδους καθώς συνδέεται άμεσα με την ποιότητα και την ασφάλεια της υγείας του ανθρώπου. Επομένως, η εφαρμογή των ορθών πρακτικών παραγωγής και ελέγχου ποιότητας αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την διασφάλιση αξιοπιστίας και συμμόρφωσης σύμφωνα με τα κανονιστικά πλαίσια που ορίζονται. Ο ρόλος των εργαστηρίων ποιότητας είναι υψίστης σημασίας, καθώς είναι υπεύθυνα για την αξιολόγηση της ποιότητας των φαρμακευτικών σκευασμάτων σε όλα τα στάδια κύκλου ζωής τους.

Η αξιολόγηση της ποιότητας εκτός από τις χημικές-микροβιολογικές αναλύσεις των φαρμάκων διασφαλίζεται και από την ορθή τεκμηρίωση των διαδικασιών και των αποτελεσμάτων. Μέσω της τήρησης των ορθών πρακτικών τεκμηρίωσης διασφαλίζεται η ιχνηλασιμότητα, η αξιοπιστία και η ακεραιότητα δεδομένων, όπου όλα αυτά συμβάλλουν στην αποφυγή σφαλμάτων. Παράλληλα, η σωστή διαχείριση του εργαστηριακού εξοπλισμού, όπως είναι η διακρίβωση, η βαθμονόμηση και η συντήρηση διασφαλίζουν την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων.

Η παρούσα διπλωματική εργασία αναλύει όλα τα παραπάνω στάδια και αναδεικνύει τον τρόπο με το οποίο όλα αυτά συμβάλλουν στην διασφάλιση ενός ποιοτικού φαρμακευτικού προϊόντος, το οποίο είναι ασφαλές για τον ασθενή. Η ανάλυση όλων των προαναφερόμενων σταδίων γίνεται μέσω βιβλιογραφικής ανασκόπησης καθώς και μέσω μίας ανάλυσης ρίσκου που πραγματοποιείται σε έναν εργαστηριακό εξοπλισμό που δεν πληροί τις σύγχρονες απαιτήσεις του audit trail.

Μέσω της διπλωματικής εργασίας δίνεται η δυνατότητα κατανόησης για το ρόλο της διασφάλισης ποιότητας και την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων μέσω της αλληλεπίδρασης μεταξύ της τεκμηρίωσης και του εξοπλισμού.

1.1.1 Αντικείμενο και σκοπός της εργασίας

Το αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η ανάλυση και τεκμηρίωση των ορθών πρακτικών τεκμηρίωσης (*Good Documentation Practices – GDP*) στο πλαίσιο ενός εργαστηρίου ποιοτικού ελέγχου της φαρμακευτικής βιομηχανίας. Η τεκμηρίωση αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα του συστήματος ποιότητας, καθώς εξασφαλίζει την ορθότητα, αξιοπιστία και ιχνηλασιμότητα όλων των δραστηριοτήτων που σχετίζονται με την παραγωγή και τον έλεγχο φαρμακευτικών προϊόντων.

Σκοπός της εργασίας είναι:

- να παρουσιάσει το κανονιστικό και θεωρητικό πλαίσιο που διέπει τη λειτουργία των εργαστηρίων ποιοτικού ελέγχου,
- να αναλύσει τις αρχές, τις διαδικασίες και τις απαιτήσεις που αφορούν την ορθή τεκμηρίωση,
- να διερευνήσει τη σημασία της ακρίβειας, ακεραιότητας και διαχείρισης δεδομένων,
- να εφαρμοστούν οι αρχές αυτές σε τυπικά έγγραφα και εξοπλισμό των εργαστηρίων.

1.2 Κίνητρα και σημασία της ορθής τεκμηρίωσης στη φαρμακευτική βιομηχανία

Η φαρμακευτική βιομηχανία αποτελεί έναν από τους πλέον ρυθμιζόμενους και απαιτητικούς τομείς διεθνώς. Η ποιότητα και η ασφάλεια των προϊόντων βασίζονται σε αποδεικτικά στοιχεία και σε ακριβή καταγραφή των εργαστηριακών και παραγωγικών διαδικασιών. Η ύπαρξη ορθών πρακτικών τεκμηρίωσης συμβάλλει:

- στην ακεραιότητα των δεδομένων και την αξιοπιστία των εργαστηριακών αποτελεσμάτων. Η ακεραιότητα δεδομένων διασφαλίζει ότι τα εργαστηριακά αποτελέσματα είναι ακριβή και πλήρη καθ' όλη την διάρκεια ζωής του προϊόντος και αυτό επιτυγχάνεται μέσω των ορθών καταγεγραμμένων καταχωρίσεων σε έντυπα τα οποία διατηρούνται και για ένα διάστημα μετά την λήξη ζωής του προϊόντος.
- στην εξασφάλιση της ιχνηλασιμότητας όλων των διαδοχικών σταδίων παραγωγής και ελέγχου. Η εξασφάλιση της ιχνηλασιμότητας επιτρέπει την πλήρη παρακολούθηση όλων των διαδοχικών σταδίων παραγωγής και ελέγχου όπου επιτρέπει την ανασκόπηση των αποτελεσμάτων σε όλα τα στάδια και διευκολύνει τον εντοπισμό τυχόν αποκλίσεων.
- στην αποφυγή αποκλίσεων και την αποτελεσματική διερεύνηση μη συμμορφώσεων. Οι ορθές πρακτικές τεκμηρίωσης διασφαλίζουν την ποιότητα του προϊόντος και αποτρέπουν αποκλίσεις που ενδέχεται να προκύψουν κατά τα παραγωγικά στάδια του προϊόντος. Η μη τήρηση τους θα οδηγήσει σε απόκλιση από το σύστημα διασφάλισης ποιότητας και σε άμεσες διορθωτικές ενέργειες.
- στην επιτυχή επιθεώρηση από κανονιστικές αρχές, όπως FDA, EMA, ΕΟΦ. Όπως προαναφέρθηκε παραπάνω ο φαρμακευτικός κλάδος είναι ένας κρίσιμος τομέας καθώς έχει άμεση επίπτωση στην υγεία του ασθενή, επομένως είναι φυσικό και επόμενο να δέχεται επιθεωρήσεις από τις σχετικές αρμόδιες αρχές όπως είναι FDA ο αμερικάνικος οργανισμός φαρμάκων και τροφίμων, EMA ο ευρωπαϊκός οργανισμός φαρμάκων και ΕΟΦ ο εθνικός οργανισμός φαρμάκων. Στόχος όλων αυτών των αρχών είναι να διασφαλίσουν την ορθή παραγωγή των φαρμάκων σύμφωνα με τις κανονισμούς όπως είναι για παράδειγμα τα GMP (ορθές παρασκευαστικές πρακτικές) και ότι τα σκευάσματα είναι ασφαλή προς τη δημόσια υγεία.
- στη συνοχή και επαναληψιμότητα των διαδικασιών. Οι τυποποιημένες διαδικασίες που υφίστανται στα εργαστήρια (SOPs) και η πιστή εφαρμογή τους εξασφαλίζουν ότι η πηγή των αποτελεσμάτων παραμένουν σταθερά και έγκυρα ανεξαρτήτως χρόνου και αναλυτή. Κατά αυτό τον τρόπο μειώνεται η μεταβλητότητα και αυξάνεται η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων όπου μπορούν επαληθευτούν ανά πάσα χρονική στιγμή.

1.1.2 Έννοιες και Ορισμοί

Για την καλύτερη κατανόηση της διπλωματικής εργασίας είναι απαραίτητο να αποσαφηνιστούν βασικές έννοιες και ορισμοί που σχετίζονται με την ορθή πρακτική τεκμηρίωση. Μέσω της κατανόησης των ορισμών και εννοιών θα μπορέσει να γίνει καλύτερη προσέγγιση από τον αναγνώστη στα επιμέρους θέματα που θα αναλυθούν.

GMP

Αρχικά θα πρέπει να αναλυθεί τι εννοούμε τον όρο GMP και γιατί είναι τόσο σημαντικό στην διασφάλιση του προϊόντος. Με την έννοια Καλές Πρακτικές Παραγωγής (Good Manufacturing Practices – GMP), ορίζεται ότι η ποιότητα πρέπει να ενσωματώνεται σε κάθε παρτίδα προϊόντων και σε κάθε στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας, και όχι απλώς να ελέγχεται στο τελικό προϊόν. Ο σκοπός τους είναι να μειώσουν οποιονδήποτε κίνδυνο σχετιζόμενο με την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων, κινδύνους οι οποίοι δεν μπορούν να εξαλειφθούν απλώς μέσω ελέγχου του τελικού προϊόντος. Αυτό επιτυγχάνεται με ένα σύνολο παραγόντων όπως είναι η σωστή και πλήρη εκπαίδευση του προσωπικού, οι επαρκείς εγκαταστάσεις ώστε να υπάρχει διαθέσιμος χώρος για την υλοποίηση των απαραίτητων εργασιών, να παρέχονται οι κατάλληλοι εξοπλισμοί για οποιαδήποτε αναγκαία εργασία και να υπάρχουν διαθέσιμες και κατάλληλα διατυπωμένες διαδικασίες (Gorukanti et al. 2025)

GLP

Με το όρο Καλές Εργαστηριακές Πρακτικές (Good Laboratory Practices – GLP), στη φαρμακευτική βιομηχανία αναφερόμαστε στις οργανωτικές διαδικασίες και τις συνθήκες που σχεδιάζονται, εκτελούνται και καταγράφονται οι μη κλινικές εργαστηριακές μελέτες. Αποτελούν ένα σύνολο διαδικασιών που αποσκοπούν στη διασφάλιση της ποιότητας και της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων. Βασικές απαιτήσεις των GLP για την αποτελεσματική λειτουργία είναι να υπάρχει τεχνική επάρκεια, κατάλληλος εξοπλισμός, σωστός συντονισμός μεταξύ άλλων ενδιαφερόμενων τμημάτων, σωστή συντήρηση εξοπλισμού, καταγραφή όλων των δεδομένων και ύπαρξη διαδικασιών για όλες τις εργαστηριακές διαδικασίες (Abhishek et al. 2023)

Απόκλιση

Απόκλιση (Deviation) είναι κάθε απρόβλεπτο ή μη συμμορφούμενο συμβάν που αποκλίνει από μία εγκεκριμένη διαδικασία, οδηγία, εντολή, προδιαγραφή στη φαρμακευτική παραγωγή και στην εφοδιαστική αλυσίδα διανομής. Αποκλίσεις μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια της παραγωγής, συσκευασίας, του ποιοτικού ελέγχου, της αποθήκευσης, της μεταφοράς ή της διανομής. Όλες οι αποκλίσεις που προκύπτουν απαιτούν διερεύνηση με τα αντίστοιχα εργαλεία ποιότητας όπως είναι για παράδειγμα το εργαλείο 5 Whys (Alam, 2025)

Διερεύνηση / Ανάλυση Βασικής Αιτίας (Root Cause Analysis)

Μεταξύ των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων εργαλείων και μεθόδων για τη διεξαγωγή διερευνήσεων με σκοπό τον προσδιορισμό της βασικής αιτίας ενός προβλήματος περιλαμβάνονται χωρίς να περιορίζονται σε αυτά τα εξής:

- Brainstorming (Καταιγισμός ιδεών)
- The 5 Whys (Η μέθοδος των 5 Γιατί)
- Flowcharting (Διαγράμματα ροής)
- Fishbone diagrams / Ishikawa (Διαγράμματα «ψαροκόκαλο»)
- Affinity diagrams (Διαγράμματα ομαδοποίησης / συνάφειας)
- Is / Is Not Analysis (Ανάλυση «Είναι / Δεν Είναι»)
- TRIZ (Θεωρία Εφευρετικής Επίλυσης Προβλημάτων)
- Physics of Failure (Φυσική της Αστοχίας)

Αποτελέσματα Εκτός Προδιαγραφών (Out of Specifications – OOS)

Ένα φάρμακο ή φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να εξετάζεται καθ' όλη τη διάρκεια της ανάπτυξής του και καθώς πλησιάζει στην ολοκλήρωσή του, ώστε να εξασφαλίζεται ότι λειτουργεί όπως αναμένεται και εντός των ορίων που καθορίζονται από τη Φαρμακοποιία, το Drug Master File ή τον φάκελο έγκρισης του φαρμάκου (Abhishek et al. 2023).

Όταν ένα αναλυτικό ή δοκιμαστικό αποτέλεσμα οποιασδήποτε παρτίδας ή υλικού βρίσκεται εκτός των καθορισμένων και προκαθορισμένων ορίων ή προδιαγραφών, τότε χαρακτηρίζεται ως OOS (Out of Specification) OOS αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν κατά:

- τις δοκιμές σταθερότητας,
- την ανάλυση ενδιάμεσων σταδίων της παραγωγής (in-process testing),

- τον έλεγχο πρώτων υλών,
- τον έλεγχο ενδιάμεσων προϊόντων,
- καθώς και τον έλεγχο τελικών προϊόντων ή δραστικών φαρμακευτικών ουσιών (API).

Επαλήθευση Εφαρμογής (Verification of Implementation)

Η επαλήθευση ορίζεται ως η επιβεβαίωση ότι συγκεκριμένες απαιτήσεις έχουν ικανοποιηθεί, μέσω της παροχής αντικειμενικών αποδεικτικών στοιχείων. Η φάση της επαλήθευσης εφαρμογής πιστοποιεί ότι οι διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες (CAPA) έχουν πράγματι υλοποιηθεί.

Η επαλήθευση αποτελεί κρίσιμο στάδιο στο σύστημα διασφάλισης ποιότητας, καθώς επιβεβαιώνει μέσω τεκμηριωμένων αποδεικτικών στοιχείων ότι οι προκαθορισμένες απαιτήσεις έχουν ικανοποιηθεί. Η επαλήθευση δεν περιορίζεται μόνο στον έλεγχο της σωστής πρακτικής αλλά και στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των ενεργειών που έχουν ληφθεί για την αντιμετώπιση αποκλίσεων.

FDA (Food & Drug Administration)

Ο αμερικάνικος οργανισμός φαρμάκων και τροφίμων υπάγεται στο Υπουργείο Υγείας των ΗΠΑ και είναι υπεύθυνος για την προστασία της δημόσιας υγείας, διασφαλίζοντας ότι προϊόντα όπως είναι τα φάρμακα είναι ασφαλή για τον ασθενή (FDA. 2020)

EMA (European Medicines Agency)

Ο ευρωπαϊκός οργανισμός φαρμάκων είναι υπεύθυνος για την αξιολόγηση, την έγκριση και την παρακολούθηση φαρμακευτικών προϊόντων σε ευρωπαϊκό επίπεδο. Οι αποφάσεις του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) και οι ρυθμίσεις του Διεθνούς Συμβουλίου έχουν καθοριστικό ρόλο διαδραματίζουν για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για Φάρμακα

WHO (World Health Organization)

Αποτελεί τον βασικό διεθνή οργανισμό του συστήματος των Ηνωμένων Εθνών, αρμόδιο για θέματα δημόσιας υγείας. Ο WHO εκδίδει κατευθυντήριες οδηγίες, διεθνή πρότυπα (όπως οι Good Manufacturing Practices – GMP) και επιστημονικές συστάσεις, οι οποίες διαμορφώνουν το ρυθμιστικό πλαίσιο και εξασφαλίζουν την ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα φαρμάκων και ιατροτεχνολογικών προϊόντων παγκοσμίως.

ICH (International Council for Harmonization)

Διεθνής οργανισμός που ιδρύθηκε με σκοπό την εναρμόνιση των ρυθμιστικών απαιτήσεων μεταξύ Ευρώπης, Ηνωμένων Πολιτειών και Ιαπωνίας σχετικά με την ανάπτυξη, παραγωγή και αδειοδότηση φαρμακευτικών προϊόντων. Ο ICH αναπτύσσει κατευθυντήριες οδηγίες που βασίζονται σε επιστημονικά δεδομένα και διεθνώς αποδεδειγμένες πρακτικές, με στόχο να διασφαλιστεί η ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των φαρμάκων σε παγκόσμιο επίπεδο. Οι οδηγίες του (όπως τα ICH Q7, Q8, Q9 και Q10) συμβάλλουν στα σύγχρονα συστήματα διασφάλισης ποιότητας και ρυθμιστικής συμμόρφωσης στη φαρμακευτική βιομηχανία.

Calibration (Καλιμπράριση)

Το calibration αφορά την βαθμονόμηση με την οποία ένα όργανο μέτρησης συγκρίνεται με ένα πρότυπο γνωστής ακρίβειας προκειμένου να διασταυρωθεί εάν το όργανο δίνει σωστές και ακριβείς μετρήσεις.

Verification / Check (Επαλήθευση/Ελεγχος)

Η επαλήθευση ορίζεται ως η επιβεβαίωση ότι οι καθορισμένες απαιτήσεις έχουν πραγματοποιηθεί και υπάρχουν αποδεικτικά για την ολοκλήρωσή τους. Ο ρόλος της επαλήθευσης είναι να διασφαλίσουν την ολοκλήρωση των απαιτούμενων ενεργειών.

Qualification (DQ/IQ/OQ/PQ)

Η διακρίβωση/τεκμηρίωση καταλληλότητας είναι η διαδικασία που αποδεικνύει ότι εξοπλισμός ή τα συστήματα είναι κατάλληλα προς χρήση και είναι σύμφωνα με τις απαιτήσεις GMP.

Η διακρίβωση σχεδιασμού (Design Qualification, DQ) είναι η διακρίβωση σχεδιασμού, δηλαδή πριν αγοραστεί ο εξοπλισμός επιβεβαιώνεται ότι πληροί τις προϋποθέσεις. Αν για παράδειγμα ένα εργαστήριο ποιοτικού θέλει να αγοράσει έναν εξοπλισμό πρέπει να αξιολογηθεί ένα πληροί τις προϋποθέσεις για ένα τέτοιο εργαστήριο.

Η διακρίβωση εγκατάστασης (Operation Qualification, IQ) επιβεβαιώνει ότι η εγκατάσταση του εξοπλισμού έχει γίνει σύμφωνα σύμφωνα με τις αντίστοιχες προδιαγραφές.

Η διακρίβωση λειτουργίας (Operational Qualification, OQ) ελέγχει εάν ο εξοπλισμός λειτουργεί σωστά.

Η διακρίβωση απόδοσης (Performance Qualification, PQ) επιβεβαιώνει ότι ο εξοπλισμός λειτουργεί σωστά σε πραγματικές συνθήκες χρήσης (European Commission, 2015).

Preventive Maintenance (PM)

Η προληπτική συντήρηση (Preventive Maintenance, PM) αποτελεί κρίσιμη διαδικασία συντήρησης των εξοπλισμών όπου γίνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα με σκοπό να την ορθή λειτουργία και την πρόληψη βλαβών.

Corrective Maintenance (CM)

Η διορθωτική συντήρηση (Corrective Maintenance, CM) αφορά την αποκατάσταση δυσλειτουργιών ενός εξοπλισμού διασφαλίζοντας την επαναφορά και την ορθή λειτουργία του.

Periodic Inspection

Ο περιοδικός έλεγχος (Periodic Inspection) είναι η προγραμματισμένη διαδικασία ελέγχου εξοπλισμού, εγκαταστάσεων ή συστημάτων σε τακτά χρονικά προκειμένου να διασφαλίζεται η συνεχής συμμόρφωση με τις προδιαγραφές.

2. Το εργαστήριο ποιοτικού ελέγχου στη φαρμακευτική βιομηχανία

Η φαρμακευτική βιομηχανία έχει πολύ αυστηρά πρότυπα ποιότητας προκειμένου να διασφαλίζει την ασφάλεια των ασθενών. Ένας τρόπος διασφάλισης είναι ο ποιοτικός έλεγχος (Quality Control) όπου επικεντρώνεται στην ικανοποίηση των απαιτήσεων της ποιότητας. Καθώς οι φαρμακευτικές εταιρείες είναι υποχρεωμένες να συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις των GMP, FDA, EMA ο ποιοτικός έλεγχος αποτελεί κρίσιμος παράγοντας για να διασφαλίζει την ποιότητα σε όλα τα παραγωγικά στάδια.

Ο ρόλος της ορθής τεκμηρίωσης είναι καθοριστικός, καθώς μέσω των Good Documentation Practices (GDP) διασφαλίζεται η ακεραιότητα δεδομένων, η ιχνηλασιμότητα και η αξιοπιστία των εργαστηριακών αποτελεσμάτων. Η ορθή καταγραφή και η διαχείριση εγγράφων αποτελεί βασική προϋπόθεση για τη συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις και την αποτελεσματική λειτουργία των εργαστηρίων ποιοτικού ελέγχου.

2.1 Ο ρόλος του εργαστηρίου ποιοτικού ελέγχου στη φαρμακευτική βιομηχανία

Ο ποιοτικός έλεγχος (Quality Control – QC) αποτελεί μια θεμελιώδη και απολύτως κρίσιμη διαδικασία στη φαρμακευτική βιομηχανία, καθώς διασφαλίζει την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και τη συνολική ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων. Ολοκληρώνει και υποστηρίζει κάθε στάδιο της φαρμακευτικής παραγωγής, από τη λήψη πρώτων υλών έως την τελική αποδέσμευση του προϊόντος προς διάθεση. Οι αναλύσεις QC πραγματοποιούνται σήμερα με ένα ευρύ φάσμα καθιερωμένων τεχνικών, με κυριότερες τη χρωματογραφία υγρής (HPLC) και αέριας (GC) φάσης, οι οποίες αποτελούν τη βάση της σύγχρονης αναλυτικής πρακτικής. Οι τεχνικές αυτές χρησιμοποιούνται εκτενώς για τον ποσοτικό και ποιοτικό προσδιορισμό δραστικών ουσιών, προσμίξεων συμβάλλοντας στη διασφάλιση της ποιότητας, της καθαρότητας και της σταθερότητας των φαρμακευτικών προϊόντων.

Συγκεκριμένα, η HPLC εφαρμόζεται κυρίως στον προσδιορισμό δραστικών ουσιών σε τελικά προϊόντα, στις πρώτες ύλες καθώς και στον έλεγχο προσμίξεων και προϊόντων διάσπασης. Αντίστοιχα η αέρια χρωματογραφία (GC) χρησιμοποιείται κυρίως για την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση πτητικών ουσιών όπως είναι οι οργανικοί διαλύτες.

Οι παραπάνω αναλύσεις πραγματοποιούνται σε διάφορα στάδια του κύκλου ζωής ενός φαρμακευτικού προϊόντος, όπως είναι ο έλεγχος πρώτων υλών, στο ενδιάμεσο έλεγχο παραγωγής, στον τελικό έλεγχο του προϊόντος και σε μελέτες σταθερότητας.

Ωστόσο, οι σύγχρονες τάσεις στη φαρμακευτική ανάλυση εστιάζουν ολοένα και περισσότερο στην ανάπτυξη καινοτόμων αναλυτικών τεχνολογιών, που μειώνουν τον χρόνο και το κόστος των αναλύσεων, ενισχύουν την απόδοση των εργαστηρίων, βελτιώνουν την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων και μειώνουν το περιβαλλοντικό αποτύπωμα των εργαστηριακών διαδικασιών. Στο πλαίσιο αυτό, οι αναλυτικοί επιστήμονες μελετούν και αξιοποιούν αναδυόμενες τεχνολογίες βασισμένες στη φασματοσκοπία, τη χρωματογραφία, αλλά και σε υβριδικές προσεγγίσεις που προσφέρουν ταχύτερες, «πράσινες» και υψηλής ακρίβειας αναλύσεις, συμβάλλοντας ουσιαστικά στη συνεχή εξέλιξη και βελτιστοποίηση του QC στη φαρμακευτική ανάπτυξη (Dispas et al. 2022)

2.2 Λειτουργία και αναγκαιότητα του εργαστηρίου ποιοτικού ελέγχου

Σύμφωνα με το ISO 9000, το οποίο αφορά τις βασικές αρχές και την ορολογία των Συστημάτων Διαχείρισης Ποιότητας, ο ποιοτικός έλεγχος αποτελεί το μέρος της διαχείρισης ποιότητας που επικεντρώνεται στην ικανοποίηση των απαιτήσεων ποιότητας.

Σε κάθε φαρμακευτική βιομηχανία, το εργαστήριο ποιοτικού ελέγχου αποτελεί κεντρικό και αναντικατάστατο τμήμα της παραγωγικής διαδικασίας. Η τελική αποδέσμευση οποιουδήποτε προϊόντος επιτρέπεται μόνο κατόπιν ολοκλήρωσης όλων των προβλεπόμενων εργαστηριακών ελέγχων και της επαλήθευσης ότι αυτό συμμορφώνεται με τις καθορισμένες προδιαγραφές ποιότητας.

Ο αναλυτικός ποιοτικός έλεγχος (Analytical Quality Control , AQC) περιλαμβάνει όλες τις διαδικασίες και πρακτικές που έχουν σχεδιαστεί ώστε να διασφαλίζουν ότι οι απαιτήσεις ποιότητας των υπό ανάλυση προϊόντων πληρούνται με το υψηλότερο επίπεδο αξιοπιστίας. Αυτό σημαίνει ότι τα αποτελέσματα των

εργαστηριακών αναλύσεων είναι συνεπή, συγκρίσιμα, ακριβή και εντός των προκαθορισμένων ορίων ακρίβειας και επαναληψιμότητας.

Τα δείγματα ποιοτικού ελέγχου που υποβάλλονται στο αναλυτικό εργαστήριο πρέπει να περιγράφονται με ακρίβεια, ώστε να αποφεύγονται λανθασμένες ερμηνείες, προσεγγιστικές τιμές ή μη ορθά αποτελέσματα. Τα ποιοτικά και ποσοτικά δεδομένα που παράγονται στο εργαστήριο χρησιμοποιούνται στη συνέχεια για τη λήψη αποφάσεων.

Με απλά λόγια, ο ποιοτικός έλεγχος αποτελεί το μέτρο της ακρίβειας και της επαναληψιμότητας ενός συστήματος μέτρησης, δηλαδή του βαθμού στον οποίο το σύστημα μπορεί να αναπαράγει το ίδιο αποτέλεσμα με την πάροδο του χρόνου και υπό διαφορετικές συνθήκες λειτουργίας. Ο ποιοτικός έλεγχος ξεκινά από τη συλλογή του δείγματος και ολοκληρώνεται με την αναφορά των δεδομένων.

Ο αναλυτικός ποιοτικός έλεγχος (Analytical Quality Control, AQC) επιτυγχάνεται μέσω του εργαστηριακού ελέγχου της αναλυτικής απόδοσης. Η αρχική διασφάλιση της ορθής λειτουργίας του συστήματος μπορεί να επιτευχθεί μέσω της τεκμηρίωσης των εργαστηριακών υπηρεσιών, του εξοπλισμού, του γυάλινου σκεύους, των αντιδραστηρίων, των διαλυτών και των αερίων. Ωστόσο, η αξιολόγηση της καθημερινής απόδοσης πρέπει να τεκμηριώνεται, ώστε να εξασφαλίζεται η συνεχής παραγωγή έγκυρων δεδομένων.

Το πρώτο βήμα είναι ο έλεγχος της ακρίβειας και της αξιοπιστίας των δεδομένων. Σε επίπεδο εξοπλισμού, αυτό συνήθως αφορά την αρχική βαθμονόμηση (calibration) και/ή προσαρμογή (adjustment) του οργάνου μέτρησης. Στη συνέχεια, πρέπει να πραγματοποιούνται συστηματικοί καθημερινοί έλεγχοι, όπως η ανάλυση κενών (blanks), προτύπων (standards), δειγμάτων ποιοτικού ελέγχου (QC samples) και δειγμάτων αναφοράς. Αυτοί οι έλεγχοι συμβάλλουν στην επαλήθευση ότι η μέθοδος μετράει πράγματι ό,τι περιέχεται στο δείγμα. Οι έλεγχοι αυτοί αποτελούν μέρος της επαλήθευσης (verification) και, σε συνδυασμό με την αρχική και περιοδική βαθμονόμηση και προσαρμογή, συγκροτούν τη μετρολογική επιβεβαίωση (metrological confirmation), όπως περιγράφεται αναλυτικά στο πρότυπο ISO 10012.

Ωστόσο, τα όργανα μέτρησης τείνουν να μεταβάλλουν την απόκρισή τους με την πάροδο του χρόνου λόγω παραγόντων όπως η θερμοκρασία, η τάση και ο χρόνος λειτουργίας. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται ολίσθηση (drift) και αποτελεί τον κύριο λόγο που απαιτείται η περιοδική επαναβαθμονόμηση και προσαρμογή των οργάνων.

Σήμερα, οι Ευρωπαϊκές και Αμερικανικές Φαρμακοποιίες (EP / USP) αποτελούν τις βασικές πηγές πληροφόρησης για τις εργαστηριακές αναλυτικές δοκιμές στα φαρμακευτικά εργαστήρια ποιοτικού ελέγχου και ως εκ τούτου θα έπρεπε να περιγράφουν τις βασικές απαιτήσεις για τη βαθμονόμηση του εξοπλισμού. Πράγματι, περιλαμβάνουν διάφορες μονογραφίες που καθορίζουν περιοδική βαθμονόμηση ή τουλάχιστον επαλήθευση του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται στις περιγραφόμενες αναλύσεις. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις δεν παρέχεται περιγραφή των μεθόδων βαθμονόμησης, ούτε καθορίζονται σαφή όρια ακρίβειας και επαναληψιμότητας (Losada, et al. 2015).

Πολλές μέθοδοι των EP και USP απαιτούν βαθμονόμηση και/ή επαλήθευση οργάνων, όμως συνήθως δεν υπάρχει σαφής διάκριση μεταξύ των δύο εννοιών. Οι μέθοδοι δεν περιγράφονται πλήρως και τα αποδεκτά όρια για τις διαδικασίες αυτές δεν είναι επαρκώς καθορισμένα. Υπάρχουν τόσοι ορισμοί της βαθμονόμησης όσες και μέθοδοι. Σύμφωνα με το Διεθνές Λεξιλόγιο Μετρολογίας (VIM), η βαθμονόμηση ορίζεται ως μια διαδικασία η οποία, υπό καθορισμένες συνθήκες, σε πρώτο βήμα καθιερώνει μια σχέση μεταξύ των τιμών του

μετρούμενου μεγέθους με τις αντίστοιχες αβεβαιότητες μέτρησης που παρέχονται από πρότυπα μέτρησης και των αντίστοιχων ενδείξεων του οργάνου μέτρησης που πρόκειται να βαθμονομηθεί. Σε δεύτερο βήμα, η διαδικασία αυτή επιτρέπει τον προσδιορισμό των τιμών που πρέπει να αποδοθούν στο υπό εξέταση όργανο. Με απλά λόγια, η βαθμονόμηση καθορίζει πόσο κοντά είναι οι ενδείξεις ενός οργάνου στη «σωστή» τιμή. Ωστόσο, η βαθμονόμηση δεν απαιτεί απαραίτητα τη ρύθμιση (adjustment) του οργάνου. Η ρύθμιση είναι μια ξεχωριστή ενέργεια η οποία πραγματοποιείται μόνο όταν το όργανο παρουσιάζει τιμές εκτός των αποδεκτών ορίων. Η έννοια της επαλήθευσης (verification) αποτελεί επιπλέον διαδικασία, μέσω της οποίας αξιολογείται εάν το όργανο συνεχίζει να λειτουργεί εντός των καθορισμένων ορίων, χωρίς απαραίτητα να τροποποιείται η κατάστασή του.

Ως εκ τούτου, η έλλειψη σαφούς διάκρισης μεταξύ βαθμονόμησης, επαλήθευσης και ρύθμισης, καθώς και η απουσία καλά ορισμένων διαδικασιών και κριτηρίων αποδοχής στις φαρμακοποιίες, οδηγεί σε ασυνέπειες μεταξύ των εργαστηρίων ποιοτικού ελέγχου και δυσκολεύει την ομοιογενή εφαρμογή των απαιτήσεων ποιότητας. Λόγω αυτών των ασαφειών, τα εργαστήρια συχνά βασίζονται σε διεθνή πρότυπα, όπως τα ISO 17025, ISO 10012 και ISO 15189, τα οποία παρέχουν πιο ολοκληρωμένες και αυστηρές προδιαγραφές σχετικά με τη μετρολογική επιβεβαίωση και τη διασφάλιση της αξιοπιστίας των μετρήσεων.

Για να πραγματοποιηθούν οι έλεγχοι αυτοί, απαιτείται κατάλληλος εξοπλισμός, πλήρως συντηρημένος, επαληθευμένος και βαθμονομημένος, σύμφωνα με τις απαιτήσεις των διεθνών κατευθυντήριων γραμμών. Παράλληλα, οι αναλυτές οφείλουν να διαθέτουν επαρκή εκπαίδευση, τεχνική επάρκεια και συνεχή αξιολόγηση, ώστε να διασφαλίζεται η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

Ο ποιοτικός έλεγχος διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο σε μια βιομηχανία που διέπεται από αυστηρούς κανονισμούς. Οι φαρμακευτικές εταιρείες υποχρεούνται να συμμορφώνονται με λεπτομερείς οδηγίες από ρυθμιστικούς φορείς όπως ο FDA και ο EMA, καθώς και με τις Καλές Πρακτικές Παραγωγής (Good Manufacturing Practices, GMP) όπως καθορίζονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO, 2007).

Ταυτόχρονα, οι εταιρείες έχουν ενσωματώσει τις αρχές του Quality by Design (QbD), μια συστηματική προσέγγιση ανάπτυξης φαρμακευτικών προϊόντων που στοχεύει στη δημιουργία προϊόντων με ενσωματωμένη ποιότητα, μέσα από τον πλήρη προσδιορισμό των κρίσιμων παραμέτρων του σχεδιασμού και της παραγωγικής διαδικασίας.

Δεδομένου ότι η φαρμακευτική βιομηχανία διέπεται από τις Καλές Πρακτικές Παραγωγής (Good Manufacturing Practices – GMPs), ο εξοπλισμός πρέπει να παραμένει σε κατάσταση επικυρωμένης λειτουργίας (validated state), και το πρόγραμμα βαθμονόμησης του εκάστοτε οργανισμού αποτελεί κρίσιμο στοιχείο αυτής της προσπάθειας. Οι GMPs στην Ευρώπη και οι ισχύουσες Καλές Πρακτικές Παραγωγής (current GMPs – cGMPs) στις Ηνωμένες Πολιτείες αποτελούν τις απαραίτητες πρακτικές για συμμόρφωση με τις οδηγίες που εκδίδουν οι ρυθμιστικές αρχές οι οποίες ελέγχουν την έγκριση και την αδειοδότηση παραγωγής και διάθεσης τροφίμων, φαρμακευτικών προϊόντων και δραστικών φαρμακευτικών ουσιών.

Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές θέτουν τις ελάχιστες απαιτήσεις που πρέπει να πληροί ένας παραγωγός φαρμάκων ή τροφίμων, ώστε να διασφαλίζεται ότι τα προϊόντα διαθέτουν υψηλή ποιότητα και δεν ενέχουν κίνδυνο για τον καταναλωτή ή το ευρύ κοινό. OGMPs εφαρμόζονται στις ΗΠΑ από τον FDA μέσω του Κώδικα Ομοσπονδιακών Κανονισμών (Code of Federal Regulations – CFR), 21 CFR Μέρη 210 και 211, όπου καθορίζονται συγκεκριμένες απαιτήσεις για τον εξοπλισμό και τα όργανα μέτρησης.

Συγκεκριμένα, το 21 CFR 211 αναφέρει ότι «ο αυτόματος, μηχανικός ή ηλεκτρονικός εξοπλισμός, καθώς και κάθε άλλος τύπος εξοπλισμού, συμπεριλαμβανομένων υπολογιστών ή συναφών συστημάτων, που μπορούν να εκτελούν μια λειτουργία με ικανοποιητικό τρόπο, μπορούν να χρησιμοποιούνται στην παραγωγή, επεξεργασία, συσκευασία και αποθήκευση ενός φαρμακευτικού προϊόντος».

Πιο συγκεκριμένα, ο FDA, στο Υπομέρος D του 21 CFR 211, στο άρθρο 211.68, ορίζει ότι ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για την παραγωγή φαρμάκων πρέπει να «βαθμονομείται, επιθεωρείται ή ελέγχεται σε τακτική βάση».

Το άρθρο 211.160 του Υπομέρους I δίνει έμφαση στους εργαστηριακούς ελέγχους και απαιτεί τη βαθμονόμηση όλων των οργάνων «σε κατάλληλα διαστήματα, σύμφωνα με καθιερωμένο και γραπτό πρόγραμμα», ενώ επιπλέον αναφέρει:

- «Οι διαδικασίες βαθμονόμησης πρέπει να περιλαμβάνουν συγκεκριμένες οδηγίες και όρια για την ακρίβεια και την επαναληψιμότητα».
- «Πρέπει να προβλέπονται διορθωτικές ενέργειες σε περίπτωση που τα όρια ακρίβειας ή/και επαναληψιμότητας δεν ικανοποιούνται».
- «Όργανα, συσκευές, μετρητές και συσκευές καταγραφής που δεν πληρούν τις καθορισμένες προδιαγραφές δεν επιτρέπεται να χρησιμοποιούνται».

Τελικά, εναπόκειται στα επιμέρους εργαστήρια να ορίσουν και να τεκμηριώσουν τις επιλογές τους σχετικά με:

- τη συχνότητα βαθμονόμησης,
- τα αποδεκτά όρια ακρίβειας και επαναληψιμότητας,
- τις διορθωτικές ενέργειες σε περίπτωση μη συμμόρφωσης.

2.3 Διαχείριση εργαστηρίου ποιοτικού ελέγχου

Τα εργαστήρια ποιοτικού ελέγχου αποτελούν κρίσιμα τμήματα της παραγωγής φαρμάκων και η ύπαρξη αναποτελεσματικότητας σε αυτά μπορεί να καθυστερήσει την έκδοση αποτελεσμάτων, να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητά τους και να έχει σημαντικό αντίκτυπο στο συνολικό επίπεδο εξυπηρέτησης της εφοδιαστικής αλυσίδας. Η κατάσταση αυτή μπορεί να επιδεινωθεί στην περίπτωση οργανισμών συμβατικής παραγωγής (Contract Manufacturing Organizations – CMOs), οι οποίοι παράγουν προϊόντα με το εμπορικό σήμα των πελατών τους και, συνεπώς, πρέπει να διαχειρίζονται μεγάλο αριθμό έργων και υλικών.

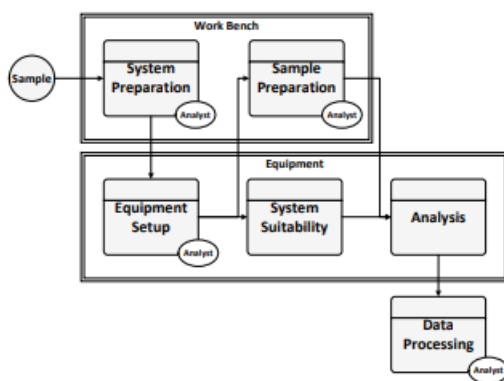
Δεδομένης της υψηλής ποικιλίας προϊόντων και αναλυτικών δοκιμών, είναι σημαντικό να αναπτυχθούν αποτελεσματικές στρατηγικές για τη διαχείριση των εργαστηρίων. Τα Συστήματα Διαχείρισης Εργαστηριακών Πληροφοριών (Laboratory Information Management Systems – LIMS) που χρησιμοποιούνται στη φαρμακευτική βιομηχανία συχνά στερούνται βασικών λειτουργιών, όπως πληροφοριών σχετικά με τον χρόνο επεξεργασίας, τη ροή εργασιών (workflow) για τον προγραμματισμό, τον χρονοπρογραμματισμό και τη διαχείριση αποθεμάτων (Costigliola et al. 2017).

Κάθε ημέρα, ένας μεγάλος αριθμός δειγμάτων εισέρχεται στο εργαστήριο για ανάλυση. Ανάλογα με την αναλυτική τεχνική που απαιτείται για την εξέταση ενός συγκεκριμένου δείγματος, το δείγμα κατευθύνεται στην κατάλληλη ομάδα οργάνων και προγραμματίζεται σε μία από τις διαθέσιμες συσκευές.

Ανεξάρτητα από την αναλυτική τεχνική που χρησιμοποιείται, μια ανάλυση ξεκινά με την προετοιμασία των διαλυμάτων και των υλικών, καθώς και με την προρύθμιση (setup) του εξοπλισμού. Τα επόμενα δύο βήματα περιλαμβάνουν:

1. την προετοιμασία του δείγματος, και
2. την επαλήθευση της καταλληλότητας του εξοπλισμού (system suitability), η οποία είναι απαραίτητη για να διαπιστωθεί ότι ο εξοπλισμός είναι κατάλληλος για την εκτέλεση της συγκεκριμένης δοκιμής.

Τέλος, το δείγμα αναλύεται και τα δεδομένα της ανάλυσης επεξεργάζονται από έναν αναλυτή (βλ. Εικόνα 1)



Εικόνα 1 Κύριες εργασίες ενός ελέγχου ποιοτικού ελέγχου.

Τα κύρια στοιχεία ενός ποιοτικού εργαστηρίου είναι η ροή εργασιών ανάλυσης, τα εισερχόμενα δείγματα και οι μονάδες επεξεργασίας, δηλαδή οι αναλυτές και ο εξοπλισμός. Όλα αυτά συνοψίζονται σε διαφορετικές πηγές δεδομένων όπου μεταφράζονται σύμφωνα με το GMP σύμφωνα με τα παρακάτω:

Σύστημα Διαχείρισης Πληροφοριών Εργαστηρίου (LIMS), το οποίο περιέχει πληροφορίες για όλες τις αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν, όπως τον αριθμό των επεξεργασμένων δειγμάτων, τις χρησιμοποιούμενες αναλυτικές μεθόδους, τον εξοπλισμό που χρησιμοποιήθηκε, την ημερομηνία αποδέσμευσης και την ημερομηνία ολοκλήρωσης. Ωστόσο, το LIMS δεν περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τους χρόνους επεξεργασίας ούτε με τη λογική των διαδικασιών (Dispas, et al. 2022).

Σύστημα Διαχείρισης Εγγράφων (DMS), το οποίο περιέχει αναφορές με την περιγραφή όλων των αναλυτικών μεθόδων. Λόγω της μη δομημένης φύσης των δεδομένων, υλοποιήθηκε ένας αλγόριθμος εξαγωγής πληροφοριών (Information Extraction – IE) για την ανάλυση του κειμένου και την εξαγωγή πληροφοριών όπως:

- ονομασία αναλυτικής μεθόδου,
- αριθμός δειγμάτων που πρέπει να προετοιμαστούν,
- πληροφορίες για την καταλληλότητα συστήματος (system suitability),

- χρόνος εκτέλεσης της ανάλυσης.

Στο πλαίσιο αυτό, οι υπεύθυνοι εργαστηρίων QC καλούνται να διαχειριστούν μια σειρά από σύνθετες προκλήσεις όπως είναι η συγκρότηση ομάδας με επαρκή αριθμό αναλυτών και κατάλληλο επίπεδο τεχνικών δεξιοτήτων, η εξασφάλιση ότι ο εργαστηριακός εξοπλισμός είναι λειτουργικός και επαρκής για τον όγκο των εισερχόμενων δειγμάτων, καθώς και η αποτελεσματική διαχείριση του φόρτου εργασίας σε συμμόρφωση με τα πρότυπα GMP. Οι προκλήσεις αυτές εντείνονται από το γεγονός ότι η ζήτηση για εργασίες QC εξαρτάται από ποικίλους επιχειρησιακούς παράγοντες και παρουσιάζει συνεχή μεταβλητότητα. Παράλληλα, η αυξημένη πολυπλοκότητα των αναλυτικών διαδικασιών καθιστά τα παραδοσιακά εργαλεία προγραμματισμού, όπως συναντήσεις προγραμματισμού και φύλλα Excel, ανεπαρκή για την κάλυψη των πραγματικών αναγκών.

Το πρόβλημα γίνεται ακόμη πιο έντονο στα Contract Development and Manufacturing Organizations (CDMOs), όπου πολλά διαφορετικά έργα υλοποιούνται ταυτόχρονα, αυξάνοντας την πολυπλοκότητα του προγραμματισμού και της διαχείρισης πόρων.

Κατά συνέπεια, ο προγραμματισμός των αναλύσεων παραμένει ένας χειροκίνητος και χρονοβόρος μηχανισμός, με σημαντικά περιθώρια για βελτίωση. Η υιοθέτηση μιας εξειδικευμένης λύσης προγραμματισμού θα μπορούσε να συμβάλλει ουσιαστικά στη βελτιστοποίηση της κατανομή των πόρων, στη μείωση του χρόνου απασχόλησης των προϊσταμένων, στην αύξηση της ευελιξίας στη διαχείριση αλλαγών, καθώς και στην ενίσχυση της συνολικής εργαστηριακής απόδοσης και συμμόρφωσης του εργαστηρίου.

Συνεπώς, η πολυπλοκότητα και οι απαιτήσεις που διέπουν την λειτουργία ενός εργαστηρίου ποιοτικού ελέγχου χρήζουν την ανάγκη εφαρμογής ενός δομημένου πλαισίου ορθών πρακτικών που θα αναλυθεί στο επόμενο κεφάλαιο.

2.4 Καλή Πρακτική Εργαστηρίου Ποιοτικού Ελέγχου

Η Καλή Εργαστηριακή Πρακτική (Good Laboratory Practice ,GLP) αποτελεί ένα ολοκληρωμένο σύστημα ποιότητας που αφορά τις οργανωτικές διαδικασίες και τις συνθήκες υπό τις οποίες οι μη κλινικές μελέτες που σχετίζονται με την υγεία και το περιβάλλον σχεδιάζονται, εκτελούνται, παρακολουθούνται, καταγράφονται, αναφέρονται και αρχειοθετούνται στο πλαίσιο της διαδικασίας αξιολόγησης κινδύνου. Το σύστημα αυτό διασφαλίζει την εγκυρότητα, την αναπαραγωγικότητα και την αξιοπιστία των δεδομένων ιδίως σε τοξικολογικές δοκιμές (G.B. Jena, 2017)

Η ανάγκη για τυποποίηση και έλεγχο των εργαστηριακών πρακτικών οδήγησε στην εισαγωγή κανονισμών GLP (Good Laboratory Practices) από τον FDA το 1978, με στόχο την εξάλειψη φαινομένων κακής εργαστηριακής πρακτικής και την ενίσχυση της αξιοπιστίας δεδομένων.

Στη συνέχεια ο Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (OECD) εισήγαγε το 1981 διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές GLP προκειμένου να εναρμονιστούν οι πρακτικές και να παραχθούν ποιοτικά δεδομένα για την ανάλυση κινδύνου σε ανθρώπους και περιβάλλον (G.B. Jena, 2017)

Οι κατευθυντήριες γραμμές του OECD καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα απαιτήσεων, συμπεριλαμβανομένων της οργάνωσης και του προσωπικού, των εγκαταστάσεων μελετών, του συστήματος διασφάλισης ποιότητας, του συστήματος δοκιμών, του υπό δοκιμή αντικείμενο (test item), των πρότυπων διαδικασιών λειτουργίας (SOPs), της καταγραφή της απόδοσης και της ορθής αναφοράς των αποτελεσμάτων. Στο πλαίσιο αυτό, οι αρχές GLP απαιτούν λεπτομερή και σαφή τεκμηρίωση όλων των εργαστηριακών δραστηριοτήτων, αποδίδοντας συγκεκριμένες ευθύνες για κάθε στάδιο της πειραματικής διαδικασίας, γεγονός που ενισχύει την ακρίβεια και την αξιοπιστία των παραγομένων δεδομένων.

Παράλληλα, η εφαρμογή των GLP επεκτείνεται και σε πρακτικό επίπεδο λειτουργίας των εργαστηρίων ποιοτικού ελέγχου, όπου οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός πρέπει να πληρούν συγκεκριμένες απαιτήσεις, ανάλογα με τη φύση και την κλίμακα των δραστηριοτήτων. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στον κατάλληλο σχεδιασμό των χώρων, ώστε να αποφεύγεται η διασταυρούμενη επιμόλυνση, καθώς και στον περιορισμό της μετακίνησης μεταξύ διαφορετικών περιοχών κινδύνου.

Τέλος, η επάρκεια και η καταλληλότητα του προσωπικού, των εγκαταστάσεων και του εξοπλισμού αποτελούν θεμελιώδεις προϋποθέσεις για την ορθή εφαρμογή των GLP, διασφαλίζοντας ότι οι εργαστηριακές διαδικασίες εκτελούνται με συνέπεια, ακρίβεια και συμμόρφωση με τα κανονιστικά πλαίσια. Στο πλαίσιο αυτό, η τεκμηρίωση αποτελεί έναν από τους βασικότερους πυλώνες των καλών εργαστηριακών πρακτικών, καθώς μέσω αυτής διασφαλίζεται η ιχνηλασιμότητα, η διαφάνεια και η αξιοπιστία όλων των εργαστηριακών δραστηριοτήτων.

Τεκμηρίωση

Σύμφωνα με τον WHO (World Health Organization), τα έγγραφα σε ένα εργαστηριακό περιβάλλον πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα είτε σε ηλεκτρονική είτε σε έντυπη μορφή, ενώ παράλληλα να υπάρχει μία κύρια λίστα (master list) που να προσδιορίζει την τρέχουσα έκδοση και τη διανομή όλων των εγγράφων. Οι διαδικασίες για τον έλεγχο και την ανασκόπηση όλων των εγγράφων (τόσο των εσωτερικά παραγόμενων όσο και εκείνων από εξωτερικές πηγές) πρέπει να διασφαλίζουν ότι κάθε έγγραφο διαθέτει μοναδικό αναγνωριστικό, αριθμό έκδοσης και ημερομηνία εφαρμογής. Παράλληλα, οι εγκεκριμένες διαδικασίες SOPs (Standard Operating Procedures) να είναι άμεσα προσβάσιμες στις αντίστοιχες περιοχές, είτε ηλεκτρονικά είτε σε φυσική μορφή.

Επιπλέον, τα έγγραφα πρέπει να ανασκοπούνται και επικαιροποιούνται σε τακτική βάση και όπου απαιτείται να αναθεωρούνται. Κάθε άκυρο έγγραφο οφείλει να αποσύρεται άμεσα και αντικαθίσταται από το εγκεκριμένο, αναθεωρημένο έγγραφο (ηλεκτρονικό ή έντυπο), ενώ κάθε νέα έκδοση πρέπει να περιλαμβάνει σαφή αναφορά στη προηγούμενη. Τα παλιά και άκυρα έγγραφα διατηρούνται στο αρχείο, σε ηλεκτρονική ή έντυπη μορφή, με σκοπό τη διασφάλιση της ιχνηλασιμότητας, ενώ σε περιπτώσεις εγγράφων που δεν είναι εγκεκριμένα ή είναι αντίγραφα συνίσταται η άμεση καταστροφή τους.

Σημαντική παράμετρος της τεκμηρίωσης αποτελεί και η εκπαίδευση προσωπικού, καθώς όλο το εμπλεκόμενο προσωπικό πρέπει να εκπαιδεύεται στις νέες και αναθεωρημένες SOPs. Ταυτόχρονα, όλη η τεκμηρίωση και

τα αρχεία πρέπει να διατηρούνται σύμφωνα με την νομοθεσία για χρονικό διάστημα όχι μικρότερο των πέντε (5) ετών (Gorukanti, et al. 2025)

Επιπλέον, το σύστημα τεκμηρίωσης πρέπει να καθορίζει με σαφήνεια τις ευθύνες και τις μεταξύ τους σχέσεις όλων των εργαζομένων που εμπλέκονται στη διαχείριση. Εκτέλεση, επαλήθευση, ανασκόπηση ή έγκριση εργασιών που επηρεάζουν τα εργαστηριακά αποτελέσματα. Η κατανομή των ευθυνών πρέπει να είναι σαφής, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που απαιτείται ο ορισμός συγκεκριμένων μονάδων για ορισμένα είδη φαρμάκων, ενώ είναι απαραίτητος και ο ορισμός εκπαιδευμένων αναπληρωτών για κρίσιμες θέσεις.

Επιπροσθέτως, πρέπει να διασφαλίζεται η επαρκής εποπτεία του προσωπικού από κατάλληλα καταρτισμένα άτομα, καθώς και η ύπαρξη διοίκησης που φέρει που φέρει τη συνολική ευθύνη για τις τεχνικές λειτουργίες και τη διάθεση των απαραίτητων πόρων. Ιδιαίτερη σημασία έχει και ο ορισμός υπευθύνου ατόμου (Quality Manager), ο οποίος διασφαλίζει τη συμμόρφωση με το σύστημα διαχείρισης ποιότητας (Quality Management System, QMS) και έχει άμεση πρόσβαση στο ανώτατο επίπεδο διοίκησης.

Ως εκ τούτου, το σύστημα τεκμηρίωσης οφείλει να διασφαλίζει την αποτελεσματική ροή πληροφοριών και επικοινωνίας μεταξύ του προσωπικού σε όλα τα επίπεδα, καθώς και την κατανόηση των επιμέρους δραστηριοτήτων για την επίτευξη των στόχων του εργαστηρίου. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται και στην ιχνηλασιμότητα των δειγμάτων, από την παραλαβή έως την ολοκλήρωση της ανάλυσης μέσω των κατάλληλων τεκμηρίων.

Τέλος, το εργαστήριο πρέπει να διατηρεί ενημερωμένα όλα τα έγγραφα και τις προδιαγραφές που χρησιμοποιούνται καθημερινά από τους αναλυτές του εργαστηρίου.

Συγκεκριμένα τα έγγραφα που πρέπει πάντα να είναι ανανεωμένα και διαθέσιμα είναι οι προδιαγραφές, οι διαδικασίες δειγματοληψίας που περιγράφουν τη δειγματοληψία, τη δοκιμή, τα αρχεία (συμπεριλαμβανομένων των φύλλων εργαστηριακών δοκιμών και/ή των εργαστηριακών σημειωματαρίων), την καταγραφή και την επαλήθευση, τις διαδικασίες και τα αρχεία βαθμονόμησης των οργάνων και συντήρησης του εξοπλισμού, τις εκθέσεις δοκιμών και πιστοποιητικά ανάλυσης, τα δεδομένα περιβαλλοντικής παρακολούθησης (αέρα, νερού και άλλων βοηθητικών υπηρεσιών), όπου απαιτείται, τα αρχεία επικύρωσης μεθόδων δοκιμών. Κάθε τεκμηρίωση που σχετίζεται με τον ποιοτικό έλεγχο και συνδέεται με συγκεκριμένη παρτίδα προϊόντος πρέπει να διατηρείται ως μέρος του φακέλου παρτίδας, διασφαλίζοντας την πλήρη ιχνηλασιμότητα και συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις.

Κεφάλαιο 3: Ορθές πρακτικές τεκμηρίωσης (GDP)

Για την εύρυθμη λειτουργία ενός εργαστηρίου ποιοτικού ελέγχου, η τεκμηρίωση αποτελεί σημαντικό παράγοντα καθώς με αυτή διασφαλίζεται η αξιοπιστία, η ιχνηλασιμότητα και η συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις. Σε ένα περιβάλλον όπως είναι η φαρμακευτική βιομηχανία η τεκμηρίωση εξασφαλίζει την ποιότητα και την ασφάλεια των τελικών προϊόντων.

Οι ορθές πρακτικές τεκμηρίωσης (Good Documentation Practices, GDP) αποτελούν ένα διεθνές αποδεκτό πρότυπο που καθορίζουν ένα σύνολο αρχών για την δημιουργία εγγράφων, τη συμπλήρωση τους, την

διόρθωση καταγραφών και την αρχειοθέτηση εγγράφων. Οι πρακτικές αυτές εξασφαλίζουν την διασφάλιση της ακεραιότητάς των δεδομένων (data integrity).

Σκοπός του κεφαλαίου αυτού είναι η κατανόηση των βασικών αρχών για τις ορθές πρακτικές τεκμηρίωσης καθώς και η εφαρμογή τους σε έγγραφα και εξοπλισμό, σε ένα εργαστήριο ποιοτικού ελέγχου μίας Φαρμακοβιομηχανίας (Gorukanti et al. 2025).

3.1 Ορισμός και βασικές αρχές GDP

Η σύγχρονη προσέγγιση στη διαχείριση δεδομένων και τεκμηρίωσης των φαρμακευτικών εργαστηρίων ποιοτικού ελέγχου χαρακτηρίζεται από την αυξανόμενη ενσωμάτωση ψηφιακών τεχνολογιών και την αυστηρή ευθυγράμμιση με τις απαιτήσεις ακεραιότητας δεδομένων (Data Integrity). Στο πλαίσιο αυτό, η διαχείριση της πληροφορίας δεν περιορίζεται πλέον στην απλή καταγραφή και αποθήκευση, αλλά επεκτείνεται στη διασφάλιση της αξιοπιστίας, της διαφάνειας και της κανονιστικής συμμόρφωσης καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής των δεδομένων.

Τα εργαστήρια ποιοτικού ελέγχου (QC) και οι γραμμές παραγωγής παράγουν πλέον μεγάλο όγκο ετερογενών δεδομένων, τα οποία προέρχονται από ποικίλες πηγές, όπως αναλυτικά όργανα, συστήματα αυτοματισμού, λογισμικά διαχείρισης και ανθρώπινες καταγραφές. Η πολυπλοκότητα αυτή καθιστά επιτακτική την ύπαρξη ολοκληρωμένων συστημάτων διαχείρισης εγγράφων (Document Management Systems – DMS), τα οποία διασφαλίζουν την ορθή οργάνωση, την ελεγχόμενη πρόσβαση και την ασφαλή αποθήκευση των πληροφοριών. Παράλληλα, η αυθεντικότητα, η ιχνηλασιμότητα και η αμεταβλητότητα των δεδομένων αποτελούν κρίσιμες προϋποθέσεις για την τεκμηριωμένη λήψη αποφάσεων και την ασφαλή αποδέσμευση παρτίδων φαρμακευτικών προϊόντων.

Η έννοια της ακεραιότητας δεδομένων εδράζεται στις αρχές ALCOA+, οι οποίες επεκτείνουν το βασικό πλαίσιο των Good Documentation Practices (GDP), περιλαμβάνοντας χαρακτηριστικά όπως η πληρότητα (Complete), η συνέπεια (Consistent), η διαχρονική διαθεσιμότητα (Enduring) και η προσβασιμότητα (Available). Η ενσωμάτωση αυτών των αρχών στα σύγχρονα πληροφοριακά συστήματα επιτυγχάνεται μέσω αυτοματοποιημένων μηχανισμών ελέγχου, όπως τα audit trails, η διαχείριση εκδόσεων (version control) και η ηλεκτρονική υπογραφή, τα οποία διασφαλίζουν την ακεραιότητα και την αξιοπιστία των καταγεγραμμένων δεδομένων.

Επιπλέον, η αξιοποίηση αναδυόμενων τεχνολογιών, όπως το blockchain και τα έξυπνα συμβόλαια (smart contracts), εισάγει νέα επίπεδα ασφάλειας και διαφάνειας στη διαχείριση της τεκμηρίωσης. Τα καταναμεμένα αυτά συστήματα επιτρέπουν την αμετάβλητη καταγραφή δεδομένων και ενεργειών, καθιστώντας πρακτικά αδύνατη την μη εξουσιοδοτημένη τροποποίηση πληροφοριών, ενώ παράλληλα διευκολύνουν τη διαλειτουργικότητα μεταξύ διαφορετικών συστημάτων και οργανισμών. Μέσω αυτών των τεχνολογιών, ενισχύεται η αξιοπιστία των καταγραφών και υποστηρίζεται αποτελεσματικά η συμμόρφωση με διεθνή κανονιστικά πρότυπα.

Τα σύγχρονα DMS, σε συνδυασμό με τεχνολογίες ανάλυσης δεδομένων και αυτοματοποίησης, διευρύνουν σημαντικά τη λειτουργικότητά τους, επιτρέποντας την αυτόματη επαλήθευση της ποιότητας των δεδομένων,

την άμεση ανίχνευση αποκλίσεων και την προληπτική αναγνώριση πιθανών κινδύνων μη συμμόρφωσης. Η ύπαρξη αξιόπιστων και μη αλλοιώσιμων audit trails, καθώς και η δυνατότητα πλήρους ιχνηλασιμότητας όλων των ενεργειών των χρηστών, αποτελούν κρίσιμα στοιχεία για τη συμμόρφωση με κανονιστικά πλαίσια όπως το FDA 21 CFR Part 11 και το EU GMP Annex 11, τα οποία διέπουν τη χρήση ηλεκτρονικών αρχείων και υπογραφών στη φαρμακευτική βιομηχανία.

Συνεπώς, η τεχνολογική εξέλιξη στη φαρμακευτική παραγωγή και στον ποιοτικό έλεγχο οδηγεί σε μια ουσιαστική αναβάθμιση των πρακτικών τεκμηρίωσης. Η μετάβαση από παραδοσιακά, έντυπα συστήματα σε ολοκληρωμένες ψηφιακές πλατφόρμες δεν αποτελεί απλώς τεχνολογική καινοτομία, αλλά στρατηγική αναγκαιότητα για τη διασφάλιση της ποιότητας, της συμμόρφωσης και της αξιοπιστίας των φαρμακευτικών προϊόντων. Στο πλαίσιο αυτό, τα συστήματα Data Integrity και DMS καθίστανται θεμέλιος λίθος ενός σύγχρονου, ολοκληρωμένου και ανθεκτικού συστήματος διασφάλισης ποιότητας, συμβάλλοντας καθοριστικά στην προστασία της δημόσιας υγείας (Fátima Leal et al. 2021)

3.2 Αρχές ALCOA+

Σύνδεση Αριθμών Παρτίδας με τις Αρχές ALCOA

Οι αριθμοί παρτίδας (batch numbers) αποτελούν κρίσιμο στοιχείο της ιχνηλασιμότητας στη φαρμακευτική βιομηχανία, καθώς λειτουργούν ως μοναδικοί αναγνωριστικοί κωδικοί που συνδέουν κάθε φαρμακευτικό προϊόν με το πλήρες ιστορικό του. Μέσω αυτών, καθίσταται δυνατή η αναδρομή σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής ενός προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων της προμήθειας πρώτων υλών, της παραγωγής, των ενδιάμεσων ελέγχων, της συσκευασίας, της αποθήκευσης και της διανομής. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του EudraLex (EudraBook), ως παρτίδα ορίζεται το σύνολο των μονάδων που έχουν παραχθεί από την ίδια ποσότητα αρχικών υλικών και έχουν υποβληθεί στις ίδιες διεργασίες υπό ελεγχόμενες συνθήκες.

Παρά τη θεμελιώδη σημασία τους, οι αριθμοί παρτίδας δεν ακολουθούν ένα πλήρως εναρμονισμένο διεθνές πρότυπο, γεγονός που μπορεί να δημιουργήσει προκλήσεις σε περιπτώσεις διακρατικών ελέγχων, επιθεωρήσεων ή διαδικασιών ανάκλησης προϊόντων. Η έλλειψη αυτή καθιστά ακόμη πιο επιτακτική την ανάγκη για αυστηρή εφαρμογή των αρχών ακεραιότητας δεδομένων (Data Integrity), όπως αυτές αποτυπώνονται στο πλαίσιο ALCOA και των επεκτάσεών του (ALCOA+).

Οι αρχές ALCOA (Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate) αποτελούν τον βασικό πυρήνα της ορθής τεκμηρίωσης και διασφαλίζουν ότι όλα τα δεδομένα που σχετίζονται με μια παρτίδα είναι αξιόπιστα, επαληθεύσιμα και κανονιστικά αποδεκτά. Η σύνδεση των αριθμών παρτίδας με τις αρχές αυτές δεν είναι απλώς θεωρητική, αλλά πρακτική και άμεσα εφαρμόσιμη σε κάθε στάδιο της εργαστηριακής και παραγωγικής διαδικασίας.

Η αρχή **Attributable (Αποδιδόμενα)** διασφαλίζει ότι κάθε καταχώρηση που σχετίζεται με έναν αριθμό παρτίδας μπορεί να συνδεθεί με συγκεκριμένο άτομο και χρονική στιγμή. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω υπογραφών, ηλεκτρονικών ταυτοποιήσεων και audit trails, ενισχύοντας τη λογοδοσία και τη διαφάνεια. Για

παράδειγμα, κάθε καταγραφή σε εργαστηριακό ημερολόγιο ή ηλεκτρονικό σύστημα που αφορά συγκεκριμένη παρτίδα πρέπει να φέρει σαφή αναγνώριση του χρήστη που την πραγματοποίησε.

Η αρχή **Legible (Ευανάγνωστα)** διασφαλίζει ότι όλα τα δεδομένα που σχετίζονται με παρτίδες είναι σαφή, κατανοητά και αναγνώσιμα καθ' όλη τη διάρκεια ζωής τους. Η απαίτηση αυτή αφορά τόσο έντυπα όσο και ηλεκτρονικά αρχεία, καθώς και τα μεταδεδομένα που τα συνοδεύουν. Η χρήση τυποποιημένων όρων, σαφών μορφοποιήσεων και ελεγχόμενων προτύπων εγγράφων είναι απαραίτητη για την αποφυγή παρερμηνειών.

Η αρχή **Contemporaneous (Σύγχρονα καταγεγραμμένα)** επιβάλλει την καταγραφή των δεδομένων τη χρονική στιγμή που πραγματοποιείται η δραστηριότητα. Στο πλαίσιο των αριθμών παρτίδας, αυτό σημαίνει ότι κάθε ενέργεια (π.χ. δειγματοληψία, ανάλυση, απόκλιση) πρέπει να καταγράφεται άμεσα και όχι εκ των υστέρων, ώστε να διασφαλίζεται η ακρίβεια και η αξιοπιστία των πληροφοριών.

Η αρχή **Original (Πρωτότυπα)** αφορά τη διατήρηση των πρωτογενών δεδομένων που σχετίζονται με μια παρτίδα, είτε αυτά είναι χειρόγραφα είτε ηλεκτρονικά. Τα δεδομένα πρέπει να διατηρούνται στην αρχική τους μορφή ή ως επικυρωμένα «πιστά αντίγραφα» (true copies), χωρίς απώλεια πληροφορίας. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε περιπτώσεις ελέγχων ή διερεύνησης αποκλίσεων.

Η αρχή **Accurate (Ακριβή)** απαιτεί τα δεδομένα να αποτυπώνουν με πιστότητα τα πραγματικά γεγονότα και μετρήσεις. Στο πλαίσιο των παρτίδων, αυτό σημαίνει ότι όλες οι τιμές, τα αποτελέσματα και οι παρατηρήσεις πρέπει να είναι ακριβείς, χωρίς αλλοιώσεις ή σφάλματα, και να υποστηρίζονται από κατάλληλα βαθμονομημένο εξοπλισμό και επικυρωμένες μεθόδους.

Πέραν των βασικών αρχών, το πλαίσιο ALCOA+ ενισχύει περαιτέρω την έννοια της ακεραιότητας δεδομένων. Η απαίτηση για **Complete (Πλήρη)** δεδομένα διασφαλίζει ότι όλες οι σχετικές πληροφορίες μιας παρτίδας είναι διαθέσιμες, συμπεριλαμβανομένων επαναλήψεων, αποκλίσεων και διορθώσεων. Η **Consistent (Συνεπής)** καταγραφή εξασφαλίζει ότι τα δεδομένα διατηρούν χρονική και λογική συνέχεια, χωρίς ασυνέπειες μεταξύ διαφορετικών συστημάτων ή εγγράφων. Η **Enduring (Διατηρήσιμη)** φύση των δεδομένων αφορά τη μακροχρόνια διατήρησή τους σε κατάλληλα μέσα, ενώ η **Available (Διαθέσιμη)** ιδιότητα διασφαλίζει την άμεση πρόσβαση σε αυτά κατά τη διάρκεια επιθεωρήσεων ή ελέγχων.

Η ορθή διαχείριση των αριθμών παρτίδας, σε συνδυασμό με την πλήρη εφαρμογή των αρχών ALCOA+, αποτελεί βασική προϋπόθεση για τη διασφάλιση της ποιότητας και της κανονιστικής συμμόρφωσης. Μέσω αυτής, ενισχύεται η ιχνηλασιμότητα, διευκολύνεται η διερεύνηση αποκλίσεων και καθίσταται δυνατή η άμεση και αποτελεσματική διαχείριση πιθανών ανακλήσεων. Επιπλέον, η ύπαρξη αξιόπιστων και αδιάβλητων δεδομένων συμβάλλει ουσιαστικά στην προστασία της δημόσιας υγείας και στην ενίσχυση της εμπιστοσύνης προς τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Συνοψίζοντας, οι αριθμοί παρτίδας δεν αποτελούν απλώς έναν λειτουργικό κωδικό ταυτοποίησης, αλλά ένα ολοκληρωμένο σύστημα διασύνδεσης δεδομένων, το οποίο, όταν υποστηρίζεται από τις αρχές ALCOA+, μετατρέπεται σε βασικό εργαλείο διασφάλισης ποιότητας και ακεραιότητας δεδομένων στη φαρμακευτική βιομηχανία (Gorukanti et al. 2025).

A = Attributable (Αποδιδόμενα / Ιχνηλάσιμα)	Ποιος δημιούργησε τα δεδομένα και πότε; Ιχνηλασιμότητα της προέλευσης των δεδομένων.
---	--

L = Legible (Ευανάγνωστα)	Κατά πόσο τα παραγόμενα δεδομένα είναι αναγνώσιμα και κατανοητά;
C = Contemporaneous (Σύγχρονα)	Καταγραφή των δεδομένων σε πραγματικό χρόνο, τη στιγμή που παράγονται.
O = Original (Πρωτότυπα)	Αληθή δεδομένα / πρωτογενή δεδομένα όπως συλλέχθηκαν αρχικά
A = Accurate (Ακριβή)	Τι συνέβη ακριβώς; Μη επεξεργασμένη ή αλλοιωμένη έκδοση των δεδομένων.
C = Complete (Πλήρη)	Όλα τα δεδομένα που σχετίζονται με τη δραστηριότητα, συμπεριλαμβανομένων τυχόν διπλότυπων ή νέων αναλύσεων που πραγματοποιήθηκαν στο δείγμα
C = Consistent (Συνεπής)	Αμετάβλητα καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής των δεδομένων, διασφαλίζοντας την αξιοπιστία τους.
E = Enduring (Διατηρήσιμα)	Μακροχρόνια διατηρήσιμα και ανθεκτικά στον χρόνο.
A = Available (Διαθέσιμα / Προσβάσιμα)	Πρέπει να είναι προσβάσιμα όποτε απαιτείται και να ανακτώνται εύκολα.

Πίνακας 1 Αρχές Σωστής Τεκμηρίωσης

3.3 Διαχείριση ηλεκτρονικών αρχείων – Data Integrity

Διαστάσεις Ποιότητας Δεδομένων και Σημασία τους για την Ακεραιότητα

Η φαρμακευτική βιομηχανία δραστηριοποιείται σε ένα ιδιαίτερα αυστηρό και πολυδιάστατο κανονιστικό περιβάλλον, το οποίο επιβάλλει την εφαρμογή αξιόπιστων και τεκμηριωμένων διαδικασιών διαχείρισης δεδομένων και εγγράφων. Η συμμόρφωση με διεθνή πρότυπα και κανονισμούς δεν αποτελεί μόνο νομική υποχρέωση, αλλά και βασική προϋπόθεση για τη διασφάλιση της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων και της ασφάλειας των ασθενών. Στο πλαίσιο αυτό, η αποτελεσματική διαχείριση των δεδομένων αποκτά στρατηγική σημασία, καθώς οι φαρμακευτικές εταιρείες καλούνται να επεξεργαστούν και να αξιοποιήσουν έναν διαρκώς αυξανόμενο όγκο πληροφοριών που προέρχονται από δραστηριότητες έρευνας και ανάπτυξης, παραγωγής, ποιοτικού ελέγχου, κλινικών δοκιμών και φαρμακοεπαγρύπνησης.

Η έγκαιρη, ακριβής και αξιόπιστη διαθεσιμότητα των δεδομένων αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για τη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων σε όλα τα επίπεδα λειτουργίας ενός οργανισμού. Η ποιότητα των δεδομένων επηρεάζει άμεσα την αξιοπιστία των αναλύσεων, την εγκυρότητα των συμπερασμάτων και, τελικά, την αποδοτικότητα των διαδικασιών παραγωγής και ελέγχου. Αντίθετα, η ύπαρξη ελλειπών, ανακριβών ή

ασυνεπών δεδομένων μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένες αποφάσεις, αυξημένο λειτουργικό κόστος, καθυστερήσεις στην αποδέσμευση παρτίδων και, σε ακραίες περιπτώσεις, σε κινδύνους για τη δημόσια υγεία.

Η διαχείριση των δεδομένων στη φαρμακευτική βιομηχανία παρουσιάζει σημαντικές προκλήσεις, λόγω της πολυπλοκότητας των διεργασιών, της ποικιλομορφίας των πηγών δεδομένων και της ανάγκης διασφάλισης πλήρους ιχνηλασιμότητας. Η ηλεκτρονική πληροφορία περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα δεδομένων, όπως αρχεία παρτίδων, αποτελέσματα εργαστηριακών αναλύσεων, αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών, παράπονα πελατών και δεδομένα κλινικών μελετών. Η απώλεια, αλλοίωση ή μη εξουσιοδοτημένη τροποποίηση αυτών των δεδομένων μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες τόσο για τη συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις όσο και για τη φήμη και τη βιωσιμότητα του οργανισμού.

Στο πλαίσιο αυτό, τα συστήματα διαχείρισης εγγράφων (Document Management Systems – DMS) διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο, καθώς επιτρέπουν την οργάνωση, τον έλεγχο και την ασφαλή αποθήκευση των δεδομένων. Τα σύγχρονα DMS δεν περιορίζονται στην απλή ψηφιοποίηση εγγράφων, αλλά ενσωματώνουν προηγμένες λειτουργίες, όπως έλεγχο εκδόσεων (version control), διαχείριση πρόσβασης, αυτοματοποιημένες ροές εργασίας (workflows) και καταγραφή audit trails, συμβάλλοντας ουσιαστικά στη διασφάλιση της ακεραιότητας και της ιχνηλασιμότητας των δεδομένων.

Η έννοια της ποιότητας δεδομένων συνδέεται άμεσα με την ακεραιότητα δεδομένων (Data Integrity) και αποτυπώνεται μέσα από ένα σύνολο διαστάσεων που καθορίζουν τον βαθμό αξιοπιστίας και καταλληλότητας των δεδομένων για χρήση. Οι βασικές διαστάσεις περιλαμβάνουν την ακρίβεια (accuracy), την πληρότητα (completeness), τη συνέπεια (consistency), την επικαιρότητα (timeliness) και την εγκυρότητα (validity). Η ακρίβεια αναφέρεται στον βαθμό στον οποίο τα δεδομένα αντανακλούν την πραγματικότητα, ενώ η πληρότητα διασφαλίζει ότι δεν υπάρχουν ελλείψεις σε κρίσιμες πληροφορίες. Η συνέπεια αφορά τη συμφωνία των δεδομένων μεταξύ διαφορετικών πηγών και συστημάτων, ενώ η επικαιρότητα σχετίζεται με τη διαθεσιμότητα των δεδομένων στον κατάλληλο χρόνο. Τέλος, η εγκυρότητα διασφαλίζει ότι τα δεδομένα συμμορφώνονται με προκαθορισμένα πρότυπα και κανόνες (Raviteja, Gupta, 2013).

Οι διαστάσεις αυτές ευθυγραμμίζονται άμεσα με τις αρχές ALCOA και ALCOA+, οι οποίες αποτελούν θεμέλιο λίθο της ορθής τεκμηρίωσης στη φαρμακευτική βιομηχανία. Συγκεκριμένα, η ακρίβεια συνδέεται με την αρχή Accurate, η πληρότητα με την Complete, η συνέπεια με την Consistent, ενώ η επικαιρότητα αντανακλά την αρχή Contemporaneous. Με τον τρόπο αυτό, η ποιότητα των δεδομένων και η ακεραιότητά τους αποτελούν αλληλένδετες έννοιες, οι οποίες υποστηρίζουν τη συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις και τη διασφάλιση της ποιότητας.

Παρά ταύτα, η διεθνής βιβλιογραφία αναδεικνύει ότι τα δεδομένα που παράγονται σε φαρμακευτικά περιβάλλοντα συχνά παρουσιάζουν προβλήματα, όπως ελλείψεις καταγραφές, ασυνέπειες μεταξύ διαφορετικών συστημάτων και χρήση παρωχημένων ή μη επικαιροποιημένων πληροφοριών. Η πολυπλοκότητα αυτή εντείνεται από το γεγονός ότι τα δεδομένα προέρχονται από πολλαπλές και ετερογενείς πηγές, όπως αναλυτικά όργανα, αισθητήρες, αυτοματοποιημένα συστήματα παραγωγής και διαφορετικές

γεωγραφικές εγκαταστάσεις. Επιπλέον, η χρονική μεταβλητότητα των διεργασιών καθιστά απαραίτητη τη συνεχή παρακολούθηση και ανάλυση των δεδομένων, ώστε να διασφαλίζεται η αναπαραγωγιμότητα και η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

Για την αντιμετώπιση των προκλήσεων αυτών, εφαρμόζονται εργαλεία στατιστικού ελέγχου διεργασιών (Statistical Process Control – SPC), όπως τα διαγράμματα Shewhart, οι πίνακες Levey–Jennings και οι κανόνες Westgard, τα οποία επιτρέπουν την παρακολούθηση της σταθερότητας των διεργασιών και την έγκαιρη ανίχνευση αποκλίσεων. Η ενσωμάτωση αυτών των εργαλείων σε ηλεκτρονικά συστήματα καταγραφής δεδομένων ενισχύει περαιτέρω την αξιοπιστία των δεδομένων και υποστηρίζει την έγκαιρη λήψη διορθωτικών ενεργειών.

Η σημασία της ακεραιότητας δεδομένων αποτυπώνεται σαφώς και στο κανονιστικό πλαίσιο, όπως στον κανονισμό FDA 21 CFR Part 11 και στο EU GMP Annex 11, οι οποίοι καθορίζουν τις απαιτήσεις για τη διαχείριση ηλεκτρονικών αρχείων και υπογραφών. Τα συστήματα που χρησιμοποιούνται στη φαρμακευτική βιομηχανία οφείλουν να ενσωματώνουν μηχανισμούς όπως audit trails, έλεγχο πρόσβασης, επικύρωση συστημάτων (system validation) και διασφάλιση της αυθεντικότητας των ηλεκτρονικών υπογραφών. Οι απαιτήσεις αυτές αποσκοπούν στη διασφάλιση ότι τα δεδομένα είναι αξιόπιστα, ιχνηλάσιμα και προστατευμένα από μη εξουσιοδοτημένες παρεμβάσεις.

Συνοψίζοντας, οι διαστάσεις της ποιότητας δεδομένων αποτελούν βασικό παράγοντα για την επίτευξη και διατήρηση της ακεραιότητας των δεδομένων στη φαρμακευτική βιομηχανία. Η ολιστική προσέγγιση που συνδυάζει τεχνολογικές λύσεις, κανονιστική συμμόρφωση, εφαρμογή ορθών πρακτικών τεκμηρίωσης και ανάπτυξη ισχυρής κουλτούρας ποιότητας συμβάλλει καθοριστικά στη διασφάλιση αξιόπιστων δεδομένων καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής τους. Με τον τρόπο αυτό, ενισχύεται η αποτελεσματικότητα των διαδικασιών, διασφαλίζεται η ποιότητα των προϊόντων και προστατεύεται η δημόσια υγεία (Gorukanti *et al.* 2025).

Συστήματα Διαχείρισης Πληροφοριών Εργαστηρίου (LIMS)

Τα Συστήματα Διαχείρισης Πληροφοριών Εργαστηρίου (Laboratory Information Management Systems – LIMS) αποτελούν εξειδικευμένα πληροφοριακά συστήματα που έχουν σχεδιαστεί για την οργάνωση, διαχείριση, παρακολούθηση και αξιοποίηση των δεδομένων που παράγονται στο εργαστηριακό περιβάλλον. Η ανάπτυξη και η ευρεία υιοθέτησή τους συνδέονται άμεσα με την αυξανόμενη ανάγκη για αυτοματοποίηση, τυποποίηση και διασφάλιση της αξιοπιστίας των εργαστηριακών διαδικασιών, ιδιαίτερα σε τομείς υψηλής κανονιστικής εποπτείας, όπως η φαρμακευτική βιομηχανία.

Στον πυρήνα της λειτουργίας τους, τα LIMS επιτρέπουν τη συγκεντρωτική διαχείριση πληροφοριών που σχετίζονται με δείγματα, αναλύσεις, αποτελέσματα, προδιαγραφές, εξοπλισμό, χρήστες και ροές εργασίας. Με τον τρόπο αυτό, συμβάλλουν ουσιαστικά στη βελτίωση της αποδοτικότητας, στη μείωση των ανθρώπινων σφαλμάτων και στην ενίσχυση της ιχνηλασιμότητας των εργαστηριακών δεδομένων. Οι βασικές λειτουργίες

ενός LIMS περιλαμβάνουν τη διαχείριση ροών εργασίας (workflow management), την παρακολούθηση της πορείας των δειγμάτων, την ιχνηλάτηση δεδομένων, τις διεπαφές ανταλλαγής πληροφοριών με άλλα συστήματα, τη διαχείριση δεδομένων αναλύσεων (assay data management), την εξόρυξη και ανάλυση δεδομένων, καθώς και τη διασύνδεση με ηλεκτρονικά εργαστηριακά ημερολόγια (Electronic Laboratory Notebook – ELN) και άλλα ψηφιακά περιβάλλοντα εργαστηριακής τεκμηρίωσης.

Παρότι τα LIMS είναι εμπορικά διαθέσιμα εδώ και αρκετές δεκαετίες, η τεχνολογική τους εξέλιξη υπήρξε ιδιαίτερα σημαντική, καθώς τα σύγχρονα εργαστήρια απαιτούν πλέον πολύ περισσότερα από μια απλή βάση δεδομένων καταγραφής αποτελεσμάτων. Σήμερα, τα συστήματα αυτά καλούνται να ανταποκριθούν σε σύνθετες επιχειρησιακές ανάγκες, όπως η ολοκληρωμένη διαχείριση μεγάλου όγκου δεδομένων, η ενοποίηση πληροφοριών από πολλαπλές πηγές, η υποστήριξη κανονιστικής συμμόρφωσης και η διασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής τους.

Στο περιβάλλον της φαρμακευτικής βιομηχανίας, τα LIMS αποκτούν ιδιαίτερη σημασία, καθώς λειτουργούν ως κομβικά συστήματα για τη διασφάλιση της ποιότητας, της ιχνηλασιμότητας και της κανονιστικής συμμόρφωσης. Η χρήση τους συνδέεται άμεσα με τις απαιτήσεις των αρχών Good Laboratory Practice (GLP), Good Manufacturing Practice (GMP), καθώς και με τα πρότυπα ακεραιότητας δεδομένων που αποτυπώνονται στις αρχές ALCOA και ALCOA+. Μέσω των μηχανισμών ελέγχου πρόσβασης, των audit trails, της διαχείρισης χρηστών και της καταγραφής όλων των ενεργειών που πραγματοποιούνται στο σύστημα, τα LIMS συμβάλλουν στην εξασφάλιση ότι τα εργαστηριακά δεδομένα είναι αποδιδόμενα, ακριβή, πλήρη, συνεπή και διαθέσιμα για έλεγχο ή επιθεώρηση.

Τα δεδομένα που διαχειρίζεται ένα LIMS σχετίζονται κυρίως με τα δείγματα του εργαστηρίου, όπως η ταυτότητα, η προέλευση, η ημερομηνία παραλαβής, οι απαιτούμενες δοκιμές, τα αποτελέσματα των αναλύσεων και η τελική τους αξιολόγηση. Ωστόσο, το είδος, η λεπτομέρεια και η έκταση των πληροφοριών που αποθηκεύονται εντός του συστήματος διαφέρουν σημαντικά μεταξύ οργανισμών, ανάλογα με τη φύση του εργαστηρίου, τις επιχειρησιακές ανάγκες και τις κανονιστικές απαιτήσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα εργαστήρια χρησιμοποιούν το LIMS κυρίως για την καταχώρηση και αποθήκευση των τελικών αποτελεσμάτων. Σε πιο εξελιγμένα περιβάλλοντα, όμως, το LIMS διασυνδέεται άμεσα με τα εργαστηριακά όργανα, επιτρέποντας την αυτόματη και ηλεκτρονική μεταφορά δεδομένων από τα αναλυτικά συστήματα στο πληροφοριακό περιβάλλον του εργαστηρίου, μειώνοντας δραστικά την ανάγκη χειροκίνητης εισαγωγής και, κατά συνέπεια, τον κίνδυνο μεταγραφικών σφαλμάτων (Fatima et al. 2021).

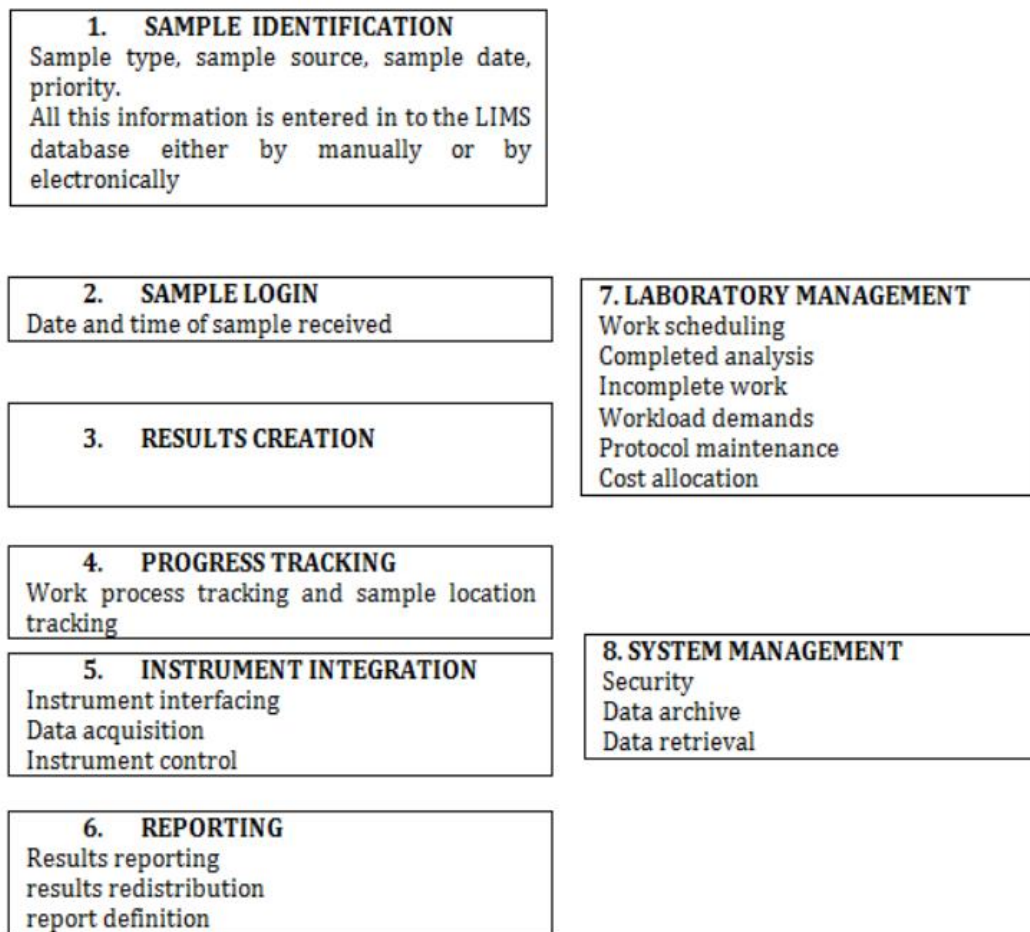
Η διασύνδεση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική για τα εργαστήρια ποιοτικού ελέγχου (QC), όπου η ταχύτητα, η ακρίβεια και η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων επηρεάζουν άμεσα κρίσιμες αποφάσεις, όπως η αποδέσμευση ή η απόρριψη μιας παρτίδας. Ένα εργαστήριο QC σε μονάδα παραγωγής απαιτεί συνήθως τη δυνατότητα ενσωμάτωσης προδιαγραφών και αποδεκτών ορίων στο LIMS, έτσι ώστε τα αποτελέσματα των δοκιμών να αξιολογούνται άμεσα σε σχέση με προκαθορισμένα κριτήρια αποδοχής. Με τον τρόπο αυτό, το σύστημα δεν λειτουργεί μόνο ως αποθετήριο δεδομένων, αλλά και ως εργαλείο ελέγχου συμμόρφωσης, υποστηρίζοντας τη λήψη τεκμηριωμένων και ταχέων αποφάσεων.

Αντίστοιχα, σε ένα εργαστήριο Έρευνας και Ανάπτυξης (R&D), οι απαιτήσεις από ένα LIMS είναι συχνά πιο σύνθετες και εστιάζουν περισσότερο στην ευελιξία, στην επεξεργασία μεγάλου όγκου πειραματικών δεδομένων και στη διαχείριση εξειδικευμένων ερευνητικών πρωτοκόλλων. Για παράδειγμα, σε φαρμακευτικό περιβάλλον R&D, το σύστημα μπορεί να χρειάζεται να υποστηρίζει δεδομένα μελετών σταθερότητας, φαρμακοκινητικών δοκιμών, δοκιμών ανάπτυξης μεθόδων, επικύρωσης αναλυτικών μεθόδων και άλλων ερευνητικών δραστηριοτήτων που απαιτούν μεγαλύτερη πολυπλοκότητα στη δομή και στην ανάλυση των δεδομένων. Συνεπώς, η παραμετροποίηση ενός LIMS διαφέρει σημαντικά ανάλογα με τον λειτουργικό ρόλο του εργαστηρίου και τους στόχους που αυτό εξυπηρετεί.

Επιπλέον, η αξία των LIMS δεν περιορίζεται μόνο στη διαχείριση δειγμάτων και αναλυτικών δεδομένων, αλλά επεκτείνεται και στη συνολική βελτιστοποίηση της εργαστηριακής λειτουργίας. Μέσω της αυτοματοποίησης επαναλαμβανόμενων διαδικασιών, της παρακολούθησης χρόνων εκτέλεσης, της ορθολογικής κατανομής πόρων και της υποστήριξης αναφορών και δεικτών απόδοσης, τα συστήματα αυτά ενισχύουν την επιχειρησιακή αποτελεσματικότητα και επιτρέπουν τη συνεχή βελτίωση των διαδικασιών. Ταυτόχρονα, η δυνατότητα εξαγωγής και ανάλυσης ιστορικών δεδομένων καθιστά δυνατή την αναγνώριση τάσεων, την αξιολόγηση της σταθερότητας των αναλυτικών διεργασιών και την υποστήριξη ενεργειών προληπτικής ποιότητας.

Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δοθεί και στη συμβολή των LIMS στη διασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων. Σε ένα σύγχρονο φαρμακευτικό εργαστήριο, το LIMS πρέπει να υποστηρίζει ελεγχόμενη πρόσβαση βάσει ρόλων, ηλεκτρονικές υπογραφές, καταγραφή όλων των μεταβολών, διατήρηση ιστορικού αναθεωρήσεων και ασφαλή δημιουργία αντιγράφων ασφαλείας. Τα χαρακτηριστικά αυτά δεν αποτελούν απλώς τεχνικές επιλογές, αλλά βασικές απαιτήσεις για τη συμμόρφωση με κανονιστικά πλαίσια, όπως το FDA 21 CFR Part 11 και το EU GMP Annex 11, τα οποία διέπουν τη χρήση ηλεκτρονικών αρχείων και υπογραφών στη φαρμακευτική βιομηχανία (Smith 2018).

Συνολικά, τα Συστήματα Διαχείρισης Πληροφοριών Εργαστηρίου αποτελούν θεμελιώδες εργαλείο για τον ψηφιακό μετασχηματισμό των σύγχρονων φαρμακευτικών εργαστηρίων. Η συμβολή τους στην αυτοματοποίηση, στην τυποποίηση, στην ιχνηλασιμότητα και στη συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις τα καθιστά αναπόσπαστο μέρος ενός ολοκληρωμένου συστήματος ποιότητας. Ειδικά στα εργαστήρια ποιοτικού ελέγχου της φαρμακευτικής βιομηχανίας, τα LIMS δεν λειτουργούν απλώς ως εργαλεία διαχείρισης πληροφοριών, αλλά ως κρίσιμος μηχανισμός υποστήριξης της αξιοπιστίας των αναλύσεων, της ακεραιότητας των δεδομένων και της ασφαλούς κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων.



Εικόνα 2: λειτουργικό μοντέλο του LIMS

Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα των LIMS

Η υιοθέτηση Συστημάτων Διαχείρισης Πληροφοριών Εργαστηρίου (LIMS) στη φαρμακευτική βιομηχανία έχει επιφέρει σημαντικές βελτιώσεις στη λειτουργία των εργαστηρίων, ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά τη διαχείριση δεδομένων, την τυποποίηση διαδικασιών και τη συμμόρφωση με κανονιστικές απαιτήσεις. Ωστόσο, παρά τα σημαντικά οφέλη που προσφέρουν, τα συστήματα αυτά συνοδεύονται και από ορισμένες προκλήσεις, οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή και την εφαρμογή τους.

Πλεονεκτήματα των LIMS

Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα των LIMS είναι η βελτίωση της εργονομίας και της καθημερινής λειτουργικότητας για το εργαστηριακό προσωπικό. Μέσω της αυτοματοποίησης διαδικασιών, της μείωσης της χειροκίνητης καταχώρησης δεδομένων και της παροχής δομημένων διεπαφών χρήστη, τα συστήματα αυτά διευκολύνουν σημαντικά την εκτέλεση των εργασιών, μειώνοντας παράλληλα την πιθανότητα ανθρώπινων σφαλμάτων.

Παράλληλα, τα LIMS συμβάλλουν στη μείωση της ασάφειας και στην ενίσχυση της συνέπειας των εργαστηριακών πρακτικών. Η ενσωμάτωση τυποποιημένων διαδικασιών (Standard Operating Procedures – SOPs) και προκαθορισμένων ροών εργασίας διασφαλίζει ότι όλες οι δραστηριότητες εκτελούνται με ομοιόμορφο τρόπο, σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες και κανονισμούς. Επιπλέον, η δυνατότητα πλήρους τεκμηρίωσης κάθε ενέργειας ενισχύει τη διαφάνεια και την ιχνηλασιμότητα.

Η αύξηση της παραγωγικότητας αποτελεί επίσης ένα βασικό πλεονέκτημα, ιδιαίτερα όταν το σύστημα έχει ενσωματωθεί αποτελεσματικά στις καθημερινές εργαστηριακές λειτουργίες. Η αυτοματοποίηση επαναλαμβανόμενων διαδικασιών, η ταχύτερη διαχείριση δειγμάτων και η άμεση πρόσβαση σε δεδομένα επιτρέπουν στο προσωπικό να επικεντρώνεται σε πιο κρίσιμες δραστηριότητες, βελτιώνοντας συνολικά την αποδοτικότητα του εργαστηρίου.

Επιπλέον, η συγκεντρωτική αποθήκευση όλων των πληροφοριών σε μία κεντρική βάση δεδομένων διευκολύνει σημαντικά την ανάκτηση, την ανάλυση και τη διαχείριση των δεδομένων. Η ύπαρξη ενός ενιαίου πληροφοριακού περιβάλλοντος μειώνει τον κατακερματισμό της πληροφορίας και ενισχύει τη συνοχή των δεδομένων μεταξύ διαφορετικών τμημάτων ή λειτουργιών του οργανισμού.

Ένα ακόμη σημαντικό πλεονέκτημα των LIMS είναι η δυνατότητα ελέγχου των δεδομένων σε πραγματικό χρόνο. Μέσω της ενσωμάτωσης προδιαγραφών ποιοτικού ελέγχου (QC specifications) και αυτοματοποιημένων μηχανισμών αξιολόγησης, τα αποτελέσματα των αναλύσεων μπορούν να συγκρίνονται άμεσα με τα αποδεκτά όρια, επιτρέποντας την έγκαιρη ανίχνευση αποκλίσεων και τη λήψη διορθωτικών ενεργειών. Η λειτουργία αυτή είναι ιδιαίτερα κρίσιμη για τα εργαστήρια ποιοτικού ελέγχου, όπου η ταχύτητα και η ακρίβεια των αποφάσεων επηρεάζουν άμεσα τη διαδικασία αποδέσμευσης των παρτίδων.

Μειονεκτήματα των LIMS

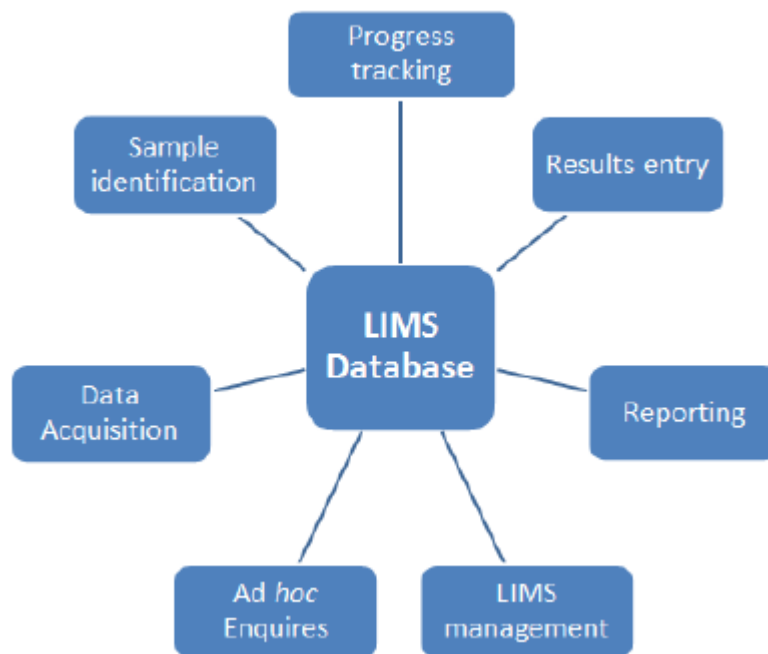
Παρά τα σημαντικά πλεονεκτήματα, η εφαρμογή ενός LIMS συνοδεύεται και από ορισμένες προκλήσεις. Ένα από τα βασικότερα μειονεκτήματα είναι η ανάγκη για εκτενή και τεκμηριωμένη επικύρωση (validation) του συστήματος. Στο αυστηρά ρυθμιζόμενο περιβάλλον της φαρμακευτικής βιομηχανίας, κάθε πληροφοριακό σύστημα που επηρεάζει την ποιότητα των δεδομένων πρέπει να αποδεικνύεται ότι λειτουργεί σύμφωνα με προκαθορισμένες προδιαγραφές. Η διαδικασία αυτή είναι χρονοβόρα, απαιτεί εξειδικευμένη γνώση και συνεπάγεται σημαντικό διοικητικό και τεχνικό φόρτο.

Ένα επιπλέον μειονέκτημα αφορά τους περιορισμούς στη διαλειτουργικότητα μεταξύ διαφορετικών συστημάτων. Παρόλο που τα σύγχρονα LIMS υποστηρίζουν διασυνδέσεις με εργαστηριακά όργανα και άλλα πληροφοριακά συστήματα, ενδέχεται να υπάρχουν δυσκολίες στην πλήρη ενοποίηση με επιτόπια (field) ή παλαιότερα συστήματα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αποσπασματική διαχείριση δεδομένων ή στην ανάγκη για πρόσθετες προσαρμογές.

Τέλος, το κόστος απόκτησης, εγκατάστασης και συντήρησης ενός LIMS αποτελεί σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την απόφαση υιοθέτησής του. Το κόστος αυτό δεν περιορίζεται μόνο στην αγορά του λογισμικού, αλλά περιλαμβάνει επίσης την παραμετροποίηση, την εκπαίδευση του προσωπικού, την τεχνική υποστήριξη, την επικύρωση και τη συνεχή αναβάθμιση του συστήματος. Για μικρότερους οργανισμούς ή εργαστήρια με περιορισμένους πόρους, το οικονομικό αυτό βάρος μπορεί να αποτελέσει σημαντικό εμπόδιο.

Συνολική Αξιολόγηση

Συνολικά, τα LIMS αποτελούν ένα ισχυρό εργαλείο για τη βελτίωση της λειτουργίας και της ποιότητας των εργαστηριακών διαδικασιών, ιδιαίτερα στον φαρμακευτικό τομέα. Παρά τις προκλήσεις που σχετίζονται με την εφαρμογή και τη συντήρησή τους, τα οφέλη που προσφέρουν σε επίπεδο ακεραιότητας δεδομένων, ιχνηλασιμότητας, συμμόρφωσης και επιχειρησιακής αποδοτικότητας καθιστούν την υιοθέτησή τους στρατηγικής σημασίας για τα σύγχρονα εργαστήρια ποιοτικού ελέγχου (Raviteja, Gupta 2013).



Εικόνα 3: Βάση δεδομένων LIMS

Έννοια του SharePoint

Το SharePoint αποτελεί μία διαδικτυακή πλατφόρμα διαχείρισης περιεχομένου και συνεργασίας που αναπτύχθηκε από τη Microsoft το 2001 και έκτοτε έχει εξελιχθεί σε ένα από τα πλέον διαδεδομένα εργαλεία επιχειρησιακής διαχείρισης πληροφοριών. Η πλατφόρμα αυτή ενσωματώνει ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών, οι οποίες περιλαμβάνουν τη διαχείριση εγγράφων και αρχείων, τη δημιουργία εταιρικών intranet portals, τη δυνατότητα αναζήτησης σε επίπεδο οργανισμού (enterprise search), καθώς και εργαλεία επιχειρηματικής ευφυΐας (business intelligence).

Η σημασία του SharePoint ενισχύεται περαιτέρω από τις προηγμένες δυνατότητες που προσφέρει, όπως η ενοποίηση ετερογενών πληροφοριακών συστημάτων, η διασύνδεση επιχειρησιακών διεργασιών και η αυτοματοποίηση ροών εργασίας (workflow automation). Μέσω αυτών των λειτουργιών, το SharePoint

συμβάλλει στη βελτιστοποίηση της συνεργασίας μεταξύ διαφορετικών τμημάτων ενός οργανισμού, στην τυποποίηση διαδικασιών και στη μείωση των καθυστερήσεων που σχετίζονται με τη διαχείριση εγγράφων.

Η ευρεία αποδοχή της πλατφόρμας αποτυπώνεται και στη χρήση της από μεγάλο ποσοστό πολυεθνικών οργανισμών, καθώς εκτιμάται ότι περίπου το 78% των εταιρειών της λίστας Fortune 500 αξιοποιούν το SharePoint για τη διαχείριση πληροφοριών και τη συνεργασία μεταξύ ομάδων. Στον φαρμακευτικό κλάδο, όπου η τεκμηρίωση και η διαχείριση περιεχομένου αποτελούν κρίσιμους παράγοντες για τη συμμόρφωση με κανονιστικά πρότυπα, το SharePoint χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο ως εργαλείο υποστήριξης των συστημάτων ποιότητας και των διαδικασιών ελέγχου.

Μέσω του SharePoint, είναι δυνατή η δημιουργία οργανωμένων βιβλιοθηκών εγγράφων (document libraries), στις οποίες αποθηκεύονται, κατηγοριοποιούνται και διαμοιράζονται διαφορετικοί τύποι αρχείων, όπως πρότυπες λειτουργικές διαδικασίες (SOPs), αναφορές, έντυπα καταγραφής και τεχνικά έγγραφα. Η πρόσβαση στα δεδομένα ελέγχεται μέσω εξατομικευμένων δικαιωμάτων χρήστη, διασφαλίζοντας ότι μόνο εξουσιοδοτημένο προσωπικό μπορεί να προβεί σε προβολή ή τροποποίηση των εγγράφων. Επιπλέον, η λειτουργία “check-in/check-out” επιτρέπει την ελεγχόμενη επεξεργασία αρχείων, αποτρέποντας ταυτόχρονες τροποποιήσεις και διασφαλίζοντας τη συνέπεια των δεδομένων.

Ιδιαίτερη σημασία έχει και η δυνατότητα διαχείρισης εκδόσεων (version control), μέσω της οποίας καταγράφεται το ιστορικό αλλαγών κάθε εγγράφου. Η λειτουργία αυτή ενισχύει την ιχνηλασιμότητα και την ακεραιότητα των δεδομένων, ενώ παράλληλα διευκολύνει τη συμμόρφωση με κανονιστικά πλαίσια, όπως οι απαιτήσεις για audit trails και ελεγχόμενη τεκμηρίωση στη φαρμακευτική βιομηχανία.

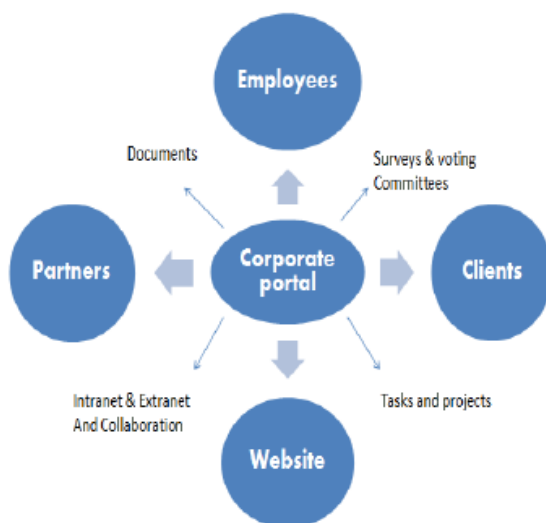
Εφαρμογές του SharePoint

Μία από τις βασικότερες εφαρμογές του SharePoint είναι η δημιουργία εταιρικών intranet portals. Μέσω αυτών, παρέχεται κεντροποιημένη πρόσβαση σε πληροφορίες, εργαλεία και υπηρεσίες που είναι απαραίτητες για τη λειτουργία του οργανισμού. Το intranet portal λειτουργεί ως ενιαίο σημείο αναφοράς για το προσωπικό, διευκολύνοντας την επικοινωνία, τη διαχείριση ανθρώπινου δυναμικού, την πρόσβαση σε εταιρικές πολιτικές και διαδικασίες, καθώς και τη διάχυση κρίσιμης πληροφορίας.

Η χρήση intranet portals σε φαρμακευτικά περιβάλλοντα είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς επιτρέπει την άμεση πρόσβαση σε εγκεκριμένα έγγραφα, διαδικασίες και οδηγίες, μειώνοντας τον κίνδυνο χρήσης μη επικαιροποιημένων ή μη εγκεκριμένων εκδόσεων. Επιπλέον, συμβάλλει στην ενίσχυση της συμμόρφωσης, καθώς διασφαλίζει ότι το προσωπικό έχει πρόσβαση σε αξιόπιστες και ενημερωμένες πληροφορίες.

Πέραν των intranet portals, το SharePoint μπορεί να αξιοποιηθεί για την αυτοματοποίηση ροών εργασίας, όπως η έγκριση εγγράφων, η διαχείριση αλλαγών (change control), η αναθεώρηση διαδικασιών και η παρακολούθηση αποκλίσεων. Οι αυτοματοποιημένες αυτές διαδικασίες μειώνουν τον διοικητικό φόρτο, αυξάνουν την ταχύτητα ολοκλήρωσης των ενεργειών και ενισχύουν τη διαφάνεια και την ιχνηλασιμότητα.

Συνολικά, το SharePoint αποτελεί ένα ευέλικτο και ισχυρό εργαλείο διαχείρισης τεκμηρίωσης και πληροφοριών, το οποίο μπορεί να προσαρμοστεί στις ιδιαίτερες ανάγκες της φαρμακευτικής βιομηχανίας. Η συμβολή του στην οργάνωση της πληροφορίας, στην αυτοματοποίηση διαδικασιών και στη διασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων το καθιστά βασικό στοιχείο ενός σύγχρονου συστήματος διαχείρισης ποιότητας.



Εικόνα 4: Απεικόνιση την υπηρεσία portal του συστήματος διαχείρισης εγγράφων SharePoint

Διαχείριση Επιχειρησιακού Περιεχομένου και Εγγράφων (Enterprise Content and Document Management)

Η διαχείριση επιχειρησιακού περιεχομένου και εγγράφων (Enterprise Content and Document Management – ECM/EDM) αποτελεί βασικό πυλώνα των σύγχρονων συστημάτων διαχείρισης ποιότητας, ιδιαίτερα σε κλάδους υψηλής ρύθμισης, όπως η φαρμακευτική βιομηχανία. Ο κύριος στόχος των συστημάτων αυτών είναι η οργανωμένη συλλογή, αποθήκευση, διαχείριση, παρακολούθηση και ανάκτηση πληροφοριών καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής τους, διασφαλίζοντας ταυτόχρονα την ακεραιότητα, την ασφάλεια και τη συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις.

Η διαχείριση ηλεκτρονικών αρχείων και εικόνων περιλαμβάνει ένα σύνολο κρίσιμων λειτουργιών, οι οποίες υποστηρίζουν τη συστηματική οργάνωση της πληροφορίας και τη διατήρηση της αξιοπιστίας των δεδομένων. Συγκεκριμένα:

- **Ψηφιακή διαχείριση αρχείων:** Περιλαμβάνει τη μετατροπή έντυπων εγγράφων σε ψηφιακή μορφή (digitization), την κατηγοριοποίηση και ευρετηρίασή τους, καθώς και τη διαχείριση εκδόσεων (version control). Μέσω αυτών των διαδικασιών διασφαλίζεται ότι κάθε έγγραφο είναι εύκολα προσβάσιμο, ενώ παράλληλα διατηρείται πλήρες ιστορικό αλλαγών.
- **Συμμόρφωση με κανονιστικές απαιτήσεις:** Τα συστήματα ECM/EDM σχεδιάζονται ώστε να υποστηρίζουν την τήρηση των αυστηρών κανονιστικών πλαισίων που διέπουν τη φαρμακευτική βιομηχανία, όπως το FDA 21 CFR Part 11 και το EU GMP Annex 11. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω λειτουργιών όπως ο έλεγχος πρόσβασης, οι ηλεκτρονικές υπογραφές, τα audit trails και η διατήρηση αρχείων σύμφωνα με προκαθορισμένες πολιτικές αρχειοθέτησης και διατήρησης.
- **Κεντρική τοποθεσία αποθήκευσης:** Η συγκεντρωτική αποθήκευση των εγγράφων σε ένα ενιαίο σύστημα μειώνει τον κατακερματισμό της πληροφορίας και διευκολύνει την πρόσβαση σε αξιόπιστα και

επικαιροποιημένα δεδομένα. Η ύπαρξη ενός «single source of truth» ενισχύει τη συνέπεια και την ορθότητα των πληροφοριών που χρησιμοποιούνται σε κρίσιμες διαδικασίες.

Η υιοθέτηση συστημάτων ECM/EDM συμβάλλει ουσιαστικά στη βελτίωση της αποδοτικότητας, στη μείωση του λειτουργικού κόστους και στην ενίσχυση της διαφάνειας, ενώ παράλληλα υποστηρίζει την εφαρμογή των αρχών ALCOA+ και τη διασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων.

Συστήματα Συνεργασίας (Collaboration Systems)

Συμπληρωματικά προς τα συστήματα διαχείρισης εγγράφων, τα συστήματα συνεργασίας (Collaboration Systems) παρέχουν ένα ολοκληρωμένο ψηφιακό περιβάλλον για την ανταλλαγή πληροφοριών και τη συνεργασία μεταξύ χρηστών, ομάδων και οργανισμών, ανεξαρτήτως γεωγραφικής τοποθεσίας. Η σημασία τους έχει αυξηθεί ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια, λόγω της παγκοσμιοποίησης της φαρμακευτικής βιομηχανίας και της ανάγκης για άμεση και ασφαλή επικοινωνία μεταξύ διαφορετικών μονάδων, συνεργατών και ρυθμιστικών αρχών.

Τα συστήματα αυτά επιτρέπουν:

- την ανταλλαγή δεδομένων σε πραγματικό χρόνο,
- τη συνεργατική επεξεργασία εγγράφων,
- την παρακολούθηση της προόδου έργων και διαδικασιών,
- καθώς και την ασφαλή διαχείριση πληροφοριών μεταξύ διαφορετικών οργανωτικών δομών.

Σε ένα φαρμακευτικό περιβάλλον, η χρήση collaboration systems είναι ιδιαίτερα κρίσιμη για τη διαχείριση δραστηριοτήτων όπως η ανάπτυξη προϊόντων, η αναθεώρηση τεχνικών εγγράφων, η διαχείριση αποκλίσεων και η επικοινωνία με εξωτερικούς συνεργάτες ή ρυθμιστικές αρχές. Η δυνατότητα άμεσης πρόσβασης σε επικαιροποιημένες πληροφορίες και η καταγραφή όλων των ενεργειών συμβάλλουν στην ενίσχυση της διαφάνειας και της ιχνηλασιμότητας.

Η ενσωμάτωση συστημάτων συνεργασίας με πλατφόρμες διαχείρισης εγγράφων, όπως το SharePoint, δημιουργεί ένα ολοκληρωμένο οικοσύστημα διαχείρισης πληροφορίας, το οποίο υποστηρίζει τόσο την εσωτερική λειτουργία του οργανισμού όσο και τη διασύνδεσή του με το εξωτερικό περιβάλλον. Μέσω αυτής της ολοκληρωμένης προσέγγισης, επιτυγχάνεται καλύτερος συντονισμός, ταχύτερη λήψη αποφάσεων και ενίσχυση της συμμόρφωσης με τις κανονιστικές απαιτήσεις.

Συνολικά, η διαχείριση επιχειρησιακού περιεχομένου και η αξιοποίηση συστημάτων συνεργασίας αποτελούν κρίσιμα στοιχεία για την αποτελεσματική λειτουργία των σύγχρονων φαρμακευτικών οργανισμών, συμβάλλοντας ουσιαστικά στη διασφάλιση της ποιότητας, της ακεραιότητας των δεδομένων και της επιχειρησιακής αριστείας (Raviteja, Gupta, 2013).



Εικόνα 5: Απεικονίζει το σύστημα διαχείρισης εγγράφων SharePoint.

3.4 Έλεγχος αλλαγών (Change Control) και αρχειοθέτηση

Ο έλεγχος αλλαγών (Change Control) αποτελεί κρίσιμη διαδικασία στο πλαίσιο των συστημάτων διασφάλισης ποιότητας στη φαρμακευτική βιομηχανία, καθώς διασφαλίζει ότι κάθε τροποποίηση σε διαδικασίες, εξοπλισμό, συστήματα ή έγγραφα αξιολογείται, τεκμηριώνεται και εγκρίνεται πριν την εφαρμογή της. Μέσω μιας δομημένης και ελεγχόμενης προσέγγισης, ο μηχανισμός Change Control συμβάλλει στην πρόληψη ανεπιθύμητων επιπτώσεων στην ποιότητα των προϊόντων και στην ακεραιότητα των δεδομένων, ενώ παράλληλα διασφαλίζει τη συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις.

Παράλληλα, η αρχειοθέτηση αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο της ορθής τεκμηρίωσης, καθώς εξασφαλίζει τη συστηματική αποθήκευση, προστασία και διατήρηση των εγγράφων και των δεδομένων καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής τους. Η ορθή αρχειοθέτηση επιτρέπει την εύκολη ανάκτηση πληροφοριών για σκοπούς ελέγχου, επιθεώρησης ή διερεύνησης, ενισχύοντας τη διαφάνεια, την ιχνηλασιμότητα και την ακεραιότητα των δεδομένων.

Συνολικά, ο συνδυασμός αποτελεσματικού ελέγχου αλλαγών και οργανωμένης αρχειοθέτησης αποτελεί βασικό πυλώνα ενός ολοκληρωμένου συστήματος ποιότητας, διασφαλίζοντας τη σταθερότητα των διεργασιών και την αξιοπιστία της τεκμηρίωσης στη φαρμακευτική βιομηχανία.

Διαδικασία και Τεκμηρίωση Ελέγχου Αλλαγών

Στη φαρμακευτική παραγωγή, οι αλλαγές δεν πραγματοποιούνται πρόχειρα ή ανεπίσημα, καθώς οποιαδήποτε τροποποίηση μπορεί να επηρεάσει άμεσα την ποιότητα του προϊόντος, την ασφάλεια των ασθενών και τη συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις. Κάθε αλλαγή που αφορά τον εξοπλισμό, τις εγκαταστάσεις, τις παραγωγικές διεργασίες, τις πρώτες ύλες ή τις καθιερωμένες διαδικασίες οφείλει να διαχειρίζεται μέσω μιας

επίσημης και τεκμηριωμένης διαδικασίας ελέγχου αλλαγών. Η διαδικασία αυτή διασφαλίζει ότι οι προτεινόμενες τροποποιήσεις δεν επηρεάζουν αρνητικά ούτε την ποιότητα του τελικού προϊόντος ούτε την κατάσταση επικύρωσης των συστημάτων.

Η διαχείριση του ελέγχου αλλαγών αποτελεί θεμελιώδη απαίτηση των Ορθών Παρασκευαστικών Πρακτικών (Good Manufacturing Practices – GMP) και συνιστά βασικό μηχανισμό μέσω του οποίου οι φαρμακευτικοί οργανισμοί διατηρούν την επιχειρησιακή αριστεία και υποστηρίζουν τη συνεχή βελτίωση, διασφαλίζοντας παράλληλα ότι η ποιότητα παραμένει αδιαπραγμάτευτη. Το σύστημα ελέγχου αλλαγών εντάσσεται στον πυρήνα της Διασφάλισης Ποιότητας (Quality Assurance), με κύριο στόχο τη συνεπή παραγωγή προϊόντων ποιότητας κατάλληλης για την προβλεπόμενη χρήση τους.

Πρόκειται για ένα επίσημο και δομημένο σύστημα, στο πλαίσιο του οποίου εξειδικευμένοι εκπρόσωποι των κατάλληλων επιστημονικών και τεχνικών ειδικοτήτων εξετάζουν, αξιολογούν και εγκρίνουν τις προτεινόμενες ή ήδη πραγματοποιηθείσες αλλαγές σε συστήματα που έχουν προηγουμένως εγκριθεί. Το σύστημα αυτό παρέχει τον αναγκαίο μηχανισμό ώστε όλες οι αλλαγές να τεκμηριώνονται επαρκώς και να εφαρμόζονται με ελεγχόμενο τρόπο. Ένα ισχυρό και αποτελεσματικό σύστημα ελέγχου αλλαγών είναι απαραίτητο για να διασφαλίζεται ότι οι εγκαταστάσεις, ο εξοπλισμός, οι διαδικασίες, οι παραγωγικές διεργασίες και τα υποστηρικτικά συστήματα ενός οργανισμού παραμένουν σε κατάσταση επικύρωσης και πλήρους κανονιστικής συμμόρφωσης, αποτρέποντας ανεπιθύμητες ή μη προβλεπόμενες συνέπειες.

Πεδίο Εφαρμογής του συστήματος διαχείρισης αλλαγής

Σημαντικές αλλαγές συστημάτων: Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν πραγματοποιούνται σημαντικές αλλαγές σε συστήματα, ιδίως όταν αυτές ενδέχεται να επηρεάσουν τη δυνατότητα συνέχισης των λειτουργιών της εταιρείας.

- **Κανονιστικές και απαιτήσεις συμμόρφωσης:** Σε κλάδους με αυστηρό κανονιστικό πλαίσιο, όπως η φαρμακευτική βιομηχανία, ο τραπεζικός τομέας ή η αεροπορία, συχνά απαιτείται μια τυποποιημένη διαδικασία ελέγχου αλλαγών για την απόδειξη της συμμόρφωσης και την παρακολούθηση των αλλαγών.
- **Αλλαγές προϊόντος:** Όταν καθίσταται απαραίτητη η τροποποίηση των χαρακτηριστικών, των προδιαγραφών ή του σχεδιασμού ενός προϊόντος, είτε κατά το στάδιο της ανάπτυξης είτε μετά την αρχική κυκλοφορία του, είναι κρίσιμο οι αλλαγές αυτές να διαχειρίζονται με συστηματικό και ελεγχόμενο τρόπο.
- **Αλλαγές διεργασιών:** Κάθε φορά που πραγματοποιούνται αλλαγές σε λειτουργικές διαδικασίες ή σε κρίσιμες επιχειρησιακές διεργασίες, είναι επιτακτική η εφαρμογή μιας διαδικασίας ελέγχου αλλαγών, ιδίως όταν ο στόχος είναι η βελτίωση της αποδοτικότητας ή η προσαρμογή σε νέες συνθήκες.

Τροποποιήσεις σε υλικό ή εξοπλισμό: Είναι σημαντικό να υπάρχει μια συστηματική διαδικασία για κάθε ουσιώδη τροποποίηση σε υλικό ή εξοπλισμό που ενδέχεται να επηρεάσει την παραγωγική διαδικασία ή την παροχή υπηρεσιών.

- **Τροποποιήσεις σε συμβατικές συμφωνίες:** Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν καθίσταται αναγκαία η αλλαγή όρων, προϋποθέσεων ή άλλων κρίσιμων στοιχείων συμβάσεων με συνεργάτες, πελάτες ή προμηθευτές.

- **Αλλαγές σε τεκμηρίωση και πολιτικές:** Είναι κρίσιμο οι ενημερώσεις ή αναθεωρήσεις τεκμηρίωσης και πολιτικών να διαχειρίζονται με συστηματικό και ελεγχόμενο τρόπο, όταν εταιρικές πολιτικές, πρότυπα ή σημαντικά έγγραφα χρειάζεται να τροποποιηθούν, να επικαιροποιηθούν ή ακόμη και να αποσυρθούν.

Αντίδραση σε εξωτερικούς παράγοντες: Οι επιχειρήσεις οφείλουν να είναι σε θέση να ανταποκρίνονται άμεσα σε αλλαγές της αγοράς, στις προτιμήσεις των καταναλωτών, στις τεχνολογικές εξελίξεις ή στο νομικό και κανονιστικό περιβάλλον.

Παραδείγματα Ελέγχου Αλλαγών στη Φαρμακευτική Βιομηχανία

- **Αλλαγές στη σύνθεση (Formulation Changes):** Αλλαγές στη σύνθεση ενός φαρμακευτικού προϊόντος, οι οποίες περιλαμβάνουν τροποποιήσεις στη δραστική φαρμακευτική ουσία (API), στα έκδοχα ή στις αναλογίες τους.

- **Αλλαγές διεργασίας (Process Changes):** Τροποποιήσεις στην τεχνολογία, στον εξοπλισμό ή στις διαδικασίες παραγωγής που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και αλλαγές στην κλίμακα παραγωγής ή στο μέγεθος των παρτίδων.

- **Αλλαγές εξοπλισμού (Equipment Changes):** Εγκατάσταση νέου παραγωγικού εξοπλισμού ή αντικατάσταση υφιστάμενου, καθώς και τροποποιήσεις σε κρίσιμα χαρακτηριστικά του εξοπλισμού.

Αλλαγές στη συσκευασία (Packaging Changes): Τροποποιήσεις στα υλικά συσκευασίας ή στις διαδικασίες συσκευασίας, καθώς και αλλαγές στις διαμορφώσεις της συσκευασίας ή στην επισήμανση.

- **Αλλαγές αναλυτικών μεθόδων (Analytical Method Changes):** Τροποποιήσεις ή προσθήκες σε τεχνικές αναλυτικού ελέγχου ποιότητας, καθώς και αλλαγές στα πρότυπα και στις προδιαγραφές δοκιμών.

- **Κανονιστικές αλλαγές (Regulatory Changes):** Επικαιροποιήσεις κανονιστικών υποβολών, συμπεριλαμβανομένων τροποποιήσεων σε αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας (Marketing Authorisation Application – MAA) ή αιτήσεις νέου φαρμάκου (New Drug Application – NDA), καθώς και αλλαγές στις προδιαγραφές επισήμανσης.

- **Αλλαγές στο Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας (Quality Management System Changes):** Τροποποιήσεις στα πρωτόκολλα και στα συστήματα διαχείρισης ποιότητας, καθώς και επικαιροποιήσεις των Τυποποιημένων Λειτουργικών Διαδικασιών (Standard Operating Procedures – SOPs).

Στο εργαστήριο Ποιοτικού Ελέγχου οι αλλαγές που μπορεί να προκύψουν είναι οι παρακάτω:

- Τροποποιήσεις τεχνικές ανάλυσης
- Τροποποιήσεις στο υλικό (hardware) και στο λογισμικό (software) των αναλυτικών οργάνων
- Τροποποιήσεις στις διαδικασίες δοκιμών σταθερότητας
- Τροποποιήσεις στις προδιαγραφές των ενδιάμεσων και των ενδοδιεργασιακών υλικών

Η διαδικασία ελέγχου αλλαγών ακολουθεί συνήθως έξι διαδοχικά και σαφώς καθορισμένα στάδια.

Αρχικά, στο πρώτο στάδιο, η διαδικασία ξεκινά με την υποβολή πρότασης ή αιτήματος αλλαγής από το προσωπικό ή το τμήμα που εντοπίζει την ανάγκη για τροποποίηση. Παραδείγματα τέτοιων αλλαγών περιλαμβάνουν την αναβάθμιση παραγωγικού εξοπλισμού για τη βελτίωση της αποδοτικότητας, την αντικατάσταση προμηθευτή πρώτων υλών λόγω προβλημάτων στην εφοδιαστική αλυσίδα, την τροποποίηση διαδικασιών καθαρισμού βάσει εμπειρίας από την παραγωγή ή την αλλαγή υλικών συσκευασίας για περιβαλλοντικούς λόγους. Η πρόταση αλλαγής περιλαμβάνει λεπτομερή περιγραφή, αιτιολόγηση και τεκμηρίωση της σκοπιμότητας της προτεινόμενης ενέργειας.

Στο δεύτερο στάδιο πραγματοποιείται η αξιολόγηση επίπτωσης και κινδύνου, η οποία βασίζεται στις αρχές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας (Quality Risk Management). Κατά την αξιολόγηση αυτή αναγνωρίζονται συστηματικά οι πιθανοί κίνδυνοι που συνδέονται με την αλλαγή και εκτιμώνται τόσο η πιθανότητα εμφάνισής τους όσο και η σοβαρότητα των συνεπειών τους. Η ανάλυση αυτή αποτελεί καθοριστικό στοιχείο για τη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων (Kamath, et al. 2021).

Ακολουθεί το τρίτο στάδιο, αυτό της έγκρισης, κατά το οποίο εξουσιοδοτημένο προσωπικό εξετάζει την πρόταση αλλαγής και τα αποτελέσματα της αξιολόγησης κινδύνου και αποφασίζει εάν η αλλαγή θα υλοποιηθεί. Η έγκριση αυτή αντικατοπτρίζει μια επίσημη απόφαση ότι τα αναμενόμενα οφέλη της αλλαγής υπερτερούν των εντοπισμένων κινδύνων και ότι έχουν προβλεφθεί κατάλληλα μέτρα μετριασμού.

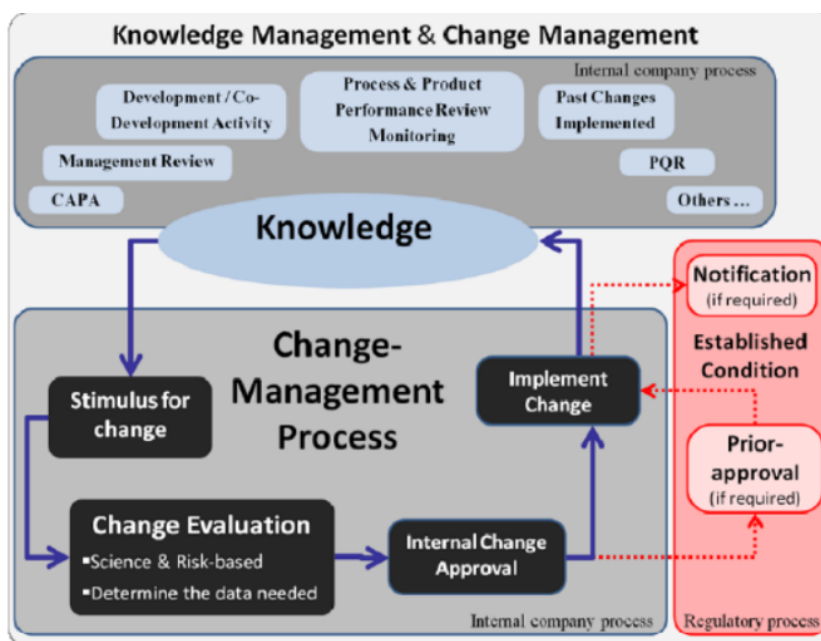
Στο τέταρτο στάδιο πραγματοποιείται η υλοποίηση της αλλαγής υπό ελεγχόμενες συνθήκες. Η εφαρμογή συνοδεύεται συνήθως από αυξημένη παρακολούθηση και εκτενή τεκμηρίωση, ώστε να διασφαλιστεί ότι η αλλαγή λειτουργεί όπως προβλέπεται. Στην περίπτωση αλλαγών εξοπλισμού, η υλοποίηση μπορεί να περιλαμβάνει την παραγωγή δοκιμαστικών παρτίδων και τη σύγκριση των αποτελεσμάτων με ιστορικά δεδομένα, προκειμένου να επαληθευθεί ότι ο νέος εξοπλισμός παράγει προϊόντα ισοδύναμης ποιότητας.

Το πέμπτο στάδιο αφορά την επαλήθευση και τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της αλλαγής. Στο στάδιο αυτό αναλύονται τα δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά την υλοποίηση, ώστε να επιβεβαιωθεί ότι η αλλαγή πέτυχε τον αρχικό της στόχο και ότι η ποιότητα του προϊόντος δεν επηρεάστηκε αρνητικά. Η επαλήθευση πρέπει να αποδεικνύει ότι τυχόν κίνδυνοι που είχαν εντοπιστεί κατά την αξιολόγηση έχουν αντιμετωπιστεί επαρκώς.

Τέλος, στο έκτο στάδιο ολοκληρώνεται η διαδικασία ελέγχου αλλαγών μέσω της πλήρους τεκμηρίωσης και του επίσημου κλεισίματος της αλλαγής. Όλα τα σχετικά έγγραφα αρχειοθετούνται και καθίστανται διαθέσιμα

για κανονιστικούς ελέγχους. Ο πλήρης φάκελος ελέγχου αλλαγών περιλαμβάνει τη σκοπιμότητα της αλλαγής, την αξιολόγηση κινδύνου, τις εγκρίσεις από εξουσιοδοτημένο προσωπικό, τις δραστηριότητες υλοποίησης, την επαλήθευση της αποτελεσματικότητας και τα διδάγματα που αντλήθηκαν για μελλοντικές εφαρμογές.

Συμπερασματικά, τεκμηριώνεται ότι οι αλλαγές είναι αναπόφευκτες στη φαρμακευτική βιομηχανία και μπορούν να επηρεάσουν άμεσα την τελική ποιότητα του προϊόντος. Το σύστημα διαχείρισης αλλαγών καλύπτει το σύνολο της διαχείρισης των προτεινόμενων ή πραγματοποιούμενων αλλαγών, από το αρχικό αίτημα έως την τελική παρακολούθηση και αξιολόγηση. Με τον τρόπο αυτό, καθιερώνεται ένα ισχυρό και αποτελεσματικό σύστημα ελέγχου αλλαγών, το οποίο επιτρέπει στη φαρμακευτική βιομηχανία να διαχειρίζεται τις αλλαγές με συστηματικό, ελεγχόμενο και κανονιστικά συμμορφούμενο τρόπο.



Εικόνα 6: Σύνδεση μεταξύ διαχείρισης γνώσης και διαδικασίας διαχείρισης αλλαγών



Εικόνα 7: Η σημαντικότητα του Συστήματος Διαχείρισης Αλλαγής

Τεχνικές για Επιτυχή Διαχείριση Αλλαγών

Η αποτελεσματική διαχείριση των αλλαγών στη φαρμακευτική βιομηχανία δεν περιορίζεται μόνο στην ύπαρξη ενός τυπικού συστήματος ελέγχου αλλαγών, αλλά προϋποθέτει την υιοθέτηση βέλτιστων πρακτικών που διασφαλίζουν τη συστηματική, ελεγχόμενη και κανονιστικά συμμορφούμενη εφαρμογή κάθε τροποποίησης. Οι πρακτικές αυτές ενισχύουν την αξιοπιστία των διεργασιών, την ακεραιότητα των δεδομένων και τη διατήρηση της ποιότητας των προϊόντων.

Μία από τις σημαντικότερες αρχές είναι η τήρηση πλήρους και αναλυτικής τεκμηρίωσης. Κάθε στάδιο της διαδικασίας αλλαγής, από την αρχική πρόταση έως την τελική αξιολόγηση και το κλείσιμο, πρέπει να καταγράφεται με σαφή, ακριβή και ιχνηλάσιμο τρόπο. Η τεκμηρίωση αυτή θα πρέπει να συμμορφώνεται με τις αρχές ALCOA+, διασφαλίζοντας ότι τα δεδομένα είναι αποδιδόμενα, ευανάγνωστα, σύγχρονα, πρωτότυπα, ακριβή, πλήρη και διαθέσιμα για ανασκόπηση. Η ύπαρξη επαρκούς τεκμηρίωσης διευκολύνει τους εσωτερικούς και εξωτερικούς ελέγχους και ενισχύει τη διαφάνεια των διαδικασιών.

Εξίσου κρίσιμη είναι η εξέταση και έγκριση των αλλαγών πριν από την εφαρμογή τους. Καμία αλλαγή δεν πρέπει να υλοποιείται χωρίς προηγούμενη αξιολόγηση από εξουσιοδοτημένο προσωπικό. Η διαδικασία έγκρισης διασφαλίζει ότι έχουν εντοπιστεί και αξιολογηθεί όλοι οι πιθανοί κίνδυνοι, ότι έχουν ληφθεί τα απαραίτητα μέτρα μετριασμού και ότι η αλλαγή ευθυγραμμίζεται με τις στρατηγικές και κανονιστικές απαιτήσεις του οργανισμού.

Η παρακολούθηση και αξιολόγηση των αλλαγών μετά την υλοποίησή τους αποτελεί επίσης βασικό στοιχείο επιτυχούς διαχείρισης. Η συνεχής συλλογή και ανάλυση δεδομένων επιτρέπει την επαλήθευση της αποτελεσματικότητας της αλλαγής και την έγκαιρη ανίχνευση πιθανών αποκλίσεων. Μέσω της διαδικασίας

αυτής διασφαλίζεται ότι οι αλλαγές επιτυγχάνουν τον αρχικό τους στόχο χωρίς να επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα των προϊόντων ή την απόδοση των διεργασιών.

Η καθιέρωση σαφών, τυποποιημένων και τεκμηριωμένων διαδικασιών αποτελεί προϋπόθεση για τη συνεπή εφαρμογή του Change Control. Οι διαδικασίες αυτές θα πρέπει να περιγράφουν με ακρίβεια τα στάδια, τους ρόλους, τις ευθύνες και τα κριτήρια λήψης αποφάσεων, εξασφαλίζοντας ομοιομορφία και αποφυγή ασάφειας. Επιπλέον, η ύπαρξη σαφών διαδικασιών ενισχύει την εκπαίδευση του προσωπικού και μειώνει την πιθανότητα σφαλμάτων (Ugvekar et al. 2021).

Η ενεργή συμμετοχή των εμπλεκόμενων φορέων (stakeholders) είναι καθοριστικής σημασίας για την επιτυχία της διαδικασίας. Η συνεργασία μεταξύ διαφορετικών τμημάτων, όπως παραγωγής, ποιοτικού ελέγχου, διασφάλισης ποιότητας, μηχανικών και κανονιστικών υποθέσεων, εξασφαλίζει μια ολοκληρωμένη και πολυπαραγοντική αξιολόγηση των αλλαγών. Η διεπιστημονική προσέγγιση επιτρέπει την καλύτερη κατανόηση των πιθανών επιπτώσεων και συμβάλλει στη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων.

Παράλληλα, η διενέργεια ολοκληρωμένων αξιολογήσεων επίπτωσης και κινδύνου αποτελεί βασικό εργαλείο για την επιτυχή διαχείριση των αλλαγών. Η εφαρμογή μεθοδολογιών Quality Risk Management, όπως FMEA (Failure Mode and Effects Analysis) ή HACCP, επιτρέπει την ποσοτικοποίηση και ιεράρχηση των κινδύνων, διευκολύνοντας την επιλογή κατάλληλων μέτρων ελέγχου. Η προσέγγιση αυτή ενισχύει την πρόληψη προβλημάτων και τη διασφάλιση της ποιότητας σε όλα τα στάδια της αλλαγής.

Πέραν των παραπάνω, ιδιαίτερη σημασία έχει η εκπαίδευση και ευαισθητοποίηση του προσωπικού, ώστε όλοι οι εμπλεκόμενοι να κατανοούν τη σημασία της διαδικασίας και να εφαρμόζουν ορθά τις καθιερωμένες πρακτικές. Η καλλιέργεια κουλτούρας ποιότητας και υπευθυνότητας συμβάλλει ουσιαστικά στη βιωσιμότητα του συστήματος ελέγχου αλλαγών.

Παρότι η εφαρμογή των ανωτέρω βέλτιστων πρακτικών αποτελεί βασική προϋπόθεση, η αξιοποίηση σύγχρονων τεχνολογικών λύσεων μπορεί να ενισχύσει περαιτέρω την αποτελεσματικότητα της διαχείρισης αλλαγών. Η χρήση πληροφοριακών συστημάτων, όπως LIMS, DMS και πλατφορμών συνεργασίας (π.χ. SharePoint), επιτρέπει την αυτοματοποίηση ροών εργασίας, τη διασύνδεση δεδομένων, την καταγραφή audit trails και τη διασφάλιση της ακεραιότητας των πληροφοριών. Επιπλέον, η ενσωμάτωση εργαλείων ανάλυσης δεδομένων και ψηφιακής παρακολούθησης ενισχύει τη δυνατότητα έγκαιρης λήψης αποφάσεων και τη συνεχή βελτίωση των διαδικασιών.

Συνολικά, η επιτυχής διαχείριση αλλαγών στη φαρμακευτική βιομηχανία βασίζεται σε έναν συνδυασμό δομημένων διαδικασιών, τεκμηριωμένων πρακτικών, ενεργής συμμετοχής του προσωπικού και αξιοποίησης της τεχνολογίας. Η ολιστική αυτή προσέγγιση διασφαλίζει ότι οι αλλαγές υλοποιούνται με ασφάλεια, αποτελεσματικότητα και πλήρη συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις, συμβάλλοντας στη διατήρηση υψηλών προτύπων ποιότητας και στην προστασία της δημόσιας υγείας.

3.5 Διαχείριση Τυποποιημένων Διαδικασιών (SOPs), Πρωτοκόλλων και Αναφορών

Η διαχείριση τυποποιημένων διαδικασιών (Standard Operating Procedures – SOPs), πρωτοκόλλων και αναφορών αποτελεί θεμελιώδες στοιχείο της λειτουργίας των εργαστηρίων ποιοτικού ελέγχου και, ευρύτερα, της φαρμακευτικής βιομηχανίας. Στο πλαίσιο ενός αυστηρά ρυθμιζόμενου περιβάλλοντος, η ύπαρξη σαφώς καθορισμένων, τεκμηριωμένων και ελεγχόμενων διαδικασιών διασφαλίζει την ομοιομορφία, την επαναληψιμότητα και την αξιοπιστία των εργαστηριακών και παραγωγικών δραστηριοτήτων.

Οι SOPs αποτελούν το βασικό εργαλείο τυποποίησης των λειτουργιών, παρέχοντας αναλυτικές οδηγίες για την εκτέλεση συγκεκριμένων εργασιών, ενώ τα πρωτόκολλα καθορίζουν το πλαίσιο διεξαγωγής πειραμάτων, δοκιμών και επικυρώσεων. Παράλληλα, οι αναφορές λειτουργούν ως μέσα τεκμηρίωσης των αποτελεσμάτων, της αξιολόγησης και της συμμόρφωσης με προκαθορισμένα κριτήρια. Η ορθή διαχείριση των εγγράφων αυτών εξασφαλίζει ότι οι δραστηριότητες εκτελούνται σύμφωνα με τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις και τα πρότυπα ποιότητας.

Η σημασία της διαχείρισης SOPs, πρωτοκόλλων και αναφορών ενισχύεται περαιτέρω από την ανάγκη διασφάλισης της ακεραιότητας των δεδομένων (Data Integrity), καθώς και από την απαίτηση πλήρους ιχνηλασιμότητας όλων των ενεργειών. Η εφαρμογή ελεγχόμενων διαδικασιών δημιουργίας, αναθεώρησης, έγκρισης, διανομής και αρχειοθέτησης των εγγράφων αυτών αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για τη συμμόρφωση με κανονιστικά πλαίσια, όπως οι Ορθές Παρασκευαστικές Πρακτικές (GMP).

Επιπλέον, η ενσωμάτωση σύγχρονων ψηφιακών συστημάτων διαχείρισης εγγράφων (DMS) συμβάλλει στην αυτοματοποίηση και στον έλεγχο των διαδικασιών τεκμηρίωσης, ενισχύοντας τη διαφάνεια, τη συνέπεια και την αποδοτικότητα. Μέσω αυτών των συστημάτων διασφαλίζεται ότι χρησιμοποιούνται πάντοτε οι ισχύουσες και εγκεκριμένες εκδόσεις των εγγράφων, μειώνοντας τον κίνδυνο σφαλμάτων και μη συμμορφώσεων.

Συνολικά, η αποτελεσματική διαχείριση των SOPs, των πρωτοκόλλων και των αναφορών αποτελεί βασικό πυλώνα ενός ολοκληρωμένου συστήματος διασφάλισης ποιότητας, συμβάλλοντας καθοριστικά στην ορθή λειτουργία των εργαστηρίων ποιοτικού ελέγχου, στη συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις και στη διασφάλιση της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων (Gorukanti et al. 2025).

3.5.1 Εισαγωγή

Στον σύνθετο και αυστηρά ρυθμιζόμενο τομέα της φαρμακευτικής βιομηχανίας, όπου η ακρίβεια, η κανονιστική συμμόρφωση και η διασφάλιση της ποιότητας αποτελούν αδιαπραγμάτευτες απαιτήσεις, η ανάπτυξη, εφαρμογή και αυστηρή τήρηση Τυποποιημένων Λειτουργικών Διαδικασιών (Standard Operating Procedures – SOPs) συνιστά βασική προϋπόθεση για την εύρυθμη λειτουργία των οργανισμών. Το σύγχρονο φαρμακευτικό περιβάλλον χαρακτηρίζεται από συνεχείς τεχνολογικές εξελίξεις, αυξανόμενη πολυπλοκότητα διεργασιών και διαρκώς μεταβαλλόμενες κανονιστικές απαιτήσεις. Μέσα σε αυτό το δυναμικό πλαίσιο, οι

SOPs λειτουργούν ως σταθεροποιητικός μηχανισμός, διασφαλίζοντας τη συνέπεια, την αναπαραγωγιμότητα και τη συμμόρφωση με τα διεθνή πρότυπα.

Οι Τυποποιημένες Λειτουργικές Διαδικασίες ορίζονται ως ένα σύνολο τεκμηριωμένων και εγκεκριμένων οδηγιών που περιγράφουν με σαφήνεια και λεπτομέρεια τον τρόπο εκτέλεσης συγκεκριμένων δραστηριοτήτων υπό καθορισμένες συνθήκες. Αποτελούν θεμελιώδες εργαλείο τυποποίησης, καθώς καθορίζουν όχι μόνο τα επιμέρους στάδια των διεργασιών, αλλά και τις ευθύνες, τα απαιτούμενα μέσα και τα κριτήρια αποδοχής. Μέσω αυτών, διασφαλίζεται η ομοιομορφία στην εκτέλεση των εργασιών, μειώνονται οι αποκλίσεις και ενισχύεται η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

Το εύρος εφαρμογής των SOPs είναι ιδιαίτερα εκτεταμένο, καλύπτοντας δραστηριότητες που εκτείνονται από την παραγωγή και τον ποιοτικό έλεγχο έως τη συντήρηση εξοπλισμού, τη διαχείριση πληροφοριακών συστημάτων και τη διασφάλιση ποιότητας. Η καθολική εφαρμογή τους σε όλα τα επίπεδα λειτουργίας ενός οργανισμού συμβάλλει ουσιαστικά στη διατήρηση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής τους.

Η αποτελεσματικότητα των SOPs συνδέεται άρρηκτα με το Σύστημα Ελέγχου Αλλαγών (Change Control System), το οποίο διασφαλίζει ότι κάθε τροποποίηση σε διαδικασίες, εξοπλισμό, αναλυτικές μεθόδους ή οργανωτικές δομές αξιολογείται και εφαρμόζεται με ελεγχόμενο τρόπο. Κάθε εγκεκριμένη αλλαγή οδηγεί είτε σε αναθεώρηση υφιστάμενων SOPs είτε στη δημιουργία νέων, εξασφαλίζοντας ότι οι διαδικασίες αντικατοπτρίζουν πάντοτε την τρέχουσα κατάσταση λειτουργίας. Με τον τρόπο αυτό, επιτυγχάνεται η διατήρηση της κατάστασης επικύρωσης (validated state) και η αποφυγή μη ελεγχόμενων αποκλίσεων.

Παράλληλα, οι SOPs διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη διασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων (Data Integrity). Η ύπαρξη σαφώς καθορισμένων διαδικασιών για τη συλλογή, καταγραφή, επεξεργασία, αποθήκευση και ανασκόπηση των δεδομένων αποτελεί βασική προϋπόθεση για την αξιοπιστία των πληροφοριών. Στο πλαίσιο αυτό, οι SOPs υποστηρίζουν την εφαρμογή των αρχών ALCOA+, διασφαλίζοντας ότι τα δεδομένα είναι αποδιδόμενα, ευανάγνωστα, σύγχρονα, πρωτότυπα, ακριβή, πλήρη, συνεπή, διατηρήσιμα και διαθέσιμα. Η τυποποίηση των διαδικασιών τεκμηρίωσης ενισχύει την ιχνηλασιμότητα και την επαληθευσσιμότητα των δεδομένων, στοιχεία κρίσιμα για τη συμμόρφωση με κανονιστικές απαιτήσεις.

Επιπλέον, οι SOPs αποτελούν βασικό σημείο αναφοράς κατά τη διενέργεια ποιοτικών ελέγχων (quality audits), οι οποίοι αξιολογούν την αποτελεσματικότητα του Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας (Quality Management System – QMS). Μέσω των ελέγχων αυτών επαληθεύεται η συμμόρφωση με τις καθιερωμένες διαδικασίες, η ορθή εφαρμογή των αλλαγών και η τήρηση των αρχών ακεραιότητας δεδομένων. Παράλληλα, τα ευρήματα των ελέγχων οδηγούν στην αναγνώριση αποκλίσεων και στην εφαρμογή διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών (Corrective and Preventive Actions – CAPA), ενισχύοντας τη συνεχή βελτίωση.

Η σημασία των SOPs ενισχύεται περαιτέρω από τις απαιτήσεις διεθνών οργανισμών, όπως ο International Organization for Standardization (ISO) και ο Food and Drug Administration (FDA), οι οποίοι θέτουν αυστηρά

πλαίσια για τη διαχείριση ποιότητας και τεκμηρίωσης. Η συμμόρφωση με τα πρότυπα αυτά προϋποθέτει την ύπαρξη δομημένων, ελεγχόμενων και πλήρως τεκμηριωμένων διαδικασιών, οι οποίες διασφαλίζουν τη διαφάνεια, τη συνέπεια και την αξιοπιστία των λειτουργιών.

Παράλληλα, η συνεχώς αυξανόμενη πολυπλοκότητα των παραγωγικών και εργαστηριακών διεργασιών οδηγεί στη δημιουργία μεγάλου όγκου δεδομένων, καθιστώντας τη διαχείρισή τους κρίσιμη πρόκληση. Η ανάγκη για αξιόπιστα, ιχνηλάσιμα και άμεσα διαθέσιμα δεδομένα καθιστά τις SOPs απαραίτητο εργαλείο για τη διασφάλιση της ορθής τεκμηρίωσης και της τεκμηριωμένης λήψης αποφάσεων.

Τέλος, η εφαρμογή φιλοσοφιών Συνεχούς Βελτίωσης (Continuous Improvement – CI), όπως το Lean και το Six Sigma, βασίζεται σε σταθερές και τυποποιημένες διαδικασίες. Οι SOPs αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο αυτών των προσεγγίσεων, καθώς παρέχουν τη βάση για την ανάλυση, τη βελτιστοποίηση και τη συνεχή αναβάθμιση των διεργασιών.

Συνολικά, οι Τυποποιημένες Λειτουργικές Διαδικασίες αποτελούν αναπόσπαστο στοιχείο ενός ολοκληρωμένου και αποτελεσματικού Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας. Η ορθή ανάπτυξη, εφαρμογή και συνεχή αναθεώρησή τους, σε συνδυασμό με τον έλεγχο αλλαγών, τη διασφάλιση της ακεραιότητας δεδομένων και τη συστηματική διενέργεια ελέγχων, διαμορφώνουν ένα ισχυρό πλαίσιο λειτουργίας που εγγυάται τη συμμόρφωση, την ποιότητα και την αξιοπιστία των φαρμακευτικών προϊόντων.

3.5.2 Σημαντικότητα των Τυποποιημένων Λειτουργικών Διαδικασιών (SOPs)

Οι Τυποποιημένες Λειτουργικές Διαδικασίες (Standard Operating Procedures – SOPs) αποτελούν θεμελιώδη στοιχεία της οργανωτικής και λειτουργικής δομής της φαρμακευτικής βιομηχανίας, καθώς συνιστούν το βασικό μέσο τυποποίησης, ελέγχου και τεκμηρίωσης των κρίσιμων δραστηριοτήτων. Μέσω αυτών, περιγράφονται με σαφήνεια, πληρότητα και ακρίβεια τα επιμέρους στάδια, οι απαιτήσεις και τα κριτήρια εκτέλεσης των διεργασιών, διασφαλίζοντας ότι οι λειτουργίες εκτελούνται με τρόπο συνεπή, επαναλήψιμο και κανονιστικά αποδεκτό.

Οι SOPs λειτουργούν ως ακρογωνιαίος λίθος της επιχειρησιακής σταθερότητας, παρέχοντας ένα δομημένο πλαίσιο για την εκτέλεση δραστηριοτήτων όπως η παραγωγή, ο καθαρισμός και η επεξεργασία προϊόντων, ο ποιοτικός έλεγχος, η συντήρηση εξοπλισμού και οι διαδικασίες αποδέσμευσης παρτίδων. Η ύπαρξη σαφώς καθορισμένων οδηγιών εξασφαλίζει την ομοιομορφία των διεργασιών, μειώνοντας τη μεταβλητότητα και περιορίζοντας την πιθανότητα αποκλίσεων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων.

Η σημασία της τυποποίησης είναι ιδιαίτερα κρίσιμη στο φαρμακευτικό περιβάλλον, όπου ακόμη και μικρές αποκλίσεις μπορεί να έχουν δυσανάλογες επιπτώσεις. Μέσω των SOPs επιτυγχάνεται η αναπαραγωγιμότητα των διεργασιών, γεγονός που αποτελεί βασική προϋπόθεση για τη διασφάλιση σταθερής ποιότητας μεταξύ διαφορετικών παρτίδων. Παράλληλα, οι SOPs λειτουργούν ως βασικό εργαλείο εκπαίδευσης και

καθοδήγησης του προσωπικού, εξασφαλίζοντας ότι όλοι οι εργαζόμενοι εκτελούν τα καθήκοντά τους σύμφωνα με τις ίδιες, εγκεκριμένες πρακτικές.

Η συμβολή των SOPs στη μείωση της μεταβλητότητας των διεργασιών και στον μετριασμό των κινδύνων είναι καθοριστική. Μέσω της συστηματικής περιγραφής των διαδικασιών και της ενσωμάτωσης ελέγχων και σημείων επαλήθευσης, μειώνεται η πιθανότητα ανθρώπινων σφαλμάτων και ενισχύεται η προληπτική διαχείριση κινδύνων. Κατά συνέπεια, οι SOPs συνδέονται άμεσα με τις αρχές της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας (Quality Risk Management), αποτελώντας εργαλείο πρόληψης και όχι μόνο διόρθωσης προβλημάτων.

Παράλληλα, οι SOPs αποτελούν βασικό μέσο διασφάλισης της κανονιστικής συμμόρφωσης, καθώς υποστηρίζουν την εφαρμογή των Ορθών Παρασκευαστικών Πρακτικών (GMP), των Ορθών Εργαστηριακών Πρακτικών (GLP) και άλλων διεθνών κανονιστικών πλαισίων. Οι ρυθμιστικές αρχές, όπως ο FDA και ο EMA, απαιτούν την ύπαρξη επικαιροποιημένων, εγκεκριμένων και πλήρως τεκμηριωμένων SOPs, τα οποία να αντανακλούν τις πραγματικές λειτουργίες των οργανισμών. Η συμμόρφωση με τις SOPs αποτελεί βασικό αντικείμενο ελέγχου κατά τις επιθεωρήσεις, ενώ αποκλίσεις από αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές κανονιστικές συνέπειες.

Η σημασία των SOPs εκτείνεται πέραν της τυπικής συμμόρφωσης, καθώς αποτελούν θεμέλιο της Διασφάλισης Ποιότητας (Quality Assurance – QA). Αντανακλούν το επίπεδο ωριμότητας και την κουλτούρα ποιότητας ενός οργανισμού, επηρεάζοντας άμεσα την αξιοπιστία των προϊόντων και των διαδικασιών του. Η απουσία SOPs ή η μη ορθή εφαρμογή τους μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπτώσεις, όπως αυξημένη μεταβλητότητα, λειτουργικές αναποτελεσματικότητες, καθυστερήσεις, απώλεια παρτίδων και, σε ακραίες περιπτώσεις, κινδύνους για τη δημόσια υγεία (Gorukanti et al. 2025).

Η λειτουργία των SOPs συνδέεται άρρηκτα με το Σύστημα Ελέγχου Αλλαγών (Change Control), καθώς κάθε τροποποίηση σε διαδικασίες, εξοπλισμό ή τεκμηρίωση απαιτεί αναθεώρηση των αντίστοιχων SOPs. Μέσω αυτής της διασύνδεσης διασφαλίζεται ότι οι αλλαγές ενσωματώνονται με ελεγχόμενο και τεκμηριωμένο τρόπο, χωρίς να διαταράσσεται η συνοχή των διαδικασιών ή η κατάσταση επικύρωσης των συστημάτων.

Επιπλέον, οι SOPs διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη διασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων (Data Integrity). Μέσω της τυποποίησης των διαδικασιών καταγραφής, επεξεργασίας και διαχείρισης των πληροφοριών, υποστηρίζεται η συμμόρφωση με τις αρχές ALCOA+. Η ύπαρξη σαφών οδηγιών μειώνει τον κίνδυνο ελλείπων, ανακριβών ή μη ιχνηλάσιμων καταγραφών και ενισχύει την αξιοπιστία των δεδομένων, η οποία αποτελεί βασικό πυλώνα για τη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων.

Ιδιαίτερη σημασία έχει επίσης η συμβολή των SOPs στη διενέργεια ποιοτικών ελέγχων (quality audits). Οι SOPs αποτελούν το σημείο αναφοράς έναντι του οποίου αξιολογείται η συμμόρφωση των διεργασιών, ενώ τα ευρήματα των ελέγχων οδηγούν σε διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες (CAPA), ενισχύοντας τη συνεχή

βελτίωση. Δεν είναι τυχαίο ότι σημαντικό ποσοστό των παρατηρήσεων και προειδοποιητικών επιστολών από ρυθμιστικές αρχές σχετίζεται με ανεπαρκή εφαρμογή ή μη επικαιροποιημένες SOPs.

Τέλος, οι SOPs υποστηρίζουν ενεργά τη φιλοσοφία της Συνεχούς Βελτίωσης (Continuous Improvement – CI), καθώς αποτελούν το σημείο εκκίνησης για την ανάλυση, αξιολόγηση και βελτιστοποίηση των διεργασιών. Μεθοδολογίες όπως το Lean και το Six Sigma βασίζονται σε σταθερές και καλά τεκμηριωμένες διαδικασίες, γεγονός που καθιστά τις SOPs απαραίτητες για την επιτυχή εφαρμογή τους.

3.5.3 Ανάπτυξη και Εφαρμογή Τυποποιημένων Λειτουργικών Διαδικασιών (SOPs) στη Φαρμακευτική Βιομηχανία

Στη φαρμακευτική βιομηχανία, η ανάπτυξη και η εφαρμογή Τυποποιημένων Λειτουργικών Διαδικασιών (Standard Operating Procedures – SOPs) αποτελούν θεμελιώδη στοιχεία για τη διασφάλιση της συνέπειας, της κανονιστικής συμμόρφωσης και της επιχειρησιακής αριστείας. Οι SOPs λειτουργούν ως αναλυτικές και τυποποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες καθορίζουν συγκεκριμένα πρωτόκολλα και βέλτιστες πρακτικές για την εκτέλεση κρίσιμων δραστηριοτήτων σε όλα τα στάδια της φαρμακευτικής παραγωγής, του ποιοτικού ελέγχου και της διασφάλισης ποιότητας. Μέσω αυτών διασφαλίζεται η επαναληψιμότητα των διαδικασιών και η ελαχιστοποίηση της μεταβλητότητας.

Η διαδικασία ανάπτυξης των SOPs βασίζεται στη συνεργασία διεπιστημονικών ομάδων, στις οποίες συμμετέχουν ειδικοί επί του αντικειμένου (subject matter experts), προσωπικό ποιοτικού ελέγχου και διασφάλισης ποιότητας, καθώς και στελέχη κανονιστικών υποθέσεων. Η προσέγγιση αυτή εξασφαλίζει ότι οι διαδικασίες είναι επιστημονικά τεκμηριωμένες, λειτουργικά εφαρμόσιμες και πλήρως ευθυγραμμισμένες με τις απαιτήσεις των Ορθών Πρακτικών Παραγωγής (GMP) και των διεθνών κανονιστικών πλαισίων. Η ανασκόπηση και η έγκριση των SOPs αποτελούν κρίσιμα στάδια, καθώς διασφαλίζουν την ακρίβεια, την πληρότητα και την καταλληλότητά τους πριν από την εφαρμογή τους.

Δεδομένου ότι το κανονιστικό περιβάλλον και οι τεχνολογικές απαιτήσεις εξελίσσονται διαρκώς, οι SOPs υπόκεινται σε καθορισμένη περίοδο ισχύος και απαιτούν τακτική αναθεώρηση. Η διαδικασία αυτή εντάσσεται στο Σύστημα Ελέγχου Αλλαγών (Change Control), στο πλαίσιο του οποίου κάθε τροποποίηση αξιολογείται ως προς τον αντίκτυπό της, εγκρίνεται από αρμόδια στελέχη και τεκμηριώνεται πλήρως πριν τεθεί σε ισχύ. Με τον τρόπο αυτό διασφαλίζεται ότι οι αλλαγές εφαρμόζονται με ελεγχόμενο και ιχνηλάσιμο τρόπο, χωρίς να επηρεάζεται αρνητικά η ποιότητα των προϊόντων ή η κανονιστική συμμόρφωση.

Η ανάπτυξη και εφαρμογή των SOPs συνδέεται άμεσα με τη διασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων (Data Integrity). Μέσω σαφώς καθορισμένων διαδικασιών, προσδιορίζεται ο τρόπος καταγραφής, επεξεργασίας, αποθήκευσης και ανασκόπησης των δεδομένων, σύμφωνα με τις αρχές ALCOA+. Με τον τρόπο αυτό διασφαλίζεται ότι τα δεδομένα είναι αποδιδόμενα, ευανάγνωστα, σύγχρονα, πρωτότυπα και ακριβή, καθώς και πλήρη, συνεπή, διατηρήσιμα και διαθέσιμα καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής τους.

Συνολικά, οι SOPs αποτελούν βασικό εργαλείο του Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας, καθώς συμβάλλουν στη διασφάλιση της ορθής εκτέλεσης των διαδικασιών, στη μείωση των αποκλίσεων και στην ενίσχυση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων, αποτελώντας απαραίτητη προϋπόθεση για την παραγωγή ασφαλών και ποιοτικών φαρμακευτικών προϊόντων (Gorukanti et al. 2025).

3.5.4 Κατευθυντήριες Οδηγίες που Υποστηρίζουν την Ανάπτυξη SOPs στη Φαρμακευτική Βιομηχανία

Η ανάπτυξη και η εφαρμογή των Τυποποιημένων Λειτουργικών Διαδικασιών (SOPs), όπως παρουσιάστηκε στο προηγούμενο υποκεφάλαιο, δεν πραγματοποιείται ανεξάρτητα, αλλά εντάσσεται σε ένα ευρύτερο κανονιστικό και επιστημονικό περιβάλλον. Η διαμόρφωση και υλοποίησή τους βασίζεται σε διεθνώς αποδεκτά πρότυπα, τα οποία ορίζουν τις απαιτήσεις για τη διασφάλιση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αξιοπιστίας των φαρμακευτικών διαδικασιών. Ως εκ τούτου, η κατανόηση των βασικών αυτών οδηγιών είναι καθοριστικής σημασίας για την ορθή ανάπτυξη, εφαρμογή και αξιολόγηση των SOPs.

Η ανάπτυξη και εφαρμογή Τυποποιημένων Λειτουργικών Διαδικασιών (Standard Operating Procedures – SOPs) στη φαρμακευτική βιομηχανία δεν πραγματοποιείται ανεξάρτητα, αλλά βασίζεται σε ένα εκτενές και αυστηρά καθορισμένο κανονιστικό πλαίσιο. Διεθνείς και εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες αποτελούν τη θεμελιώδη βάση για τη σύνταξη, δομή και εφαρμογή των SOPs, διασφαλίζοντας ότι οι διαδικασίες είναι επιστημονικά τεκμηριωμένες, εναρμονισμένες και συμβατές με τις απαιτήσεις ποιότητας και ασφάλειας.

Ενδεικτικά, οι σημαντικότερες κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνουν:

Ορθές Εργαστηριακές Πρακτικές (Good Laboratory Practices – GLP):

Οι GLP καθορίζουν το πλαίσιο για τη διεξαγωγή μη κλινικών εργαστηριακών μελετών, διασφαλίζοντας την ποιότητα και την αξιοπιστία των δεδομένων. Στο πλαίσιο των SOPs, οι GLP επηρεάζουν άμεσα τη δομή και το περιεχόμενο διαδικασιών που σχετίζονται με την καταγραφή, ανάλυση και αναφορά εργαστηριακών δεδομένων, καθώς και με τη διαχείριση δειγμάτων και εξοπλισμού.

Ορθές Παρασκευαστικές Πρακτικές (Good Manufacturing Practices – GMP):

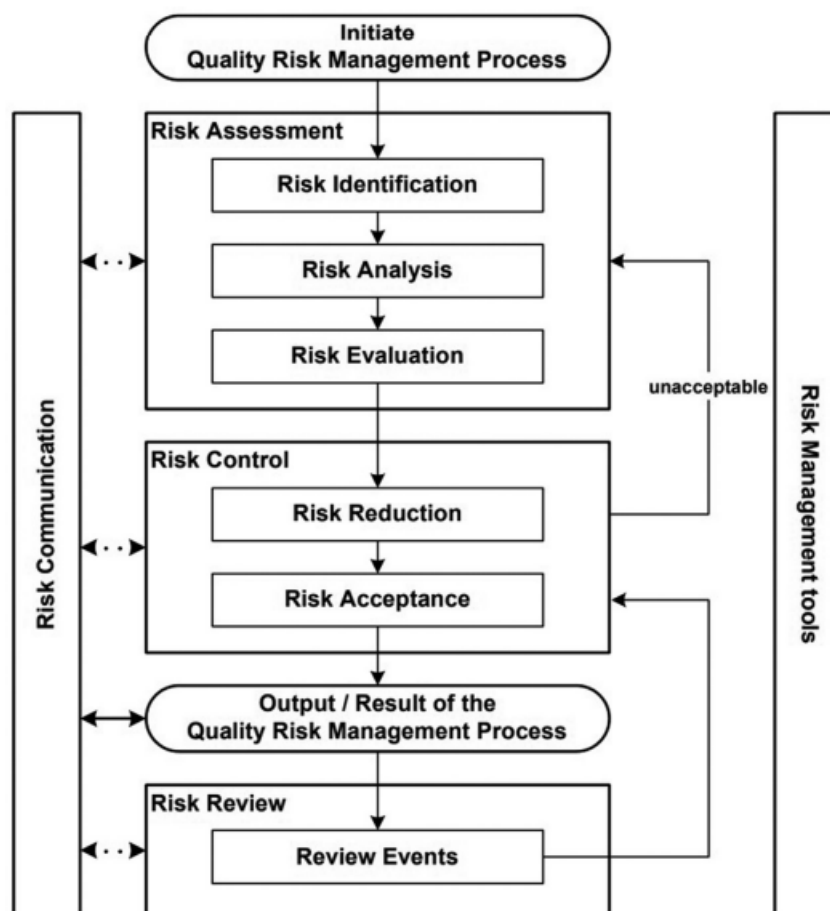
Οι GMP αποτελούν το βασικό κανονιστικό πλαίσιο για την παραγωγή και τον ποιοτικό έλεγχο φαρμακευτικών προϊόντων. Οι απαιτήσεις τους καθοδηγούν την ανάπτυξη SOPs που σχετίζονται με κρίσιμες διεργασίες, όπως η παραγωγή, ο καθαρισμός, η συντήρηση εξοπλισμού, η τεκμηρίωση και η διαχείριση αποκλίσεων. Η συμμόρφωση με τις GMP αποτελεί βασική προϋπόθεση για τη διασφάλιση της ποιότητας και της κανονιστικής αποδοχής των προϊόντων.

Ορθές Κλινικές Πρακτικές (Good Clinical Practices – GCP):

Οι GCP καθορίζουν τα πρότυπα για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους. Παρόλο που σχετίζονται κυρίως με το κλινικό στάδιο, επηρεάζουν την ανάπτυξη SOPs που αφορούν τη διαχείριση κλινικών

Κατευθυντήριες Οδηγίες ICH (International Council for Harmonisation):

Οι παραπάνω κατευθυντήριες οδηγίες αποτελούν βασικές έννοιες για την ανάπτυξη αξιόπιστων και αποτελεσματικών SOPs. Η ενσωμάτωσή τους στη διαδικασία σχεδιασμού και εφαρμογής των SOPs διασφαλίζει τη συνέπεια, την κανονιστική συμμόρφωση και την ποιότητα των διαδικασιών, συμβάλλοντας ουσιαστικά στη λειτουργία ενός ολοκληρωμένου Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας στη φαρμακευτική βιομηχανία.



Εικόνα 8: Γενική περιγραφή μιας διαδικασίας διαχείρισης κινδύνων ποιότητας

3.5.5 Τύποι Τυποποιημένων Λειτουργικών Διαδικασιών (SOPs) στη Φαρμακευτική Βιομηχανία

Οι κατευθυντήριες οδηγίες και τα κανονιστικά πρότυπα που παρουσιάστηκαν στο προηγούμενο υποκεφάλαιο αποτελούν τη βάση για τη διαμόρφωση των Τυποποιημένων Λειτουργικών Διαδικασιών (SOPs) στη φαρμακευτική βιομηχανία. Στο πλαίσιο αυτό, οι SOPs δεν αποτελούν ενιαίες διαδικασίες, αλλά διακρίνονται σε επιμέρους κατηγορίες, ανάλογα με το πεδίο εφαρμογής και τη λειτουργία που υποστηρίζουν. Η κατηγοριοποίηση αυτή επιτρέπει την αποτελεσματική οργάνωση των δραστηριοτήτων και τη στοχευμένη εφαρμογή των κανονιστικών απαιτήσεων σε κάθε τομέα λειτουργίας.

Στη φαρμακευτική βιομηχανία απαντώνται διάφοροι τύποι Τυποποιημένων Λειτουργικών Διαδικασιών (Standard Operating Procedures – SOPs), οι οποίοι καλύπτουν το σύνολο των λειτουργιών που σχετίζονται με την παραγωγή, τον ποιοτικό έλεγχο, τη διασφάλιση ποιότητας, την ασφάλεια, τη συντήρηση και τη συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις. Η ονομασία και η δομή των SOPs ενδέχεται να διαφέρουν μεταξύ οργανισμών, ωστόσο ο σκοπός τους παραμένει κοινός: η διασφάλιση της συνέπειας, της ποιότητας και της κανονιστικής συμμόρφωσης σε όλα τα επίπεδα λειτουργίας.

Οι Λειτουργικές SOPs (Operational SOPs) παρέχουν αναλυτικές οδηγίες για την εκτέλεση καθημερινών εργασιών και δραστηριοτήτων εντός των φαρμακευτικών εγκαταστάσεων. Περιλαμβάνουν διαδικασίες για τη χρήση και λειτουργία εξοπλισμού και οργάνων, τον χειρισμό πρώτων υλών και υλικών, καθώς και την εκτέλεση παραγωγικών διεργασιών. Η ύπαρξη τέτοιων SOPs διασφαλίζει ότι οι λειτουργίες πραγματοποιούνται με ομοιομορφία και σύμφωνα με τις εγκεκριμένες προδιαγραφές.

Οι SOPs Ποιοτικού Ελέγχου (Quality Control SOPs) καθορίζουν τις διαδικασίες που αφορούν την παρακολούθηση, τον έλεγχο και τη διατήρηση της ποιότητας των προϊόντων και των διεργασιών. Περιλαμβάνουν οδηγίες για δραστηριότητες όπως η δειγματοληψία, η αναλυτική δοκιμή, οι επιθεωρήσεις, η διαχείριση αποκλίσεων, η διερεύνηση αποτελεσμάτων εκτός προδιαγραφών (Out of Specification – OOS) και η επικύρωση αναλυτικών μεθόδων. Οι SOPs αυτές συνδέονται άμεσα με τη διασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων, καθώς καθορίζουν τον τρόπο καταγραφής, επεξεργασίας και ανασκόπησης των αποτελεσμάτων, σύμφωνα με τις αρχές ALCOA+.

Οι SOPs Διασφάλισης Ποιότητας (Quality Assurance SOPs) επικεντρώνονται στη δημιουργία, εφαρμογή και διατήρηση συστημάτων που εγγυώνται την ποιότητα και τη συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις. Περιλαμβάνουν διαδικασίες για τη διαχείριση τεκμηρίωσης, τον έλεγχο αλλαγών (Change Control), τη διενέργεια εσωτερικών ελέγχων (audits), τη διαχείριση αποκλίσεων και την επικύρωση διεργασιών και συστημάτων. Οι SOPs αυτές αποτελούν τον συνδετικό κρίκο μεταξύ του Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας (QMS), της κανονιστικής συμμόρφωσης και της συνεχούς βελτίωσης.

Οι SOPs Ασφάλειας (Safety SOPs) παρέχουν σαφείς και ολοκληρωμένες οδηγίες για τη διασφάλιση της ασφάλειας του προσωπικού, των εγκαταστάσεων και του περιβάλλοντος. Περιλαμβάνουν διαδικασίες για την αναγνώριση κινδύνων, την αξιολόγηση ρίσκου, την αντιμετώπιση έκτακτων περιστατικών και την εφαρμογή μέτρων πρόληψης. Κεντρικό στοιχείο των SOPs ασφάλειας αποτελεί το Δελτίο Δεδομένων Ασφαλείας Υλικών (Material Safety Data Sheet – MSDS), το οποίο παρέχει πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους ενός χημικού προϊόντος (υγεία, πυρκαγιά, αντιδραστικότητα, περιβαλλοντικές επιπτώσεις), καθώς και οδηγίες για τον ασφαλή χειρισμό του. Το MSDS εντάσσεται στο Παγκοσμίως Εναρμονισμένο Σύστημα Ταξινόμησης και Επισήμανσης Χημικών (GHS) και αποτελεί κρίσιμο έγγραφο για την προστασία ανθρώπων, εγκαταστάσεων και περιβάλλοντος.

Οι SOPs Εκπαίδευσης (Training SOPs) καθορίζουν τις διαδικασίες εκπαίδευσης του προσωπικού και την επαλήθευση της επάρκειας γνώσεων και δεξιοτήτων των εργαζομένων. Διασφαλίζουν ότι το προσωπικό είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο στις εφαρμοζόμενες διαδικασίες, στις απαιτήσεις ασφάλειας και στις κανονιστικές υποχρεώσεις, στοιχείο κρίσιμο για τη συμμόρφωση με GMP και για τη διασφάλιση της ποιότητας.

Οι SOPs Συντήρησης (Maintenance SOPs) περιγράφουν τις διαδικασίες τακτικής συντήρησης, βαθμονόμησης και αντιμετώπισης προβλημάτων του εξοπλισμού και των εγκαταστάσεων. Περιλαμβάνουν προληπτική συντήρηση, ελέγχους λειτουργικότητας και επισκευές, συμβάλλοντας στη διατήρηση της αξιοπιστίας των συστημάτων και στην αποφυγή αποκλίσεων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ποιότητα ή την ακεραιότητα των δεδομένων.

Οι SOPs Τεκμηρίωσης (Documentation SOPs) αφορούν τη διαχείριση και τον έλεγχο των εγγράφων και των αρχείων. Παρέχουν οδηγίες για τη δημιουργία, ανασκόπηση, έγκριση, αναθεώρηση και αρχειοθέτηση εγγράφων, όπως SOPs, αρχεία παρτίδων και προδιαγραφές. Οι SOPs αυτές είναι καθοριστικές για τη διασφάλιση της ιχνηλασιμότητας και της συμμόρφωσης με τις αρχές Data Integrity και ALCOA+.

Τέλος, οι SOPs Συμμόρφωσης ή Κανονιστικών Υποθέσεων (Compliance / Regulatory SOPs) περιγράφουν τις διαδικασίες που διασφαλίζουν την τήρηση των ισχυουσών νομοθεσιών, κανονισμών και προτύπων. Περιλαμβάνουν δραστηριότητες όπως κανονιστικές υποβολές, επιθεωρήσεις, εσωτερικούς και εξωτερικούς ελέγχους και αλληλεπίδραση με ρυθμιστικές αρχές.

Συνολικά, οι διαφορετικοί τύποι SOPs αποτελούν αλληλοσυμπληρούμενα στοιχεία ενός ολοκληρωμένου Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας. Μέσω της σύνδεσής τους με το Change Control, τη διασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων και την εφαρμογή των αρχών ALCOA+, οι SOPs συμβάλλουν ουσιαστικά στη διατήρηση της ποιότητας, της ασφάλειας και της κανονιστικής συμμόρφωσης στη φαρμακευτική βιομηχανία.

3.5.6 Εφαρμογή των SOPs στο Πλαίσιο Ποιότητας και Ασφάλειας

Η διαχείριση και αντιμετώπιση κινδύνων στη φαρμακευτική βιομηχανία συνδέεται άρρηκτα με τη χρήση και την ορθή εφαρμογή των Δελτίων Δεδομένων Ασφαλείας Υλικών (Material Safety Data Sheets – MSDS). Τα

MSDS παρέχουν κρίσιμες πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο αντίδρασης σε περίπτωση έκθεσης σε επικίνδυνες ουσίες, συμπεριλαμβανομένων των μέτρων πρώτων βοηθειών, των οδηγιών για την αντιμετώπιση περιστατικών πυρκαγιάς και των απαραίτητων ενεργειών για τον έλεγχο ή τον περιορισμό διαρροών χημικών ουσιών στο περιβάλλον. Οι πληροφορίες αυτές είναι καθοριστικής σημασίας για την προστασία του προσωπικού, των εγκαταστάσεων και του περιβάλλοντος.

Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δίνεται στο γεγονός ότι τα MSDS οφείλουν να είναι άμεσα και εύκολα προσβάσιμα σε όλους τους εργαζομένους που χειρίζονται ή ενδέχεται να έρθουν σε επαφή με επικίνδυνες ουσίες στον χώρο εργασίας. Παράλληλα, η ορθή ταξινόμηση και ο διαχωρισμός χημικών ουσιών, δραστικών φαρμακευτικών ουσιών και ενδιάμεσων προϊόντων πρέπει να πραγματοποιείται βάσει πινάκων χημικής συμβατότητας, προκειμένου να αποφεύγονται ατυχήματα και ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Κάθε φαρμακευτικός οργανισμός δύναται να αναπτύσσει SOPs προσαρμοσμένες στις ιδιαιτερότητες των λειτουργιών, των προϊόντων και του Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας (QMS) του, σύμφωνα με τις κανονιστικές απαιτήσεις και τις βέλτιστες πρακτικές του κλάδου (Hampton, 2023).

3.5.7 Γενικό Περιεχόμενο και Δομή των SOPs

Μετά την κατηγοριοποίηση των Τυποποιημένων Λειτουργικών Διαδικασιών (SOPs) ανάλογα με το πεδίο εφαρμογής τους, ιδιαίτερη σημασία αποκτά η δομή και το περιεχόμενό τους. Η αποτελεσματικότητα και η ορθή εφαρμογή ενός SOP εξαρτώνται άμεσα από τον τρόπο με τον οποίο αυτό είναι οργανωμένο και τεκμηριωμένο, ώστε να διασφαλίζεται η σαφήνεια, η ιχνηλασιμότητα και η συμμόρφωση με τις αρχές διαχείρισης ποιότητας.

Η αποτελεσματικότητα των SOPs εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη σαφή δομή και την πληρότητα του περιεχομένου τους. Συνήθως, ένα έγγραφο SOP περιλαμβάνει συγκεκριμένα βασικά στοιχεία που διασφαλίζουν την ιχνηλασιμότητα, τη σαφήνεια και τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις Data Integrity και ALCOA+. Ενδεικτικά, οι κύριες ενότητες ενός SOP περιλαμβάνουν:

- Τίτλο SOP, όνομα συντάκτη και αναθεωρητή
- Ημερομηνία έναρξης ισχύος και ημερομηνία επόμενης αναθεώρησης
- Αριθμό έκδοσης και αρίθμηση σελίδων
- Σκοπό και πεδίο εφαρμογής
- Καθορισμό αρμοδιοτήτων και εμπλεκόμενων τμημάτων
- Ορισμούς όρων και συντομογραφιών
- Αναλυτική περιγραφή των βημάτων ή οδηγιών (κύριο σώμα του SOP)
- Προφυλάξεις, προειδοποιήσεις και ειδικές σημειώσεις
- Καθορισμό παραμέτρων, ορίων και αποδεκτών τιμών
- Ιστορικό αναθεωρήσεων
- Υπογραφές έγκρισης

Η σαφής αυτή δομή ενισχύει την κατανόηση και τη σωστή εφαρμογή των SOPs, ενώ παράλληλα διασφαλίζει ότι οι διαδικασίες καταγραφής και ανασκόπησης των δεδομένων συμμορφώνονται με τις αρχές ALCOA+, καθιστώντας τα δεδομένα αποδιδόμενα, ευανάγνωστα, σύγχρονα, πρωτότυπα, ακριβή, πλήρη, συνεπή, διατηρήσιμα και διαθέσιμα.

3.5.8 Εφαρμογή, Εκπαίδευση και Συνεχής Βελτίωση των SOPs

Μετά την ανάλυση της δομής και του περιεχομένου των Τυποποιημένων Λειτουργικών Διαδικασιών (SOPs), ιδιαίτερη σημασία αποκτά ο τρόπος με τον οποίο αυτές εφαρμόζονται, διατηρούνται και βελτιστοποιούνται στο πλαίσιο του οργανισμού. Η αποτελεσματική διαχείριση των SOPs δεν περιορίζεται στη σύνταξή τους, αλλά επεκτείνεται στη συνεχή εκπαίδευση του προσωπικού, στην τακτική αναθεώρηση και στην ενσωμάτωσή τους σε ένα δυναμικό σύστημα συνεχούς βελτίωσης.

Μετά την ανάπτυξή τους, οι SOPs πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικά σε ολόκληρο τον οργανισμό. Αυτό προϋποθέτει σαφή επικοινωνία και κατάλληλη εκπαίδευση του προσωπικού που είναι υπεύθυνο για την εκτέλεση των σχετικών διαδικασιών. Η εκπαίδευση μπορεί να περιλαμβάνει τόσο θεωρητική κατάρτιση όσο και γραπτές ή αντικειμενικές αξιολογήσεις (π.χ. τεστ κατανόησης), ώστε να επιβεβαιώνεται η αποτελεσματική κατανόηση και εφαρμογή των SOPs.

Εξίσου σημαντική είναι η τακτική αναθεώρηση και επικαιροποίηση των SOPs, προκειμένου να ανταποκρίνονται σε αλλαγές που αφορούν διεργασίες, τεχνολογίες ή κανονιστικές απαιτήσεις. Η διαδικασία αυτή εντάσσεται στο Σύστημα Ελέγχου Αλλαγών (Change Control), καθώς κάθε τροποποίηση SOP απαιτεί επίσημη αξιολόγηση, έγκριση και τεκμηρίωση πριν τεθεί σε ισχύ. Με τον τρόπο αυτό διασφαλίζεται ότι οι αλλαγές εφαρμόζονται με ελεγχόμενο και ιχνηλάσιμο τρόπο, χωρίς να επηρεάζεται αρνητικά η ποιότητα ή η συμμόρφωση.

Παράλληλα, στρατηγικές Συνεχούς Βελτίωσης (Continuous Improvement – CI), όπως οι μέθοδοι Lean Six Sigma, μπορούν να αξιοποιηθούν για τη βελτιστοποίηση των SOPs, την απλοποίηση των διεργασιών και την ενίσχυση της επιχειρησιακής αποδοτικότητας. Η ενσωμάτωση τέτοιων προσεγγίσεων ενισχύει τη λειτουργικότητα του Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας και συμβάλλει στη μείωση αποκλίσεων και κινδύνων.

Τα MSDS και οι SOPs αποτελούν αλληλοσυμπληρούμενα εργαλεία για τη διασφάλιση της ασφάλειας, της ποιότητας και της κανονιστικής συμμόρφωσης στη φαρμακευτική βιομηχανία. Μέσω της ορθής δομής, της αποτελεσματικής εφαρμογής, της σύνδεσης με το Change Control και της συμμόρφωσης με τις αρχές Data Integrity και ALCOA+, διασφαλίζεται ένα αξιόπιστο και λειτουργικό πλαίσιο για τη συνεχή βελτίωση και την προστασία της δημόσιας υγείας.

3.5.9 Τεκμηρίωση και Τήρηση Αρχείων στη Φαρμακευτική Βιομηχανία

Σε άμεση συνέχεια της ανάλυσης των Τυποποιημένων Λειτουργικών Διαδικασιών (SOPs) και του ρόλου τους στη φαρμακευτική βιομηχανία, ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στο σύστημα τεκμηρίωσης και στην τήρηση αρχείων, το οποίο αποτελεί θεμελιώδη παράγοντα για την αποτελεσματική εφαρμογή και τη διατήρηση των διαδικασιών αυτών.

Η συνεχής βελτίωση των SOPs στηρίζεται στην ύπαρξη ενός ολοκληρωμένου και αξιόπιστου συστήματος τεκμηρίωσης και τήρησης αρχείων. Ότι σχετίζεται με εκπαίδευση προσωπικού, εφαρμογή διαδικασιών καθώς και την αναθεώρηση τους, πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια και ακρίβεια προκειμένου να υπάρξει ιχνηλασιμότητα. Καταγράφοντας όλα τα δεδομένα δίνεται η δυνατότητα συλλογής δεδομένων που επιτρέπουν την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων στο πλαίσιο συνεχούς βελτίωσης. Επομένως, η τεκμηρίωση και η ορθή τήρηση αρχείων αποτελούν μέρος της διαχείρισης των SOPs, που συμβάλλουν στο σύστημα διαχείρισης ποιότητας.

Η τεκμηρίωση στη φαρμακευτική βιομηχανία αποτελεί μια συστηματική και οργανωμένη διαδικασία που περιλαμβάνει τη δημιουργία, τον έλεγχο, την επικύρωση, την έκδοση, τη διατήρηση και την ανασκόπηση εγγράφων και αρχείων. Η ορθή και σχολαστική τήρηση της τεκμηρίωσης και των αρχείων είναι θεμελιώδους σημασίας για τη διασφάλιση της ποιότητας, της ασφάλειας και της κανονιστικής συμμόρφωσης των φαρμακευτικών προϊόντων.

Αποτελεσματικές πρακτικές τεκμηρίωσης υποστηρίζουν την απρόσκοπτη λειτουργία των παραγωγικών και εργαστηριακών διεργασιών και παρέχουν μια πλήρη και ιχνηλάσιμη εικόνα κάθε σταδίου της φαρμακευτικής παραγωγής. Με τον τρόπο αυτό ενισχύεται η λογοδοσία και η υπευθυνότητα σε όλο τον κύκλο ζωής του προϊόντος. Παράλληλα, η τεκμηρίωση λειτουργεί ως εργαλείο μεταφοράς γνώσης, διευκολύνοντας τη διατήρηση της οργανωσιακής μνήμης και τη συνέχιση των δραστηριοτήτων με συνέπεια και ακρίβεια.

Η ανάλυση των καταγεγραμμένων δεδομένων και αρχείων επιτρέπει επίσης τον εντοπισμό ευκαιριών βελτίωσης, συμβάλλοντας στη Συνεχή Βελτίωση (Continuous Improvement – CI) των διεργασιών (Patel & Chotai, 2011). Επιπλέον, η ολοκληρωμένη και αξιόπιστη τεκμηρίωση αποτελεί βασικό αποδεικτικό στοιχείο συμμόρφωσης με τις κανονιστικές απαιτήσεις, αποδεικνύοντας ότι οι διεργασίες εκτελούνται σύμφωνα με εγκεκριμένες μεθόδους και ότι τυχόν αποκλίσεις αναγνωρίζονται, διερευνώνται και διαχειρίζονται με ορθό τρόπο.

Ορθές Πρακτικές Τεκμηρίωσης (Good Documentation Practices – GDP)

Οι Ορθές Πρακτικές Τεκμηρίωσης (Good Documentation Practices – GDP) αποτελούν κρίσιμο πυλώνα για την ακριβή και αξιόπιστη καταγραφή όλων των δραστηριοτήτων και λειτουργιών στη φαρμακευτική βιομηχανία. Οι πρακτικές αυτές είναι απαραίτητες σε κάθε ρυθμιζόμενο κλάδο, όπως η υγειονομική περίθαλψη και η φαρμακευτική παραγωγή, και διασφαλίζουν τη συμμόρφωση με διεθνή πρότυπα και

κανονιστικά πλαίσια, όπως οι Ορθές Παρασκευαστικές Πρακτικές (GMP), οι Ορθές Εργαστηριακές Πρακτικές (GLP) και οι Ορθές Κλινικές Πρακτικές (GCP).

Οι GDP παρέχουν σαφείς οδηγίες για τη δημιουργία, την τροποποίηση, την αναπαραγωγή, τη διανομή και την αρχειοθέτηση εγγράφων και αρχείων, εξασφαλίζοντας ότι όλα τα δεδομένα είναι αυθεντικά, ευανάγνωστα, σύγχρονα, πρωτότυπα και ακριβή, σύμφωνα με τις αρχές ALCOA. Μέσω της εφαρμογής των GDP διασφαλίζεται η διαφάνεια, η ιχνηλασιμότητα και η ακεραιότητα των δεδομένων, στοιχεία απολύτως απαραίτητα για τη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων και τη διατήρηση της εμπιστοσύνης των ρυθμιστικών αρχών (Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards – cGMP, 2016).

Βασικά Στοιχεία των Ορθών Πρακτικών Τεκμηρίωσης

Τα κύρια στοιχεία που συνθέτουν τις Ορθές Πρακτικές Τεκμηρίωσης στη φαρμακευτική βιομηχανία περιλαμβάνουν:

1. Σχεδιασμός εγγράφων

Τα έγγραφα πρέπει να είναι σαφή, συνοπτικά και ολοκληρωμένα, περιλαμβάνοντας όλες τις απαραίτητες πληροφορίες που απαιτούνται για την ορθή εκτέλεση μιας διαδικασίας ή δραστηριότητας.

2. Τήρηση αρχείων

Τα αρχεία οφείλουν να διατηρούνται με τρόπο που να διασφαλίζει την άμεση ανάκτησή τους, καθώς και την ασφαλή αποθήκευση και προστασία τους από μη εξουσιοδοτημένη πρόσβαση ή απώλεια.

3. Ακεραιότητα δεδομένων (Data Integrity)

Όλα τα δεδομένα πρέπει να καταγράφονται τη χρονική στιγμή της παρατήρησης ή της ενέργειας και να αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια την πραγματική κατάσταση. Η αξιοπιστία και η ακρίβεια των δεδομένων αποτελούν βασική απαίτηση για την κανονιστική συμμόρφωση.

4. Διορθώσεις και αλλαγές

Οποιαδήποτε τροποποίηση στα αρχεία πρέπει να πραγματοποιείται με τρόπο που να μην αποκρύπτει την αρχική καταγραφή. Ο λόγος της αλλαγής, καθώς και η ταυτότητα του ατόμου που την πραγματοποίησε, πρέπει να τεκμηριώνονται πλήρως, σύμφωνα με τις αρχές ALCOA+.

5. Εκπαίδευση προσωπικού

Όλο το προσωπικό πρέπει να εκπαιδεύεται στις GDP, ώστε να κατανοεί τη σημασία της ορθής τεκμηρίωσης και να εφαρμόζει τις πρακτικές αυτές με συνέπεια στις καθημερινές του δραστηριότητες.

Η εφαρμογή των GDP συνδέεται άμεσα με το Σύστημα Ελέγχου Αλλαγών (Change Control), καθώς κάθε τροποποίηση σε έγγραφα, διαδικασίες ή συστήματα τεκμηρίωσης απαιτεί επίσημη αξιολόγηση, έγκριση και τεκμηρίωση. Με τον τρόπο αυτό διασφαλίζεται ότι οι αλλαγές εφαρμόζονται ελεγχόμενα, χωρίς να τίθεται σε κίνδυνο η ακεραιότητα των δεδομένων ή η κανονιστική συμμόρφωση.

3.5.10 Ηλεκτρονικά Αρχεία στη Φαρμακευτική Βιομηχανία

Σε συνέχεια της ανάλυσης των Ορθών Πρακτικών Τεκμηρίωσης και της σημασίας της διαχείρισης εγγράφων και αρχείων στη φαρμακευτική βιομηχανία, ιδιαίτερη έμφαση δίνεται πλέον στην ψηφιοποίηση της τεκμηρίωσης μέσω της χρήσης ηλεκτρονικών αρχείων. Η μετάβαση από έντυπα συστήματα σε ηλεκτρονικά περιβάλλοντα αποτελεί σημαντική εξέλιξη στη διαχείριση δεδομένων, καθώς επηρεάζει άμεσα την ακεραιότητα, την ιχνηλασιμότητα και την κανονιστική συμμόρφωση των φαρμακευτικών διεργασιών.

3.5.10 Ηλεκτρονικά Αρχεία στη Φαρμακευτική Βιομηχανία

Τα ηλεκτρονικά αρχεία διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη φαρμακευτική βιομηχανία, καθώς συμβάλλουν ουσιαστικά στη διασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων (Data Integrity), στην κανονιστική συμμόρφωση και στη βελτίωση της επιχειρησιακής αποδοτικότητας. Χρησιμοποιούνται ευρέως σε πολλούς τομείς, όπως οι κλινικές δοκιμές, ο ποιοτικός έλεγχος, η διασφάλιση ποιότητας, οι κανονιστικές υποβολές και η φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Στο πλαίσιο των κλινικών μελετών, ηλεκτρονικά αρχεία όπως οι ηλεκτρονικές φόρμες καταγραφής δεδομένων (electronic Case Report Forms – eCRFs) και τα ηλεκτρονικά δεδομένα που αναφέρονται απευθείας από τους ασθενείς (electronic Patient-Reported Outcomes – ePROs) χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο για τη συλλογή και διαχείριση δεδομένων. Η χρήση αυτών των συστημάτων βελτιώνει την ακρίβεια των δεδομένων, μειώνει τον χρόνο διάθεσής τους και ενισχύει τη συμμόρφωση των συμμετεχόντων στις κλινικές δοκιμές.

Η φαρμακευτική βιομηχανία λειτουργεί σε ένα ιδιαίτερα αυστηρό κανονιστικό περιβάλλον και τα ηλεκτρονικά αρχεία αποτελούν βασικό μέσο απόδειξης της συμμόρφωσης με τις απαιτήσεις των Ορθών Παρασκευαστικών Πρακτικών (GMP), των Ορθών Κλινικών Πρακτικών (GCP) και των Ορθών Εργαστηριακών Πρακτικών (GLP). Ειδικότερα, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA) έχει θεσπίσει ειδικό κανονιστικό πλαίσιο για τα ηλεκτρονικά αρχεία και τις ηλεκτρονικές υπογραφές μέσω του 21 CFR Part 11, με σκοπό τη διασφάλιση της αξιοπιστίας, της αυθεντικότητας και της εμπιστοσύνης στα ηλεκτρονικά δεδομένα.

Παράλληλα, τα ηλεκτρονικά αρχεία διευκολύνουν την εφαρμογή σύγχρονων προσεγγίσεων ποιότητας, όπως ο Σχεδιασμός με Βάση την Ποιότητα (Quality by Design – QbD) και η Τεχνολογία Αναλυτικού Ελέγχου Διεργασιών (Process Analytical Technology – PAT). Οι προσεγγίσεις αυτές βασίζονται στη συλλογή, επεξεργασία και ανάλυση μεγάλου όγκου δεδομένων σε πραγματικό χρόνο, κάτι που καθίσταται εφικτό μόνο μέσω αξιόπιστων και επικυρωμένων ηλεκτρονικών συστημάτων.

Πλεονεκτήματα των Ηλεκτρονικών Αρχείων έναντι των Έντυπων

Η χρήση ηλεκτρονικών αρχείων στη φαρμακευτική βιομηχανία παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με τα παραδοσιακά έντυπα αρχεία:

1. Αποδοτικότητα και προσβασιμότητα

Τα ηλεκτρονικά αρχεία επιτρέπουν την ταχεία και αποδοτική πρόσβαση, ανάκτηση και κοινοποίηση πληροφοριών, μειώνοντας τον χρόνο που απαιτείται για την εύρεση δεδομένων. Επιπλέον, μπορούν να είναι προσβάσιμα από διαφορετικές τοποθεσίες, διευκολύνοντας την απομακρυσμένη εργασία και τη συνεργασία μεταξύ ομάδων .

2. Ακεραιότητα δεδομένων (Data Integrity)

Τα ηλεκτρονικά συστήματα μειώνουν τον κίνδυνο ανθρώπινων σφαλμάτων που συνδέονται με τη χειροκίνητη καταγραφή δεδομένων. Παράλληλα, ενσωματώνουν λειτουργίες όπως χρονοσφραγίδες (date/time stamps), έλεγχο πρόσβασης χρηστών και audit trails, οι οποίες ενισχύουν την ιχνηλασιμότητα και διασφαλίζουν τη συμμόρφωση με τις αρχές ALCOA+ (cGMP, 2016).

3. Αποθήκευση και αρχειοθέτηση

Τα ηλεκτρονικά αρχεία απαιτούν σημαντικά λιγότερο φυσικό χώρο αποθήκευσης σε σχέση με τα έντυπα αρχεία. Επιπλέον, μπορούν να δημιουργούνται αντίγραφα ασφαλείας και να αρχειοθετούνται με πιο αποτελεσματικό και ασφαλή τρόπο, μειώνοντας τον κίνδυνο απώλειας δεδομένων (*FDA Guidance Documents, 2018*).

4. Κανονιστική συμμόρφωση και ασφάλεια

Τα ηλεκτρονικά αρχεία μπορούν να προστατεύονται μέσω κρυπτογράφησης, ελέγχου πρόσβασης και διαβαθμισμένων δικαιωμάτων χρηστών, ενισχύοντας την ασφάλεια των δεδομένων. Παράλληλα, διευκολύνουν τη συμμόρφωση με κανονιστικά πλαίσια, όπως το 21 CFR Part 11 του FDA, το οποίο θέτει σαφείς απαιτήσεις για τα ηλεκτρονικά αρχεία και τις ηλεκτρονικές υπογραφές.

5. Οικονομική αποδοτικότητα

Αν και η αρχική επένδυση για την εγκατάσταση συστημάτων ηλεκτρονικών αρχείων μπορεί να είναι σημαντική, μακροπρόθεσμα προκύπτουν ουσιαστικά οικονομικά οφέλη. Αυτά περιλαμβάνουν τη μείωση του κόστους φυσικής αρχειοθέτησης, χαρτιού και εκτυπώσεων, καθώς και τη βελτίωση της συνολικής επιχειρησιακής αποδοτικότητας. Επιπλέον, πολλές εξειδικευμένες εταιρείες λογισμικού προσφέρουν ολοκληρωμένες λύσεις που υποστηρίζουν τη συμμόρφωση με όλες τις σχετικές κανονιστικές απαιτήσεις.

Η διαχείριση των ηλεκτρονικών αρχείων συνδέεται άμεσα με το Σύστημα Ελέγχου Αλλαγών (Change Control), καθώς κάθε τροποποίηση σε ηλεκτρονικά συστήματα, δομές δεδομένων ή δικαιώματα πρόσβασης πρέπει να αξιολογείται, να εγκρίνεται και να τεκμηριώνεται επίσημα. Με τον τρόπο αυτό διασφαλίζεται ότι οι αλλαγές δεν επηρεάζουν αρνητικά την ακεραιότητα των δεδομένων ή την κανονιστική συμμόρφωση.

3.5.11 Audit Trails και Ρόλος τους στη Διασφάλιση της Ακεραιότητας Δεδομένων

Σε συνέχεια της ανάλυσης των ηλεκτρονικών αρχείων και της σημασίας τους στη διαχείριση φαρμακευτικών δεδομένων, κρίσιμο ρόλο στη διασφάλιση της αξιοπιστίας και της ακεραιότητας των ηλεκτρονικών πληροφοριών διαδραματίζουν τα audit trails. Τα audit trails αποτελούν βασικό μηχανισμό ελέγχου, ο οποίος επιτρέπει την πλήρη ιχνηλασιμότητα των ενεργειών που πραγματοποιούνται εντός των ηλεκτρονικών συστημάτων.

Τα audit trails (ίχνη ελέγχου) αποτελούν ασφαλή, υπολογιστικά παραγόμενα και χρονοσφραγισμένα ηλεκτρονικά αρχεία, τα οποία επιτρέπουν την πλήρη ανακατασκευή της αλληλουχίας των ενεργειών που σχετίζονται με τη δημιουργία, την τροποποίηση ή τη διαγραφή ενός ηλεκτρονικού αρχείου. Στη φαρμακευτική βιομηχανία, τα audit trails διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη διασφάλιση της ακεραιότητας των δεδομένων (Data Integrity – DI) και αποτελούν βασική κανονιστική απαίτηση από ρυθμιστικές αρχές όπως ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Commission 2015).

Ένα αποτελεσματικό audit trail λειτουργεί ως συνεχές και αξιόπιστο χρονικό καταγραφής δραστηριοτήτων, διασφαλίζοντας τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις των Ορθών Παρασκευαστικών Πρακτικών (GMP), των Ορθών Κλινικών Πρακτικών (GCP) και άλλων κανονιστικών πλαισίων. Παρέχει πλήρως ιχνηλάσιμη ιστορία κάθε συναλλαγής ή ενέργειας, επιτρέποντας τον εντοπισμό μη εξουσιοδοτημένης πρόσβασης ή μη εγκεκριμένων τροποποιήσεων στα δεδομένα και, κατ' επέκταση, ενισχύει την ασφάλεια και την αξιοπιστία τους.

Τα audit trails αποτελούν θεμελιώδη μηχανισμό διασφάλισης της ακεραιότητας και της ιχνηλασιμότητας των δεδομένων σε όλους τους τομείς της φαρμακευτικής βιομηχανίας. Καταγράφουν κάθε ενέργεια που σχετίζεται με ένα δεδομένο, συμπεριλαμβανομένης της ταυτότητας του χρήστη που πραγματοποίησε την ενέργεια, του ακριβούς χρόνου εκτέλεσής της και της φύσης της αλλαγής. Η ολοκληρωμένη αυτή καταγραφή επιτρέπει την επαλήθευση της ακρίβειας και της αξιοπιστίας των δεδομένων, σύμφωνα με τις αρχές ALCOA+, καθώς τα δεδομένα παραμένουν αποδιδόμενα, σύγχρονα, πρωτότυπα και ακριβή καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής τους.

Επιπλέον, τα audit trails παρέχουν ένα χρονολογικά ταξινομημένο ιστορικό, το οποίο επιτρέπει την παρακολούθηση της πορείας ενός δεδομένου από τη στιγμή της δημιουργίας του έως την τελική του κατάσταση. Η δυνατότητα αυτή είναι ιδιαίτερα κρίσιμη κατά τη διάρκεια διερευνήσεων, εσωτερικών και εξωτερικών ελέγχων, καθώς και δραστηριοτήτων Διασφάλισης Ποιότητας (Quality Assurance). Μέσω των audit trails ενισχύεται η λογοδοσία, ενώ διευκολύνεται ο εντοπισμός πιθανών αδυναμιών ή αποκλίσεων σε διεργασίες ή συστήματα.

Οι ρυθμιστικές αρχές, όπως ο FDA και ο EMA, απαιτούν την εφαρμογή audit trails στα συστήματα που διαχειρίζονται ηλεκτρονικά δεδομένα, ως αποδεικτικό στοιχείο συμμόρφωσης με τις κανονιστικές απαιτήσεις.

Τα audit trails παρέχουν τεκμηριωμένες αποδείξεις για την ακεραιότητα και την ιχνηλασιμότητα των δεδομένων, στοιχείο απαραίτητο για την επιτυχή έκβαση κανονιστικών επιθεωρήσεων και ελέγχων.

Παράδειγμα Εφαρμογής Audit Trail σε Σύστημα HPLC

Σε ένα σύστημα Υγρής Χρωματογραφίας Υψηλής Απόδοσης (High Performance Liquid Chromatography – HPLC), το audit trail αποτελεί ασφαλές, χρονοσφραγισμένο και υπολογιστικά παραγόμενο αρχείο που καταγράφει όλες τις ενέργειες που σχετίζονται με τα ηλεκτρονικά δεδομένα του συστήματος. Ενδεικτικά, κατά την εκτέλεση μιας ανάλυσης HPLC, το audit trail καταγράφει:

- το όνομα χρήστη του αναλυτή και την ακριβή ημερομηνία και ώρα σύνδεσής του στο σύστημα,
- τις παραμέτρους της ανάλυσης, όπως τον τύπο της στήλης, τη ροή, τη θερμοκρασία και το πρόγραμμα βαθμίδωσης,
- οποιαδήποτε τροποποίηση των παραμέτρων, μαζί με την ταυτότητα του χρήστη που την πραγματοποίησε και τον χρόνο εκτέλεσης,
- την ώρα έναρξης και ολοκλήρωσης της ανάλυσης,
- τυχόν σφάλματα ή προειδοποιήσεις που παρήγαγε το σύστημα κατά τη διάρκεια της ανάλυσης,
- την ημερομηνία, την ώρα και τον χρήστη που ανασκόπησε και ενέκρινε τα αποτελέσματα.

Σε περίπτωση τροποποίησης των αρχικών δεδομένων, το audit trail καταγράφει την αρχική τιμή, τη νέα τιμή, τον χρήστη που πραγματοποίησε την αλλαγή και τον χρόνο εκτέλεσης. Με τον τρόπο αυτό διασφαλίζεται η πλήρης ιχνηλασιμότητα και η ακεραιότητα των δεδομένων, στοιχεία απαραίτητα για την κανονιστική συμμόρφωση και τον ποιοτικό έλεγχο.

Σε περιπτώσεις αποκλίσεων ή αποτελεσμάτων εκτός προδιαγραφών (Out of Specification – OOS), το Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας οφείλει να ενεργοποιεί τις κατάλληλες διαδικασίες διερεύνησης και τεκμηρίωσης. Τα audit trails, σε συνδυασμό με τα σχετικά αρχεία αποκλίσεων, εξετάζονται συστηματικά κατά τη διάρκεια επιθεωρήσεων, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η συμμόρφωση των συστημάτων και η αποτελεσματική εφαρμογή των διαδικασιών Change Control και Data Integrity (Deepa, et. al 2025)

Κεφάλαιο 4: Τεκμηρίωση εξοπλισμού εργαστηρίου

Αυτό το κεφάλαιο επικεντρώνεται στις ορθές πρακτικές τεκμηρίωσης που εφαρμόζονται στο εργαστήριο ποιοτικού ελέγχου της φαρμακευτικής βιομηχανίας, με στόχο τη διασφάλιση της αξιοπιστίας, της ιχνηλασιμότητας και της ακεραιότητας των δεδομένων. Η τεκμηρίωση αποτελεί κρίσιμο στοιχείο κάθε εργαστηριακής διεργασίας, καθώς συνδέεται άμεσα με τη συμμόρφωση προς τα κανονιστικά πλαίσια, την ορθή λειτουργία του εξοπλισμού και την ποιότητα των παραγόμενων αποτελεσμάτων. Στο πλαίσιο αυτό, η ορθή καταγραφή, η σωστή διαχείριση των εγγράφων και η τήρηση τυποποιημένων διαδικασιών αποτελούν βασικούς παράγοντες για την επίτευξη ενός αποτελεσματικού συστήματος ποιότητας.

4.1 Κατηγορίες Εξοπλισμού Ποιοτικού Ελέγχου σε Εργαστήριο Φαρμακευτικής Βιομηχανίας

Το εργαστήριο Ποιοτικού Ελέγχου (Quality Control – QC) στη φαρμακευτική βιομηχανία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διασφάλιση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων. Για την επίτευξη των στόχων αυτών, χρησιμοποιείται ένα ευρύ φάσμα εργαστηριακού και αναλυτικού εξοπλισμού, ο οποίος καλύπτει φυσικοχημικές, μηχανικές, περιβαλλοντικές και αναλυτικές δοκιμές. Ο εξοπλισμός αυτός μπορεί να ταξινομηθεί σε διακριτές κατηγορίες, ανάλογα με τη λειτουργία και την εφαρμογή του.

Εξοπλισμός Φυσικοχημικών Μετρήσεων

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει όργανα που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό βασικών φυσικοχημικών όπως:

- pH
- Αγωγιμότητα
- Σημείο τήξεως
- Μάζα - Βάρος
- Ιξώδες
- Πυκνότητα
- Διαπερατότητα

Εφαρμογή:

Οι παραπάνω παράμετροι αποτελούν κρίσιμους δείκτες ποιότητας και χρησιμοποιούνται σε διάφορους εργαστηριακούς ελέγχους όπως, ταυτοποίηση (identification), σταθερότητα (stability), ομοιογένεια εντός της παρτίδας (mass variation), με τελικό σκοπό την διασφάλιση ότι το προς έλεγχο φαρμακευτικό προϊόν συμφωνεί με συγκεκριμένες προδιαγραφές (specifications) όπως αυτές ορίζονται από τις Φαρμακοποιίες (EP, BP, USP, ANVISA, FDA).

Παρακάτω αποτυπώνονται ενδεικτικές φωτογραφίες διαφόρων διατάξεων προσδιορισμού φυσικοχημικών παραμέτρων.

Πεχάμετρο

Αποτελεί όργανο προσδιορισμού της οξύτητας ενός διαλύματος, με αυτόματη μέτρηση της ενεργότητας των υδρογονοκατιόντων στο προς μέτρηση διάλυμα.



Εικόνα 9. Επιτραπέζιο πεχόμετρο

Αγωγιμόμετρο

Αποτελεί όργανο μέτρησης της ηλεκτρικής αγωγιμότητας ενός διαλύματος, δηλαδή την ευκολία με την οποία το ηλεκτρικό ρεύμα άγεται από τον προς έλεγχο διάλυμα. Υπάρχουν διάφοροι τύποι αγωγιμόμετρων όπως φορητά, επιτραπέζια αλλά και in-line για συνεχή παρακολούθηση.



Εικόνα 10. Φορητό αγωγιμόμετρο

Συσκευή μέτρησης σημείου τήξεως

Σε δείγμα που περιέχει προσμίξεις, το σημείο τήξης συνήθως μειώνεται και εμφανίζεται σε μεγαλύτερο θερμοκρασιακό εύρος. Έτσι, η μέτρηση βοηθά στον ποιοτικό έλεγχο πρώτων υλών και τελικών φαρμακευτικών προϊόντων.



Εικόνα 11. Συσκευή μέτρησης σημείου τήξεως

Θερμοζυγός

Ο θερμοζυγός είναι όργανο θερμοβαρυμετρικής ανάλυσης όπου μετρά τις μεταβολές μάζας ενός δείγματος σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία. Χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό υγρασίας, πτητικών συστατικών και θερμικής σταθερότητας.



Εικόνα 12. Θερμοζυγός

Ιξωδόμετρο

Η συγκεκριμένη διάταξη χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του ιξώδους υγρών και ημιστερεών προϊόντων. Το ιξώδες αποτελεί κρίσιμη παράμετρο για κρέμες, γέλες, ενέσιμα και διαλύματα, επηρεάζοντας τη ροή, τη σταθερότητα και την απόδοση του προϊόντος.



Εικόνα 13. Ιξωδόμετρο

Πυκνόμετρο

Προσδιορίζει την πυκνότητα υγρών ή στερεών υλικών. Η συγκεκριμένη παράμετρος αποτελεί σημαντικό δείκτη ταυτοποίησης και χρησιμοποιείται για τον έλεγχο καθαρότητας, προσδιορισμού συγκέντρωσης. Η λειτουργία του βασίζεται στη μέτρηση της μάζας γνωστού όγκου υγρού σε συγκεκριμένη θερμοκρασία.



Εικόνα 14. Πυκνόμετρο

Εξοπλισμός Ενόργανης Αναλυτικής Χημείας - Φασματοσκοπία

Ενόργανες αναλυτικές διατάξεις αυτής της κατηγορίας χρησιμοποιούνται για την ποιοτική και ποσοτική ανάλυση δραστικών ουσιών, προσμίξεων και βοηθητικών υλών.

Ενδεικτικός εξοπλισμός:

- Φασματοφωτόμετρο υπεριώδους – ορατού
- Φασματοφωτόμετρο φθορισμού
- Φασματοφωτόμετρο ατομικής απορρόφησης

- Αναλυτής μεγέθους σωματιδίων
- Αναλυτής σωματιδίων σε υγρά
- Αναλυτής ολικού οργανικού άνθρακα

Εφαρμογή:

Τα παραπάνω όργανα αποτελούν σύγχρονα αναλυτικά συστήματα που χρησιμοποιούνται ευρέως για τον έλεγχο ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων και πρώτων υλών. Οι φασματοσκοπικές τεχνικές, επιτρέπουν την ποιοτική και ποσοτική ανάλυση ουσιών με υψηλή ακρίβεια και ευαισθησία.

Παράλληλα, όργανα όπως ο αναλυτής μεγέθους σωματιδίων, ο αναλυτής σωματιδίων σε υγρά και ο αναλυτής ολικού οργανικού άνθρακα χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο φυσικών χαρακτηριστικών και πιθανών προσμίξεων σε φαρμακευτικά σκευάσματα και νερό φαρμακευτικής χρήσης. Η χρήση τους συμβάλλει στη διασφάλιση της ποιότητας, της σταθερότητας και της ασφάλειας των τελικών προϊόντων.

Φασματοφωτόμετρο υπεριώδους – ορατού

Το φασματοφωτόμετρο υπεριώδους – ορατού μετρά την απορρόφηση της ακτινοβολίας στην υπεριώδη και ορατή περιοχή του φάσματος. Χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό προσδιορισμό δραστικών ουσιών και προσμίξεων.



Εικόνα 15. Φασματοφωτόμετρο υπεριώδους – ορατού

Φασματοφωτόμετρο φθορισμού

Η συγκεκριμένη διάταξη φασματοσκοπίας βρίσκει εφαρμογή σε μέτρηση μορίων που έχουν την ικανότητα να φθορίζουν. Στην περίπτωση αυτή η ευαισθησία του φθορισμόμετρου είναι της τάξης των ppb και σε ορισμένες περιπτώσεις έως και ppt.



Εικόνα 16. Φασματοφωτόμετρο φθορισμού

Φασματοφωτόμετρο ατομικής απορρόφησης

Αναλυτικό όργανο που χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό προσδιορισμό βαρέων μετάλλων και ιχνοστοιχείων μετάλλων.



Εικόνα 17. Φασματοφωτόμετρο ατομικής απορρόφησης

Αναλυτής μεγέθους σωματιδίων laser

Αναλυτικό όργανο που βρίσκει εφαρμογή στον προσδιορισμό του μεγέθους και της κατανομής σωματιδίων μέσω της σκέδασης/περίθλασης ακτίνας laser από τα σωματίδια. Η κοκκομετρία επηρεάζει σημαντικά τη ροή, τη συμπίεση και τη βιοδιαθεσιμότητα στερεών μορφών.



Εικόνα 18. Αναλυτής μεγέθους σωματιδίων laser

Αναλυτής σωματιδίων σε υγρά

Το όργανο αυτό μετρά τον αριθμό και το μέγεθος σωματιδίων σε υγρά δείγματα, κρίσιμο για ενέσιμα και οφθαλμικά προϊόντα.



Εικόνα 19. Αναλυτής σωματιδίων σε υγρά

Αναλυτής Ολικού Οργανικού Άνθρακα

Ο συγκεκριμένος αναλυτής TOC προσδιορίζει τον ολικό οργανικό άνθρακα σε δείγματα νερού ή διαλυμάτων. Αποτελεί βασικό δείκτη καθαρότητας και ελέγχου ρυπαντών.



Εικόνα 20. Αναλυτής Ολικού Οργανικού Άνθρακα

Εξοπλισμός Δοκιμών Φαρμακοτεχνικών Ιδιοτήτων Στερεών Μορφών

Η κατηγορία αυτή αφορά όργανα που αξιολογούν τη συμπεριφορά στερεών φαρμακευτικών μορφών, όπως δισκία και κάψουλες.

Ενδεικτικός εξοπλισμός:

- Συσκευή δοκιμών διάλυσης
- Συσκευή ελέγχου αποσάθρωσης
- Κοσκίνιση με πίδακα αέρα
- Δονητική συσκευή κοσκίνισης
- Μύλος

Εφαρμογή:

Οι δοκιμές διάλυσης και αποσάθρωσης είναι κρίσιμες για την εκτίμηση της βιοδιαθεσιμότητας και της απόδοσης του φαρμάκου. Ο έλεγχος κοκκομετρίας και κατανομής μεγέθους σωματιδίων επηρεάζει άμεσα τη συμπίεση, τη ροή και τη σταθερότητα των προϊόντων. Παρακάτω αποτυπώνεται η χρήση και ενδεικτικές εικόνες κάθε εξοπλισμού.

Συσκευή δοκιμών διάλυσης

Η συγκεκριμένη διάταξη μετρά τον ρυθμό διάλυσης δραστικών ουσιών από δισκία και κάψουλες. Η δοκιμή αποτελεί έναν από τους πλέον κρίσιμους δείκτης βιοδιαθεσιμότητας.



Εικόνα 21. Συσκευή δοκιμών διάλυσης

Συσκευή ελέγχου αποσάθρωσης

Προσδιορίζει τον χρόνο αποσάθρωσης στερεών μορφών, παράμετρο που επηρεάζει την απελευθέρωση του φαρμάκου.



Εικόνα 22. Συσκευή ελέγχου αποσάθρωσης

Κόσκινα

Τα όργανα αυτά χρησιμοποιούνται για κοσκίνισμα και ανάλυση κοκκομετρίας. Η κατανομή μεγέθους σωματιδίων επηρεάζει τη ροή και τη συμπίεση.



Εικόνα 23. Δονητική συσκευή κοσκίνησης

Θερμικός και Περιβαλλοντικός Εξοπλισμός

Ο θερμικός και περιβαλλοντικός εξοπλισμός χρησιμοποιείται για ελεγχόμενες συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας.

Ενδεικτικός εξοπλισμός:

- Υδατόλουτρο
- Κλίβανος
- Κλίβανος υψηλών θερμοκρασιών
- Κλιματικός θάλαμος
- Θάλαμος για μελέτες σταθερότητας
- Ψυγείο
- Καταψύκτης

Εφαρμογή:

Οι συσκευές αυτές χρησιμοποιούνται σε δοκιμές σταθερότητας, ξήρανσης, θερμικής καταπόνησης και αποθήκευσης ευαίσθητων δειγμάτων. Οι θάλαμοι σταθερότητας είναι απαραίτητοι για τη μελέτη της διάρκειας ζωής των φαρμακευτικών προϊόντων σύμφωνα με ICH κατευθυντήριες οδηγίες.

Παρακάτω αποτυπώνεται η χρήση και ενδεικτικές εικόνες κάθε εξοπλισμού.

Υδατόλουτρο

Το υδατόλουτρο παρέχει σταθερή θερμοκρασία για αντιδράσεις, εκχυλίσσεις και μελέτες εξαναγκασμένης αποικοδόμησης (forced degradation studies) .



Εικόνα 24. Υδατόλουτρο

Κλίβανος

Ο κλίβανος (φούρνος ξήρανσης) χρησιμοποιείται για απομάκρυνση υγρασίας από τα δείγματα και τα γυάλινα σκεύη.



Εικόνα 25. Κλίβανος

Κλίβανος υψηλής θερμοκρασίας

Ο κλίβανος υψηλής θερμοκρασίας χρησιμοποιείται για την αποτέφρωση και τη θερμική επεξεργασία υλικών.



Εικόνα 26. Κλίβανος υψηλών θερμοκρασιών

Θάλαμος μελετών σταθερότητας

Οι θάλαμοι αυτοί παρέχουν ελεγχόμενες συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας για μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με ICH.



Εικόνα 27. Θάλαμος μελετών σταθερότητας

Ψυγείο – καταψύκτης

Χρησιμοποιούνται για αποθήκευση ευαίσθητων δειγμάτων σε καθορισμένες θερμοκρασίες (ψύξης ή κατάψυξης).



Εικόνα 28. Ψυγείο

Εξοπλισμός Υγρών, Ροής και Πίεσης

Αυτή η κατηγορία αφορά όργανα που σχετίζονται με τη διαχείριση και τον έλεγχο υγρών και αερίων.

Ενδεικτικός εξοπλισμός:

- Ροόμετρο
- Μανόμετρο
- Ρυθμιστής κρίσιμης ροής
- Αντλία σε συστήματα HPLC (παροχή κινητής φάσης)
- Σύστημα ανίχνευσης διαρροών

Εφαρμογή:

Ο έλεγχος ροής και πίεσης είναι κρίσιμος σε συστήματα υγρής και αέριας χρωματογραφίας, σε δοκιμές στεγανότητας συσκευασιών και σε διεργασίες που απαιτούν ακριβή έλεγχο συνθηκών. Ο εξοπλισμός αυτός συμβάλλει στην αξιοπιστία των αναλυτικών μεθόδων και στην ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων.

Παρακάτω αποτυπώνεται η χρήση και ενδεικτικές φωτογραφίες κάθε εξοπλισμού.

Ροόμετρο

Μετρά τη ροή υγρών ή αερίων σε ενόργανες διατάξεις ανάλυσης.



Εικόνα 29. Ροόμετρο

Μανόμετρο

Μετρά την πίεση σε συστήματα όπου απαιτείται έλεγχος και σταθερότητα πίεσης.



Εικόνα 30. Μανόμετρο

Ρυθμιστής κρίσιμης ροής

Ρυθμίζει με ακρίβεια τη ροή αερίων σε αναλυτικά συστήματα.



Εικόνα 31. Ρυθμιστής κρίσιμης ροής

Αντλία σε συστήματα HPLC (παροχή κινητής φάσης)

Αντλίες υψηλής πίεσης που χρησιμοποιούνται σε συστήματα HPLC για την παροχή κινητής φάσης.



Εικόνα 32. Αντλία HPLC

Σύστημα ανίχνευσης διαρροών κενού

Σύστημα ανίχνευσης διαρροών κενού, κρίσιμο για συσκευασίες και αναλυτικές διεργασίες.



Εικόνα 33. Σύστημα ανίχνευσης διαρροών κενού

Εξοπλισμός Υποστήριξης και Προετοιμασίας Δειγμάτων

Ο βοηθητικός εξοπλισμός υποστηρίζει τις κύριες αναλυτικές διεργασίες.

Ενδεικτικός εξοπλισμός:

- Φυγόκεντρος
- Μαγνητικός αναδευτήρας
- Λουτρό υπερήχων
- Εργαστηριακό πλυντήριο
- Χρονόμετρο
- Ψηφιακό θερμομέτρο
- Λάμπα υπεριώδους ακτινοβολίας

Εφαρμογή:

Χρησιμοποιούνται για προετοιμασία δειγμάτων, καθαρισμό εξοπλισμού, χρονικό έλεγχο διεργασιών και αποστείρωση. Αν και θεωρούνται βοηθητικά όργανα, η σωστή λειτουργία και επικύρωσή τους είναι απαραίτητη για την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

Παρακάτω αποτυπώνεται η χρήση και ενδεικτικές εικόνες κάθε εξοπλισμού.

Φυγόκεντρος

Η φυγόκεντρος διαχωρίζει συστατικά με βάση την πυκνότητα μέσω περιστροφής υψηλής ταχύτητας.



Εικόνα 34. Φυγόκεντρος

Μαγνητικός αναδευτήρας

Ο μαγνητικός αναδευτήρας χρησιμοποιείται για την ομογενοποίηση και ανάδευση διαλυμάτων.



Εικόνα 35. Μαγνητικός αναδευτήρας

Λουτρό υπερήχων

Το λουτρό υπερήχων χρησιμοποιείται για την πραγματοποίηση χημικών αντιδράσεων, για επεξεργασία δειγμάτων – εκχύλιση με υπερήχους αλλά και για καθαρισμό εργαστηριακού εξοπλισμού.



Εικόνα 36. Λουτρό υπερήχων

Εργαστηριακό πλυντήριο

Καθαρισμός εργαστηριακών σκευών.



Εικόνα 37. Εργαστηριακό πλυντήριο

Χρονόμετρο

Χρησιμοποιείται για ακριβή μέτρηση χρόνου σε δοκιμές και χημικές αντιδράσεις.



Εικόνα 38. Χρονόμετρο

Ψηφιακό θερμόμετρο

Μετρά θερμοκρασία δειγμάτων και περιβάλλοντος.



Εικόνα 39. Ψηφιακό θερμόμετρο

Λάμπα υπεριώδους ακτινοβολίας

Χρησιμοποιείται για την ανίχνευση χημικών ενώσεων απορροφούν στο φάσμα του υπεριώδους αλλά και για αποστείρωση επιφανειών.



Εικόνα 40. Λάμπα υπεριώδους ακτινοβολίας

Συστήματα Υποδομών και Υποστήριξης Ποιότητας

Ενδεικτικός εξοπλισμός:

- Σύστημα αντίστροφης όσμωσης
- Συσκευή μέτρησης πεπιεσμένου αέρα
- Μετρητής οξυγόνου για blisters
- Καταγραφικό δεδομένων

Εφαρμογή:

Τα συστήματα αυτά υποστηρίζουν κρίσιμες υποδομές, όπως η παραγωγή καθαρού νερού, ο έλεγχος πεπιεσμένου αέρα, η παρακολούθηση περιβαλλοντικών συνθηκών και η καταγραφή δεδομένων. Η συνεχής παρακολούθηση μέσω ειδικών καταγραφικών συμβάλλει στη συμμόρφωση με τις αρχές της ακεραιότητας δεδομένων (Data Integrity) και ALCOA+.

Παρακάτω αποτυπώνεται η χρήση καθώς και ενδεικτικές εικόνες κάθε εξοπλισμού.

Σύστημα αντίστροφης όσμωσης

Σύστημα αντίστροφης όσμωσης για παραγωγή καθαρού νερού για αναλυτικές εφαρμογές.



Εικόνα 41. Σύστημα αντίστροφης όσμωσης

Συσκευή μέτρησης πεπιεσμένου αέρα

Μετρά την ποιότητα και τη καθαρότητα του πεπιεσμένου αέρα.



Εικόνα 42. Συσκευή μέτρησης πεπιεσμένου αέρα

Μετρητής οξυγόνου για blisters

Μετρά την περιεκτικότητα σε οξυγόνο σε συσκευασίες τύπου blister.



Εικόνα 43. Μετρητής οξυγόνου για blisters

Καταγραφικό δεδομένων

Συσκευή συνεχούς καταγραφής θερμοκρασίας, υγρασίας ή άλλων παραμέτρων για τεκμηρίωση της ακεραιότητας δεδομένων.



Εικόνα 44. Καταγραφικά δεδομένων

4.2 Τεκμηρίωση εγκατάστασης, λειτουργίας και απόδοσης (IQ/OQ/PQ)

Η ανάλυση που προηγήθηκε σχετικά με τις κατηγορίες και τις λειτουργίες του εργαστηριακού εξοπλισμού ανέδειξε τη σημασία της σωστής επιλογής και χρήσης των οργάνων που υποστηρίζουν τις διαδικασίες Ποιοτικού Ελέγχου. Ωστόσο, η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων δεν εξαρτάται μόνο από τα τεχνικά

χαρακτηριστικά του εξοπλισμού, αλλά και από το κατά πόσο η εγκατάσταση, η λειτουργία και η απόδοσή του έχουν επιβεβαιωθεί με τεκμηριωμένο και συστηματικό τρόπο.

Στο πλαίσιο των απαιτήσεων των Ορθών Παρασκευαστικών Πρακτικών (cGMP), κάθε όργανο ή σύστημα που χρησιμοποιείται σε κρίσιμες διεργασίες πρέπει να έχει περάσει από συγκεκριμένα στάδια επικύρωσης, ώστε να διασφαλίζεται ότι λειτουργεί όπως προβλέπεται και ότι τα αποτελέσματα που παράγει είναι αξιόπιστα και επαναλήψιμα. Η διαδικασία αυτή περιγράφεται μέσω των σταδίων IQ, OQ και PQ, τα οποία αποτελούν μέρος της τεκμηρίωσης ενός εργαστηρίου.

Με βάση τα παραπάνω, το επόμενο υποκεφάλαιο παρουσιάζει αναλυτικά τη δομή και τον σκοπό της τεκμηρίωσης εγκατάστασης, λειτουργίας και απόδοσης (IQ/OQ/PQ), καθώς και τον τρόπο με τον οποίο εφαρμόζεται σε εξοπλισμό, λογισμικό και συστήματα που χρησιμοποιούνται σε περιβάλλοντα ποιοτικού ελέγχου.

Η εκτέλεση της διαδικασίας IOPQ μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε από τον ίδιο τον προμηθευτή του εξοπλισμού είτε μέσω συνεργασίας του προμηθευτή με τρίτο εξειδικευμένο φορέα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μεγάλες εταιρείες επιλέγουν την ανάθεση της επικύρωσης σε ανεξάρτητες ομάδες με εξειδίκευση στο κανονιστικό πλαίσιο των cGMP. Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί ότι η BioMérieux Industry ανέθεσε την εκτέλεση του IOPQ του συστήματος BacT/ALERT σε εξωτερικό συνεργάτη, εξασφαλίζοντας έτσι συμμόρφωση με τις αυστηρές απαιτήσεις της φαρμακευτικής βιομηχανίας.

Αντίθετα, μικρότεροι προμηθευτές ή εταιρείες χωρίς εμπειρία στο περιβάλλον των cGMP ενδέχεται να μην προσφέρουν υπηρεσίες IOPQ. Λόγω της αυστηρότητας και της ανάγκης για εναρμονισμένη εφαρμογή της διαδικασίας επικύρωσης μεταξύ διαφορετικών χρηστών, συχνά διατίθενται πρότυπα (templates) που περιγράφουν αναλυτικά τα απαιτούμενα σενάρια δοκιμών (test scripts) για την εκτέλεση του IOPQ.

Τα σενάρια δοκιμών για τα στάδια IQ και OQ είναι συνήθως τυποποιημένα και δεν παρουσιάζουν διαφοροποιήσεις μεταξύ εργαστηρίων, καθώς βασίζονται στις προδιαγραφές του κατασκευαστή και στις γενικές κανονιστικές απαιτήσεις. Αντίθετα, το στάδιο της PQ πρέπει να προσαρμόζεται ειδικά στις πραγματικές συνθήκες χρήσης και στις ανάγκες του τελικού χρήστη. Για τον λόγο αυτό, τα σενάρια PQ λειτουργούν συχνά ως ένα γενικό πλαίσιο, το οποίο το εργαστήριο καλείται να εξειδικεύσει σύμφωνα με τις εγκεκριμένες διαδικασίες, το προσωπικό και τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή λειτουργία.

Ένα εργαστήριο μπορεί να επιλέξει να εκτελέσει εσωτερικά τη διαδικασία επικύρωσης, αξιοποιώντας πρότυπα και σενάρια δοκιμών που παρέχονται από τον προμηθευτή. Ωστόσο, η προσέγγιση αυτή είναι συχνά χρονοβόρα και απαιτεί εξειδικευμένη γνώση των κανονιστικών απαιτήσεων. Ιδιαίτερη πρόκληση αποτελεί το γεγονός ότι αρκετοί προμηθευτές κλινικού εξοπλισμού δεν είναι εξοικειωμένοι με τις απαιτήσεις του IOPQ, οι οποίες είναι περισσότερο διαδεδομένες στον φαρμακευτικό τομέα σε σύγκριση με το καθαρά κλινικό περιβάλλον (Deepa et al. 2025).

Πολλές πολυεθνικές εταιρείες διαθέτουν διαφορετικούς επιχειρησιακούς κλάδους που εξειδικεύονται σε διακριτά κανονιστικά πλαίσια. Ενδεικτικά, εταιρείες όπως η BioMérieux Industry και η Bruker GP αποτελούν βιομηχανικούς κλάδους ομίλων που περιλαμβάνουν και κλινικά χαρτοφυλάκια, αλλά εστιάζουν σε εφαρμογές τροφίμων, κτηνιατρικών και φαρμακευτικών προϊόντων υπό καθεστώς cGMP. Δεδομένων των σημαντικών διαφορών μεταξύ του κανονιστικού πλαισίου των κλινικών εργαστηρίων και των cGMP διεργασιών, η επιλογή του κατάλληλου προμηθευτή με τεκμηριωμένη γνώση των απαιτήσεων IOPQ αποτελεί κρίσιμο παράγοντα επιτυχίας.

4.2.4 Κανονιστικό πλαίσιο και απαιτήσεις για το IOPQ

Η παρουσίαση των σταδίων IQ, OQ και PQ ανέδειξε πώς η επικύρωση εξοπλισμού συμβάλλει στη διασφάλιση ότι κάθε όργανο ή σύστημα που χρησιμοποιείται σε περιβάλλον cGMP είναι κατάλληλο για τον σκοπό του και λειτουργεί με συνέπεια μέσα στα καθορισμένα όρια.

Σύμφωνα με τις απαιτήσεις των cGMP, η επικύρωση του εξοπλισμού είναι υποχρεωτική και προβλέπεται από τα άρθρα 21 CFR 211.68(a), 21 CFR 820.72 και 21 CFR 820.75. Οι κανονισμοί αυτοί απαιτούν ο εξοπλισμός να είναι κατάλληλος για τον προβλεπόμενο σκοπό χρήσης του, να μπορεί να καθαρίζεται και να συντηρείται επαρκώς ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση και να μην θέτει σε κίνδυνο την ποιότητα του προϊόντος.

Οι προσδοκίες σχετικά με τον σχεδιασμό και την επικύρωση του εξοπλισμού περιγράφονται αναλυτικότερα στην καθοδήγηση του FDA για τη Βιομηχανία σχετικά με την Επικύρωση Διεργασιών (FDA Guidance for Industry on Process Validation), και ειδικότερα στην ενότητα C.1. Ο FDA, όπως και άλλες διεθνείς ρυθμιστικές αρχές, απαιτούν την εφαρμογή IOPQ προκειμένου να διασφαλιστεί ότι ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται στην παραγωγή και τον έλεγχο φαρμακευτικών προϊόντων και ιατροτεχνολογικών προϊόντων είναι αξιόπιστος και κατάλληλος για τον σκοπό του.

Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στα ηλεκτρονικά και μηχανογραφημένα συστήματα, τα οποία υπόκεινται σε πρόσθετες απαιτήσεις IOPQ σύμφωνα με τον κανονισμό 21 CFR Part 11. Το κανονιστικό αυτό πλαίσιο καλύπτει ένα ευρύ φάσμα συστημάτων, από συστήματα υπολογιστών και λογισμικού έως αναλυτικές πλατφόρμες δοκιμών, όπως συστήματα καλλιέργειας αίματος και όργανα real-time PCR.

Ο κανονισμός 21 CFR Part 11 επεκτείνει το πεδίο εφαρμογής του IOPQ για τα ηλεκτρονικά συστήματα, απαιτώντας την επιβεβαίωση ότι τα ηλεκτρονικά αρχεία είναι ακριβή, πλήρη και ασφαλή. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της εφαρμογής ελέγχων επικύρωσης λογισμικού, audit trails, μηχανισμών διασφάλισης της ακεραιότητας των δεδομένων (Data Integrity) και ελεγχόμενης πρόσβασης στο σύστημα. Κατά συνέπεια, το IOPQ αποτελεί θεμελιώδη μηχανισμό για την εφαρμογή των αρχών ALCOA+, διασφαλίζοντας ότι τα δεδομένα που παράγονται από τον εξοπλισμό είναι αποδιδόμενα, ευανάγνωστα, σύγχρονα, πρωτότυπα, ακριβή, πλήρη, συνεπή, διατηρήσιμα και διαθέσιμα καθ' όλη τη διάρκεια ζωής τους.

4.2.5 Προϋποθέσεις εκτέλεσης του ΙΟΡQ και μελέτη περίπτωσης μονάδων ελεγχόμενης θερμοκρασίας

Η επικύρωση δεν είναι μόνο τεχνική διαδικασία, αλλά και απαίτηση που απορρέει από συγκεκριμένους κανονισμούς και πρότυπα. Για να εφαρμοστεί όμως σωστά το ΙΟΡQ, δεν αρκεί η ύπαρξη των σχετικών οδηγιών, απαιτείται και η τήρηση ορισμένων προϋποθέσεων πριν και κατά την εκτέλεση των δοκιμών. Αυτές οι προϋποθέσεις αφορούν τόσο την επάρκεια του προσωπικού όσο και τη σωστή τεκμηρίωση των υλικών και των παραμέτρων που χρησιμοποιούνται.

Πριν από την έναρξη της διαδικασίας ΙΟΡQ, η εκπαίδευση του προσωπικού που εκτελεί το πρωτόκολλο πρέπει να επαληθεύεται και να τεκμηριώνεται επίσημα μέσω των σχετικών εγγράφων του προμηθευτή. Η απαίτηση αυτή διασφαλίζει ότι το προσωπικό διαθέτει την απαραίτητη γνώση και επάρκεια για την ορθή και συνεπή εκτέλεση των δοκιμών επικύρωσης, περιορίζοντας τον κίνδυνο σφαλμάτων και αποκλίσεων.

Κατά την εκτέλεση του ΙΟΡQ, όλες οι πληροφορίες που αφορούν τον εξοπλισμό και τα χρησιμοποιούμενα υλικά πρέπει να βρίσκονται εντός των καθορισμένων προδιαγραφών και να καταγράφονται αναλυτικά. Οι πληροφορίες αυτές περιλαμβάνουν, ενδεικτικά, τα χρονικά διαστήματα διακρίβωσης (calibration windows), τους αριθμούς παρτίδας (lot numbers), τις ημερομηνίες λήξης και κάθε άλλο κρίσιμο στοιχείο που επηρεάζει την αξιοπιστία της διαδικασίας. Τα πιστοποιητικά διακρίβωσης επισυνάπτονται στην τεκμηρίωση του ΙΟΡQ και αποτελούν αποδεικτικά στοιχεία συμμόρφωσης και ιχνηλασιμότητας, σύμφωνα με τις αρχές της ακεραιότητας δεδομένων και το πλαίσιο ALCOA+.

Παράδειγμα 1 Μελέτης σε Μονάδες ελεγχόμενης θερμοκρασίας (Controlled Temperature Units – CTUs)

Οι μονάδες ελεγχόμενης θερμοκρασίας (Controlled Temperature Units – CTUs), όπως οι επωαστικοί θάλαμοι, τα φαρμακευτικά ψυγεία και οι καταψύκτες, αποτελούν χαρακτηριστικά παραδείγματα μη αναλυτικού εξοπλισμού, ο οποίος όμως μπορεί να επηρεάσει άμεσα τα αποτελέσματα των εργαστηριακών δοκιμών, καθώς χρησιμοποιείται για την επώαση ή την αποθήκευση δειγμάτων, αντιδραστηρίων και υλικών δοκιμών.

Στα κλινικά εργαστήρια, η συνήθης πρακτική για τη θέση σε λειτουργία μιας τέτοιας μονάδας περιλαμβάνει την επιλογή και προμήθεια εξοπλισμού κατάλληλου για τον προβλεπόμενο σκοπό, την εγκατάστασή του, τον καθορισμό μιας επιθυμητής θερμοκρασίας λειτουργίας (setpoint), την τοποθέτηση ενός διακριβωμένου θερμομέτρου εντός του θαλάμου και την αναμονή μέχρι την επίτευξη θερμικής ισορροπίας. Μετά την επίτευξη της καθορισμένης θερμοκρασίας, η μονάδα θεωρείται συνήθως κατάλληλη για εργαστηριακή χρήση.

Αντιθέτως, στο πλαίσιο δραστηριοτήτων υπό καθεστώς cGMP, η διαδικασία ΙΟΡQ για μια μονάδα ελεγχόμενης θερμοκρασίας είναι σημαντικά πιο σύνθετη και απαιτεί εκτενή τεκμηρίωση. Συνοπτικά, οι μελέτες ΙΟΡQ περιλαμβάνουν χαρτογράφηση θερμοκρασίας διάρκειας 24 ωρών, η οποία πραγματοποιείται δύο φορές: αρχικά με κενό θάλαμο και στη συνέχεια με πλήρως φορτωμένο θάλαμο, προκειμένου να

αξιολογηθεί η ομοιομορφία της θερμοκρασίας στον διαθέσιμο χώρο. Η διαδικασία αυτή επιτρέπει τον εντοπισμό πιθανών θερμικών αποκλίσεων και «ψυχρών ή θερμών σημείων».

Επιπλέον, το IOPQ περιλαμβάνει δοκιμές συστημάτων συναγερμού, μελέτες ανάκαμψης μετά από άνοιγμα της πόρτας, καθώς και μελέτες ανάκαμψης μετά από διακοπή παροχής ρεύματος. Οι δοκιμές αυτές αξιολογούν τη συμπεριφορά του εξοπλισμού σε συνθήκες που προσομοιώνουν πραγματικά σενάρια λειτουργίας και πιθανές αστοχίες. Για τη συνολική εκτέλεση του IOPQ μιας μονάδας ελεγχόμενης θερμοκρασίας χρησιμοποιούνται πολλαπλά προγράμματα δοκιμών, τα οποία καλύπτουν όλες τις κρίσιμες παραμέτρους λειτουργίας.

Η διαδικασία IOPQ για έναν επωαστικό θάλαμο ή οποιαδήποτε άλλη μονάδα ελεγχόμενης θερμοκρασίας εκτελείται για συγκεκριμένο setpoint και καθορισμένο εύρος θερμοκρασίας, ώστε να αποδειχθεί ότι ο εξοπλισμός, όπως έχει εγκατασταθεί, είναι ικανός να λειτουργεί σύμφωνα με τις προδιαγραφές σχεδιασμού του κατασκευαστή και να καλύπτει τις απαιτήσεις της προβλεπόμενης χρήσης από τον τελικό χρήστη. Εφόσον απαιτείται, το IOPQ μπορεί να πραγματοποιηθεί για περισσότερα από ένα setpoints ή εύρη θερμοκρασίας.

Για τη συνεχή παρακολούθηση της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια του IOPQ, χρησιμοποιείται εξωτερικό σύστημα παρακολούθησης, του οποίου ο αισθητήρας τοποθετείται φυσικά εντός του θαλάμου. Το σύστημα αυτό καταγράφει τη θερμοκρασία σε πραγματικό χρόνο και παρέχει ειδοποιήσεις συναγερμού στα προκαθορισμένα όρια. Είναι κρίσιμο να σημειωθεί ότι το εξωτερικό σύστημα παρακολούθησης που χρησιμοποιείται στο IOPQ πρέπει να έχει επικυρωθεί ανεξάρτητα πριν από τη χρήση του, ώστε να διασφαλίζεται η ακρίβεια, η αξιοπιστία και η ακεραιότητα των δεδομένων που συλλέγονται.

Παράδειγμα 2 Ηλεκτρονικά συστήματα διαχείρισης δεδομένων (π.χ. Laboratory Information Management System – LIMS)

Το Σύστημα Διαχείρισης Εργαστηριακών Πληροφοριών (Laboratory Information Management System – LIMS) αποτελεί ένα από τα πιο σύνθετα και κρίσιμα ηλεκτρονικά συστήματα σε κάθε εργαστήριο, και ιδιαίτερα στο περιβάλλον του Ποιοτικού Ελέγχου της φαρμακευτικής βιομηχανίας. Το LIMS λειτουργεί ως το κεντρικό αποθετήριο των εργαστηριακών δεδομένων, υποστηρίζοντας την καταγραφή, την αποθήκευση, την επεξεργασία και την ανάκτηση των αποτελεσμάτων δοκιμών. Παράλληλα, δύναται να αυτοματοποιεί τη διαχείριση επαναλαμβανόμενων δραστηριοτήτων, όπως οι διακριβώσεις εξοπλισμού, η συλλογή και ιχνηλασιμότητα δειγμάτων ή η επαναπαραγωγή υλικών.

Επιπλέον, το LIMS συχνά διασυνδέεται με άλλα εργαστηριακά και ποιοτικά συστήματα, όπως συστήματα διαχείρισης εγγράφων, αναλυτικά όργανα και πλατφόρμες διασφάλισης ποιότητας. Λόγω αυτής της πολυπλοκότητας και της κρίσιμης θέσης του στο οικοσύστημα των εργαστηριακών συστημάτων, η διαχείριση ενός LIMS πραγματοποιείται συνήθως σε πολλαπλά περιβάλλοντα συστήματος, όπως το περιβάλλον ανάπτυξης (development), το περιβάλλον επικύρωσης/δοκιμών (qualification) και το περιβάλλον παραγωγής

(production). Η διαχωρισμένη αυτή αρχιτεκτονική διασφαλίζει τη σταθερότητα του συστήματος, τον έλεγχο των διαμορφώσεων και την αποφυγή ανεπιθύμητων επιπτώσεων στη λειτουργία του εργαστηρίου.

Ως αποτέλεσμα, η διαδικασία IOPQ για ένα LIMS αποτελεί συχνά ένα ιδιαίτερα εκτεταμένο και απαιτητικό έργο, το οποίο μπορεί να περιλαμβάνει δεκάδες προγράμματα δοκιμών. Τα προγράμματα αυτά καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα ελέγχων, από την εγκατάσταση και τη λειτουργία της υποδομής πληροφορικής (hardware, servers, βάσεις δεδομένων και λογισμικό) έως την επαλήθευση των λειτουργικών ροών εργασίας και των μηχανισμών διασφάλισης της ακεραιότητας των δεδομένων.

Σημαντικό στοιχείο της επικύρωσης αποτελεί το γεγονός ότι δεν εκτελούνται όλα τα προγράμματα δοκιμών σε όλα τα περιβάλλοντα. Η πρακτική αυτή υιοθετείται προκειμένου να αποτραπεί η επίδραση των δοκιμών επικύρωσης στο περιβάλλον παραγωγής ή σε ενεργά συστήματα που είναι συνδεδεμένα με το LIMS. Ενδεικτικά, τα προγράμματα δοκιμών που αφορούν τη σωστή εγκατάσταση και λειτουργία του εξοπλισμού πληροφορικής, των διακομιστών και του λογισμικού εκτελούνται σε όλα τα περιβάλλοντα συστήματος, καθώς σχετίζονται με τη βασική υποδομή.

Αντίθετα, οι δοκιμές που αφορούν τον πλήρη κύκλο ζωής ενός δείγματος (end-to-end sample lifecycle testing), από την καταχώρηση έως την τελική αναφορά αποτελεσμάτων, πραγματοποιούνται συνήθως αποκλειστικά στο περιβάλλον επικύρωσης. Με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται η δημιουργία δεδομένων στο περιβάλλον παραγωγής, τα οποία θα χρησιμοποιούνταν αποκλειστικά για σκοπούς δοκιμών και όχι για πραγματική εργαστηριακή δραστηριότητα.

Η επικύρωση του LIMS μέσω IOPQ διασφαλίζει ότι το σύστημα λειτουργεί αξιόπιστα, παράγει ακριβή και πλήρη ηλεκτρονικά αρχεία και συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις του κανονιστικού πλαισίου, συμπεριλαμβανομένου του 21 CFR Part 11 για τα ηλεκτρονικά αρχεία και τις ηλεκτρονικές υπογραφές. Μέσω της εφαρμογής ελέγχων πρόσβασης, audit trails, μηχανισμών ιχνηλασιμότητας και διαδικασιών επικύρωσης λογισμικού, το LIMS υποστηρίζει ουσιαστικά τις αρχές ALCOA+, διασφαλίζοντας την ακεραιότητα, τη διαθεσιμότητα και την αξιοπιστία των δεδομένων καθ' όλη τη διάρκεια ζωής τους.

4.2.6 IOPQ: Τι είναι, πότε απαιτείται και πώς εφαρμόζεται

Οι κανονισμοί 21 CFR Part 211 και οι κατευθυντήριες οδηγίες του FDA για τη Βιομηχανία δεν καθορίζουν με λεπτομέρεια το περιεχόμενο της διαδικασίας IOPQ, ούτε προσδιορίζουν ρητά ποιος εξοπλισμός απαιτεί IOPQ ή τη συχνότητα επαναπιστοποίησης (re-qualification) πέραν της αρχικής επικύρωσης. Αντίθετα, οι κρίσιμες αυτές παράμετροι καθορίζονται από τον τελικό χρήστη, στο πλαίσιο του Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας του οργανισμού.

Τα τελευταία χρόνια, οι βέλτιστες πρακτικές της φαρμακευτικής βιομηχανίας έχουν μετατοπιστεί προς μια προσέγγιση βασισμένη στον κίνδυνο (risk-based approach), σε συμφωνία με τη φιλοσοφία του FDA Quality Systems Approach to Pharmaceutical cGMP Regulations. Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει την ορθολογική

κατανομή πόρων και την εστίαση της επικύρωσης σε εξοπλισμό που έχει ουσιαστικό αντίκτυπο στην ποιότητα του προϊόντος και την ακεραιότητα των δεδομένων.

Στο πλαίσιο αυτό, μπορεί να εφαρμοστεί ένα δομημένο πλαίσιο για τον σχεδιασμό ενός risk-based προγράμματος επικύρωσης εξοπλισμού, το οποίο διασφαλίζει τη συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις, χωρίς περιττή επιβάρυνση των λειτουργικών διεργασιών.

4.2.7 Προσέγγιση εκτίμησης κινδύνου για τον σχεδιασμό IOPQ

Η εκτίμηση κινδύνου που εφαρμόζεται για την ανάπτυξη ενός IOPQ είναι παρόμοια με το Individualized Quality Control Plan (IQCP) που χρησιμοποιείται στα κλινικά εργαστήρια, προκειμένου να τεκμηριωθούν εναλλακτικές προσεγγίσεις στον ποιοτικό έλεγχο. Στην περίπτωση του IOPQ, η εκτίμηση κινδύνου ξεκινά με την ταξινόμηση του εξοπλισμού, ώστε να καθοριστεί εάν απαιτείται επικύρωση. Ακολουθεί μια δευτερογενής αξιολόγηση κινδύνου, η οποία προσδιορίζει το επίπεδο επικύρωσης και τη συχνότητα επαναπιστοποίησης.

Η ταξινόμηση του εξοπλισμού βασίζεται στη μετρητική ικανότητα και την πολυπλοκότητα και πραγματοποιείται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του USP <1058>, το οποίο ορίζει τρεις κύριες κατηγορίες εξοπλισμού για σκοπούς επικύρωσης και διακρίβωσης:

- **Ομάδα Α:** Περιλαμβάνει εξοπλισμό χαμηλής πολυπλοκότητας, ο οποίος δεν διαθέτει ή δεν χρησιμοποιείται για μετρητικές λειτουργίες, όπως μαγνητικοί αναδευτήρες ή vortex mixers.
- **Ομάδα Β:** Περιλαμβάνει εξοπλισμό που διαθέτει μετρητική ικανότητα ή διατηρεί συνθήκες που μπορούν να επηρεάσουν μια μέτρηση, όπως pH meters και πιπέτες. Μπορεί επίσης να περιλαμβάνει εξοπλισμό χωρίς άμεση μετρητική λειτουργία αλλά μέτριας πολυπλοκότητας, όπως φυγόκεντροι, μονάδες ελεγχόμενης θερμοκρασίας και βιολογικοί θάλαμοι ασφάλειας.
- **Ομάδα Γ:** Περιλαμβάνει εξοπλισμό υψηλής πολυπλοκότητας ή εκτεταμένης μηχανογράφησης, όπως συστήματα καλλιέργειας αίματος, συστήματα MALDI-TOF MS, συστήματα διαχείρισης εγγράφων και LIMS. Ο εξοπλισμός αυτός διαθέτει συνήθως μετρητική ικανότητα και χρησιμοποιείται άμεσα για την παραγωγή αποτελεσμάτων δοκιμών.

Με βάση την ταξινόμηση αυτή, λαμβάνονται αποφάσεις σχετικά με τη συχνότητα διακρίβωσης και το αν απαιτείται επικύρωση. Για παράδειγμα, ο εξοπλισμός Ομάδας Α ενδέχεται να μην απαιτεί επικύρωση λόγω χαμηλής πολυπλοκότητας και απουσίας μετρητικής λειτουργίας, ενώ ο εξοπλισμός των Ομάδων Β και Γ συνήθως απαιτεί επικύρωση λόγω του αυξημένου κινδύνου επίδρασης στην ποιότητα και την αξιοπιστία των δεδομένων.

Οι αιτιολογήσεις που αφορούν τις απαιτήσεις επικύρωσης, τη συχνότητα επαναπιστοποίησης και τα σενάρια δοκιμών πρέπει να τεκμηριώνονται σε ένα Validation Master Plan (VMP) και να εφαρμόζονται με συνέπεια σε κάθε τεμάχιο εξοπλισμού του εργαστηρίου.

4.2.8 Καθορισμός επιπέδου επικύρωσης μέσω FMEA

Μετά την ταξινόμηση του εξοπλισμού και τον χαρακτηρισμό του ως απαιτούντος επικύρωση, ακολουθεί η αξιολόγηση του επιπέδου επικύρωσης και της συχνότητας επαναπιστοποίησης. Για τον σκοπό αυτό συνιστάται η χρήση ενός τροποποιημένου μοντέλου Failure Mode and Effects Analysis (FMEA), το οποίο παρέχει ευελιξία στον τελικό χρήστη και είναι ευθυγραμμισμένο με τη risk-based φιλοσοφία.

Το μοντέλο FMEA λαμβάνει υπόψη παραμέτρους όπως:

- τη σοβαρότητα της αστοχίας (severity),
- τη συχνότητα εμφάνισης (occurrence),
- τη δυνατότητα ανίχνευσης (detection),
- και τη συχνότητα χρήσης του εξοπλισμού.

Η αξιολόγηση ξεκινά με τον εντοπισμό όλων των πιθανών τρόπων αστοχίας, οι οποίοι βαθμολογούνται σε κλίμακα 1–5, ανάλογα με το σενάριο χρήσης του εξοπλισμού. Η διαδικασία βαθμολόγησης πραγματοποιείται από διεπιστημονική ομάδα (π.χ. μηχανικούς, τελικούς χρήστες και στελέχη ποιότητας), ώστε να διασφαλιστεί ολοκληρωμένη και τεκμηριωμένη ανάλυση.

Οι επιμέρους βαθμολογίες πολλαπλασιάζονται για τον υπολογισμό του Risk Priority Number (RPN), το οποίο εκφράζει τον σχετικό κίνδυνο κάθε τρόπου αστοχίας. Με βάση τον μέσο όρο των RPN και τη χαρτογράφηση του σε πίνακα προτεραιότητας κινδύνου, καθορίζεται το τελικό επίπεδο κινδύνου (χαμηλό, μέσο ή υψηλό) και, κατ' επέκταση, οι απαιτήσεις επικύρωσης για τον συγκεκριμένο εξοπλισμό.

Σε αυτό το στάδιο παρέχεται ευελιξία στον οργανισμό, υπό την προϋπόθεση ότι οι αποφάσεις είναι συνεπείς με το Validation Master Plan και συμμορφώνονται πλήρως με το κανονιστικό πλαίσιο. Η προσέγγιση αυτή διασφαλίζει ότι το IOPQ εφαρμόζεται στοχευμένα, υποστηρίζοντας την αξιοπιστία του εξοπλισμού, την ακεραιότητα των δεδομένων και τη συμμόρφωση με τις αρχές ALCOA+ (Gebo, et al. 2025).

4.3 Καλιμπράρισμα, συντήρηση, και περιοδικοί έλεγχοι

Η αξιοπιστία των εργαστηριακών μετρήσεων και η συνολική ποιότητα των διεργασιών που διέπονται από τις Ορθές Παρασκευαστικές Πρακτικές (GMP) εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την ορθή καλιμπράρισμα, τη συστηματική συντήρηση και τους τακτικούς ελέγχους του εξοπλισμού. Η διεθνής βιβλιογραφία επισημαίνει ότι τα μετρητικά συστήματα αποτελούν δυναμικές οντότητες, των οποίων η απόδοση μεταβάλλεται με τον χρόνο και τη χρήση, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την ύπαρξη οργανωμένων προγραμμάτων καλιμπραρίσματος και επαναξιολόγησης των ορίων αβεβαιότητας. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NIST, ο καθορισμός και η προσαρμογή των διαστημάτων καλιμπραρίσματος αποτελούν κρίσιμες διεργασίες, καθώς η περιοδική επανακαλιμπράριση συμβάλλει στον εντοπισμό της μεταβολής της αβεβαιότητας και στη διατήρηση της ιχνηλασιμότητας των οργάνων (Georgia L. Harris May 2019).

4.3.1 Σκοπός και κανονιστικές απαιτήσεις

Σε ένα εργαστήριο ποιοτικού ελέγχου μίας φαρμακευτικής βιομηχανίας, ο εξοπλισμός (ζυγοί, ψυγεία, pH-meters κ.α) θεωρούνται κρίσιμοι παράγοντες ποιότητας γιατί παράγουν δεδομένα που υποστηρίζουν αποφάσεις αποδέσμευσης ή απόρριψης παρτίδων. Για αυτό και το καλιμπράρισμα και οι έλεγχοι είναι GMP απαιτήσεις τεκμηρίωσης.

- ΗΠΑ απαίτηση: ο εξοπλισμός (αυτόματος/ηλεκτρονικός) πρέπει να είναι calibrated, inspected, or checked σύμφωνα με γραπτό πρόγραμμα όπου διασφαλίζεται σωστά η απόδοση (FDA, 2020)
- ΕΕ απαίτηση: life cycle, Qualification & Validation (Annex 5) καλύπτει εγκαταστάσεις/εξοπλισμό βοηθητικά συστήματα, βασισμένα στην προσέγγιση κινδύνου. (European Commission 2015).

Στα εργαστήρια ποιοτικού ελέγχου οι αναλυτικές απαιτήσεις βασίζονται σε καλές πρακτικές με έμφαση στην κατάσταση του εξοπλισμού, πρόγραμμα συντήρησης/επαλήθευσης και έλεγχο τεκμηρίωσης. Παράλληλα στο πλαίσιο του data integrity οι τρόποι τεκμηρίωσης επηρεάζονται όταν ο εξοπλισμός είναι διασυνδεδεμένος ή παράγει ηλεκτρονικά αρχεία. (MHRA, 2018).

4.3.2 Risk-based πρόγραμμα καλιμπράρισης/συντήρησης/ελέγχων

Στα εργαστήρια ποιοτικού ελέγχου, δεν είναι όλα τα όργανα “ίσης κρισιμότητας”. Η πρακτική που τεκμηριώνεται καλύτερα (και σε audits) είναι η περιοδικότητα που βασίζεται σε risk assessment.

Η κρισιμότητα κατατάσσεται ως εξής:

- Critical (άμεση επίδραση σε release/σταθερότητα/ασφάλεια): HPLC/GC, , dissolution, ζυγοί, διάλυση, θάλαμοι σταθερότητας, επωαστήρες για μικροβιολογία κ.λπ.
- Major (έμμεση/μέτρια επίδραση): pH meters, UV, Karl Fischer, water baths.
- Minor (μικρή επίδραση): βοηθητικά όργανα χωρίς άμεσο αποτέλεσμα σε critical decisions

Ο καθορισμός συχνότητας που θα οριστεί για τον καλιμπράρισμα, την συχνότητα και τον έλεγχο καθορίζεται από τους παρακάτω παράγοντες:

- συχνότητα χρήσης/φόρτος,
- περιβαλλοντικές συνθήκες (θερμοκρασία/υγρασία),
- ιστορικό OOT results / service calls,
- απαιτήσεις μεθόδων (π.χ. HPLC suitability),
- προηγούμενα ευρήματα επιθεωρήσεων.

- Η πρακτική “risk-based” είναι ευθυγραμμισμένη με Annex 15 και με τις αρχές data management/integrity (όχι μόνο να γίνεται ο έλεγχος, αλλά να είναι ανακτήσιμος, πλήρης, ιχνηλάσιμος). (European Commission 2015).

4.3.3 Απαιτήσεις τεκμηρίωσης προγράμματος εξοπλισμού

Η αξιοπιστία των μετρήσεων και η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις των GMP εξαρτώνται όχι μόνο από το καλιμπράρισμα και τη συντήρηση του εξοπλισμού, αλλά και από την πληρότητα και την ακρίβεια της σχετικής τεκμηρίωσης. Ο εξοπλισμός πρέπει να διατηρείται, να επιθεωρείται και να καλιμπράρεται σύμφωνα με εγκεκριμένες διαδικασίες, ενώ όλα τα αποτελέσματα και οι ενέργειες πρέπει να καταγράφονται με τρόπο που να επιτρέπει την ιχνηλασιμότητα και την επαλήθευση της ορθής λειτουργίας. Ο υπεύθυνος του εργαστηρίου οφείλει να διατηρεί τα σχετικά αρχεία και να τα έχει άμεσα διαθέσιμα σε περίπτωση επιθεώρησης.

Βασική απαίτηση αποτελεί η ύπαρξη μιας κύριας λίστας εξοπλισμού, στην οποία καταγράφονται όλα τα όργανα του εργαστηρίου. Για κάθε εξοπλισμό πρέπει να υπάρχει μοναδικός κωδικός, η ακριβής τοποθεσία, η κατηγορία κρισιμότητας, το υπεύθυνο άτομο και η τρέχουσα κατάσταση του οργάνου.

Επιπλέον, απαιτείται εγκεκριμένη διαδικασία (SOP) που να περιγράφει το ετήσιο πρόγραμμα καλιμπραρίσματος, συντήρησης και ελέγχων, καθώς και το προσωπικό που είναι εξουσιοδοτημένο να εκτελεί τις αντίστοιχες εργασίες. Η διαδικασία πρέπει επίσης να καθορίζει τα βήματα που ακολουθούνται σε περίπτωση αποτυχίας ή απόκλισης, ώστε να διασφαλίζεται η ορθή διαχείριση και τεκμηρίωση των ενεργειών.

Για κάθε εξοπλισμό πρέπει να τηρείται ξεχωριστό logbook, στο οποίο καταγράφονται όλες οι καθημερινές ενέργειες, οι εργασίες συντήρησης, οι έλεγχοι και τα αποτελέσματα καλιμπραρίσματος. Τα πιστοποιητικά διακρίβωσης και συντήρησης αποτελούν κρίσιμα τεκμήρια συμμόρφωσης και πρέπει να είναι διαθέσιμα σε κάθε επιθεώρηση.

Τέλος, για εξοπλισμό που διαθέτει ηλεκτρονικά συστήματα, όπως Chromatography Data Systems ή LIMS, απαιτείται συμμόρφωση με πρόσθετες απαιτήσεις που αφορούν audit trails, έλεγχο πρόσβασης και τεκμηριωμένες αλλαγές, όπως προβλέπεται στο EU Annex 11 και στις οδηγίες για την ακεραιότητα δεδομένων (FDA 2020, European Commission 2015).

4.4. Διαχείριση αποκλίσεων (Deviations, OOS/OOT, CAPA)

Η τεκμηρίωση του εξοπλισμού, το καλιμπράρισμα και οι περιοδικοί έλεγχοι αποτελούν βασικά στοιχεία για την αξιοπιστία του εξοπλισμού. Παρόλο που μπορεί να τηρούνται όλες οι προαπαιτούμενες απαιτήσεις, είναι πιθανόν να προκύψουν καταστάσεις που παρεκκλίνουν από τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Σε ένα εργαστήριο τέτοιες αποκλίσεις μπορεί να συνδέονται με τον εξοπλισμό, τις αναλυτικές μεθόδους, τα υλικά, τη βλάβη του εξοπλισμού κατά τη διάρκεια της ανάλυσης, εκτός προδιαγραφών αποτέλεσμα (OOS) ή ακόμα

και τον ανθρώπινο παράγοντα. Τέτοιες αποκλίσεις απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Για τον λόγο αυτό, η διαχείριση αποκλίσεων αποτελεί κρίσιμο μέρος του συστήματος ποιότητας.

Οι αποκλίσεις που προκύπτουν σε ένα εργαστήριο ποιοτικού ελέγχου συνδέονται άμεσα με τα Laboratory Controls και με τις απαιτήσεις διερεύνησης αποτελεσμάτων εκτός προδιαγραφών (Out of Specification – OOS). Η FDA έχει εκδώσει σαφείς οδηγίες σχετικά με τη δομή και τα στάδια μιας διερεύνησης OOS, η οποία περιλαμβάνει αρχικά το στάδιο της εργαστηριακής διερεύνησης (laboratory phase) και, εφόσον απαιτείται, πλήρη διερεύνηση (full investigation), με στόχο τον εντοπισμό του πραγματικού αιτίου της απόκλισης.

Οι αποκλίσεις στο εργαστήριο ποιοτικού ελέγχου συνδέονται στενά με τα Laboratory Controls και με τις απαιτήσεις διερεύνησης αποτελεσμάτων εκτός προδιαγραφών (OOS). Η FDA περιγράφει με σαφήνεια τη δομή μιας ολοκληρωμένης διερεύνησης OOS, η οποία περιλαμβάνει αρχικά την εργαστηριακή φάση και, εφόσον απαιτείται, πλήρη διερεύνηση, με στόχο τον εντοπισμό του πραγματικού αιτίου της απόκλισης. Η αντιμετώπιση κάθε απόκλισης καθορίζεται από την αντίστοιχη εγκεκριμένη διαδικασία (SOP) του εργαστηρίου, η οποία πρέπει να περιγράφει με σαφήνεια όλα τα στάδια της διαδικασίας.

Η διαχείριση μιας απόκλισης ξεκινά με τον άμεσο εντοπισμό της και την επίσημη ενημέρωση των αρμόδιων προσώπων, συνοδευόμενη από καταγραφή του ατόμου που την εντόπισε και του χρόνου εμφάνισής της. Ακολουθεί η αρχική αξιολόγηση κινδύνου, κατά την οποία εξετάζεται ποια δείγματα ή παρτίδες ενδέχεται να έχουν επηρεαστεί, καθώς και ποιες αναλύσεις και ποια δεδομένα σχετίζονται με το συμβάν. Σε αυτό το στάδιο λαμβάνονται και οι πρώτες διορθωτικές ενέργειες, όπως η απομόνωση του εξοπλισμού, η τοποθέτηση ετικέτας “stop use” ή η επικοινωνία με το τεχνικό τμήμα για άμεση υποστήριξη.

Η επόμενη φάση αφορά τη συστηματική διερεύνηση της απόκλισης. Στις περιπτώσεις OOS, η διερεύνηση περιλαμβάνει τον έλεγχο των προτύπων και των διαλυμάτων, την αξιολόγηση του system suitability, την επιβεβαίωση των παραμέτρων της μεθόδου, την εξέταση του χειριστή, την επαλήθευση των υπολογισμών, καθώς και την ανασκόπηση του audit trail και τυχόν αλλαγών που πραγματοποιήθηκαν στη μέθοδο ή στον εξοπλισμό. Με βάση τα ευρήματα της διερεύνησης, πραγματοποιείται ανάλυση βασικής αιτίας (Root Cause Analysis), χρησιμοποιώντας εργαλεία όπως τα 5 Whys, το διάγραμμα Ishikawa, το fault tree analysis ή την αξιολόγηση τάσεων, για παράδειγμα σε περιπτώσεις επαναλαμβανόμενων βλαβών αντλίας HPLC.

Αφού εντοπιστεί η βασική αιτία, καθορίζονται και εφαρμόζονται οι κατάλληλες διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες (CAPA). Οι διορθωτικές ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν επισκευή ή επανακαλιμπράρισμα εξοπλισμού, επανεκπαίδευση προσωπικού ή αναθεώρηση σχετικών SOP. Οι προληπτικές ενέργειες μπορεί να αφορούν αλλαγές στην περιοδικότητα της προληπτικής συντήρησης, την προσθήκη επιπλέον verification checks ή την αναθεώρηση των προτύπων και των διαδικασιών ελέγχου.

Μετά την εφαρμογή των CAPA, πραγματοποιείται έλεγχος αποτελεσματικότητας, ώστε να επιβεβαιωθεί ότι οι ενέργειες που υλοποιήθηκαν έχουν αποτρέψει την επανεμφάνιση του προβλήματος. Η διαδικασία ολοκληρώνεται με την επίσημη ανασκόπηση και έγκριση από το τμήμα Διασφάλισης Ποιότητας (QA), καθώς και με την τελική ταξινόμηση της απόκλισης ως critical, major ή minor.

4.5 Παραδείγματα εγγράφων: logbooks, calibration reports, maintenance records

Η ύπαρξη αρχείων τεκμηρίωσης αποτελεί βασική προϋπόθεση για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης και της ορθής λειτουργίας ενός εργαστηρίου. Σε αυτό το κεφάλαιο θα παρουσιαστούν ενδεικτικά παραδείγματα εγγράφων που χρησιμοποιούνται σε καθημερινή λειτουργία ενός εργαστηρίου, όπως είναι τα logbooks, τα αρχεία συντήρησης και καλιμπραρίσματος.

4.5.1 Logbook Εξοπλισμού

Το logbook εξοπλισμού αποτελεί βασικό έγγραφο τεκμηρίωσης στο πλαίσιο των GMP, καθώς καταγράφει το πλήρες ιστορικό χρήσης κάθε οργάνου και διασφαλίζει την ιχνηλασιμότητα όλων των ενεργειών που σχετίζονται με αυτό. Η τήρησή του πρέπει να γίνεται με τρόπο που να πληροί τις απαιτήσεις των GMP, δηλαδή με χρήση ανεξίτηλου μελανιού, με διορθώσεις που πραγματοποιούνται αποκλειστικά μέσω μίας γραμμής διαγραφής (καθώς η χρήση blanco απαγορεύεται), με συμπλήρωση σε πραγματικό χρόνο και με ακύρωση όλων των κενών πεδίων ώστε να αποφεύγονται μεταγενέστερες παρεμβάσεις.

Κάθε logbook πρέπει να περιλαμβάνει συγκεκριμένες πληροφορίες που επιτρέπουν την πλήρη τεκμηρίωση της κατάστασης και της χρήσης του εξοπλισμού. Στα βασικά στοιχεία περιλαμβάνονται ο μοναδικός κωδικός εξοπλισμού (Equipment ID ή Asset code), το όνομα του οργάνου, το μοντέλο και ο σειριακός αριθμός. Επιπλέον, πρέπει να αναγράφεται η τρέχουσα κατάσταση του εξοπλισμού, όπως “In use”, “Out of service”, “Under maintenance” ή “Quarantine”.

Στο logbook καταγράφονται επίσης οι έλεγχοι που πραγματοποιούνται πριν από κάθε χρήση, όπως ο καθημερινός έλεγχος ζυγού ή ο έλεγχος system suitability, μαζί με το αντίστοιχο αποτέλεσμα. Η χρήση του εξοπλισμού πρέπει να τεκμηριώνεται με λεπτομέρειες που περιλαμβάνουν την ημερομηνία και ώρα, τον αναλυτή, τη μέθοδο ή το δείγμα που αναλύθηκε και το αντίστοιχο run ID. Επιπλέον, σημειώνονται τυχόν συμβάντα ή παρατηρήσεις, όπως alarms, ασυνήθιστοι θόρυβοι ή διαρροές, καθώς και οποιαδήποτε σύνδεση με καταγεγραμμένη απόκλιση.

Κάθε καταχώρηση πρέπει να συνοδεύεται από την υπογραφή ή μονογραφή του χειριστή και, όπου απαιτείται, από την ανασκόπηση και υπογραφή του reviewer. Με αυτόν τον τρόπο το logbook λειτουργεί ως πλήρες και αξιόπιστο αρχείο, το οποίο μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιαδήποτε επιθεώρηση και να υποστηρίξει την τεκμηρίωση της ορθής λειτουργίας του εξοπλισμού.

4.5.2 Calibration Report / Certificate (εσωτερικό ή από εξωτερικό πάροχο)

Τα πιστοποιητικά καλιμπραρίσματος αποτελούν κρίσιμα τεκμήρια συμμόρφωσης, καθώς επιβεβαιώνουν ότι οι μετρήσεις του εξοπλισμού βρίσκονται εντός των καθορισμένων ορίων και ότι διασφαλίζεται η απαιτούμενη ιχνηλασιμότητα. Η ύπαρξη και η ορθή τήρησή τους αποτελεί βασική απαίτηση των GMP, δεδομένου ότι τεκμηριώνουν την αξιοπιστία του εξοπλισμού και υποστηρίζουν την αξιολόγηση της καταλληλότητάς του κατά τη διάρκεια επιθεωρήσεων.

Ένα τυπικό calibration report πρέπει να περιλαμβάνει συγκεκριμένα στοιχεία που επιτρέπουν την πλήρη ανασκόπηση της διαδικασίας και των αποτελεσμάτων της. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται ο μοναδικός κωδικός του εξοπλισμού, ο σειριακός αριθμός και η τοποθεσία εγκατάστασης. Επιπλέον, καταγράφονται η ημερομηνία και η ώρα της διακρίβωσης, το όνομα του υπεύθυνου χειριστή και ο φορέας που πραγματοποίησε τη διαδικασία (εσωτερικός ή εξωτερικός). Ιδιαίτερη σημασία έχει η αναφορά των προτύπων αναφοράς που χρησιμοποιήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων των κωδικών τους, των αντίστοιχων πιστοποιητικών και της ημερομηνίας λήξης τους, καθώς και η καταγραφή των περιβαλλοντικών συνθηκών όταν αυτές επηρεάζουν την ακρίβεια της μέτρησης.

Το report πρέπει επίσης να περιγράφει τη μέθοδο ή τη διαδικασία καλιμπραρίσματος, με αναφορά στο σχετικό SOP, και να παρουσιάζει τα σημεία ελέγχου (as-found) μαζί με τα αποτελέσματά τους. Εφόσον πραγματοποιήθηκαν διορθώσεις ή ρυθμίσεις, αυτές καταγράφονται ως as-left, επιτρέποντας τη σύγκριση της κατάστασης του εξοπλισμού πριν και μετά τη διαδικασία. Τα acceptance criteria και το τελικό συμπέρασμα (Pass/Fail) αποτελούν αναπόσπαστο μέρος του report, ενώ η επόμενη προγραμματισμένη ημερομηνία διακρίβωσης πρέπει να τεκμηριώνεται, ιδίως όταν βασίζεται σε risk-based προσέγγιση. Τα raw data ή τα αντίστοιχα printouts επισυνάπτονται ως υποστηρικτικά τεκμήρια, ενώ όπου απαιτείται, το έγγραφο υπογράφεται και από το τμήμα Διασφάλισης Ποιότητας (QA).

Σε περιπτώσεις όπου ο εξοπλισμός βρεθεί εκτός προδιαγραφών, ακολουθείται συγκεκριμένη διαδικασία διαχείρισης. Αρχικά, ο εξοπλισμός επισημαίνεται με ετικέτα “Stop use” και τίθεται εκτός λειτουργίας. Στη συνέχεια ανοίγεται επίσημη απόκλιση (deviation), συνοδευόμενη από αξιολόγηση του αντίκτυπου για το χρονικό διάστημα από την τελευταία επιτυχή διακρίβωση έως την αποτυχία. Ακολουθεί επανέλεγχος ή επανακαλιμπράρισμα του εξοπλισμού και, εφόσον απαιτείται, επανεκτέλεση αναλύσεων ή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων που ενδέχεται να έχουν επηρεαστεί, ανάλογα με τη σοβαρότητα και το εύρος του impact.

4.5.3 Αρχείο συντήρησης (PM/CM) & Εντολές εργασίας

Τα αρχεία συντήρησης αποτελούν βασικό στοιχείο της τεκμηρίωσης ενός εργαστηρίου ποιοτικού ελέγχου, καθώς επιβεβαιώνουν ότι ο εξοπλισμός συντηρείται σύμφωνα με τις προβλεπόμενες διαδικασίες και ότι οι εργασίες που πραγματοποιούνται είναι κατάλληλες και τεχνικά τεκμηριωμένες. Παράλληλα, διασφαλίζουν ότι μετά την ολοκλήρωση της συντήρησης έχει πραγματοποιηθεί ο απαραίτητος έλεγχος ορθής λειτουργίας, ώστε να επιβεβαιώνεται ότι ο εξοπλισμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια και αξιοπιστία. Η ύπαρξη τέτοιων αρχείων αποτελεί κρίσιμο τεκμήριο συμμόρφωσης στο πλαίσιο των GMP.

Κάθε αρχείο συντήρησης πρέπει να περιλαμβάνει συγκεκριμένα στοιχεία που επιτρέπουν την πλήρη ανασκόπηση της εργασίας που πραγματοποιήθηκε. Στα βασικά πεδία περιλαμβάνονται ο μοναδικός κωδικός του εξοπλισμού (Equipment ID) και ο τύπος της συντήρησης, δηλαδή αν πρόκειται για προληπτική (preventive) ή διορθωτική (corrective) εργασία. Επιπλέον, καταγράφεται ο αριθμός της εντολής εργασίας (Work Order No.) και παρέχεται λεπτομερής περιγραφή των ενεργειών που πραγματοποιήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων των ανταλλακτικών που χρησιμοποιήθηκαν, με αναφορά στον κωδικό τους και, όπου είναι κρίσιμο, στον αριθμό παρτίδας.

Το αρχείο πρέπει επίσης να αναφέρει το άτομο ή τον πάροχο που εκτέλεσε τη συντήρηση, μαζί με την ημερομηνία και την ώρα ολοκλήρωσης της εργασίας, καθώς και την αντίστοιχη αναφορά στο SOP ή στο service manual που χρησιμοποιήθηκε ως οδηγός. Μετά την ολοκλήρωση της συντήρησης, είναι απαραίτητο να πραγματοποιείται έλεγχος ορθής λειτουργίας (verification ή PQ check), του οποίου το αποτέλεσμα καταγράφεται στο αρχείο. Επιπλέον, ενημερώνεται η κατάσταση του εξοπλισμού μέσω της αντίστοιχης ετικέτας (status label update), ώστε να αντικατοπτρίζει την τρέχουσα λειτουργική του κατάσταση.

Κάθε αρχείο συντήρησης πρέπει να φέρει την υπογραφή του τεχνικού που πραγματοποίησε την εργασία, καθώς και του reviewer ή του τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας (QA), όπου αυτό απαιτείται από το σύστημα ποιότητας. Τέλος, σε περιπτώσεις όπου η συντήρηση σχετίζεται με απόκλιση ή αλλαγή, το αρχείο πρέπει να περιλαμβάνει σύνδεση με το αντίστοιχο deviation ή change control, διασφαλίζοντας έτσι την πλήρη ιχνηλασιμότητα και την ορθή διαχείριση του συμβάντος.

Κεφάλαιο 5 Ανάλυση ρίσκου σε εργαστηριακό εξοπλισμό

Σε αυτό το κεφάλαιο θα πραγματοποιηθεί μία αξιολόγηση ανάλυση κινδύνου διεργασίας (Process Risk Assessment) με σκοπό να διασφαλιστεί ότι έχουν εφαρμοστεί επαρκή μέτρα για την αποφυγή οποιουδήποτε πιθανού ζητήματος ακεραιότητας δεδομένων (data integrity) για τον εξοπλισμό Osmometer, κωδικός OSM-1 (SN 130406, κατασκευαστής Gonotec), ο οποίος δεν υποστηρίζει λειτουργίες audit trail.

Ο σκοπός της παρούσας αξιολόγησης είναι να τεκμηριωθεί ότι ο τρόπος με τον οποίο παράγονται τα δεδομένα από τον εξοπλισμό οσμωμέτρου, δεν ενέχει κινδύνους για την ακεραιότητα των δεδομένων και ότι στο εργαστήριο Ποιοτικού Ελέγχου της φαρμακευτικής εταιρείας έχουν τεθεί σε εφαρμογή επαρκείς μηχανισμοί ελέγχου και διαδικασίες που διασφαλίζουν την ποιότητα και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, παρά το γεγονός ότι ο συγκεκριμένος εξοπλισμός δεν υποστηρίζει λειτουργίες audit trail και παρέχει μόνο εκτυπώσιμα δεδομένα.

Ο όρος Audit Trail αναφέρεται σε ένα ασφαλές, ηλεκτρονικά παραγόμενο και χρονοσφραγισμένο αρχείο, το οποίο επιτρέπει την ανασύνθεση όλων των ενεργειών που σχετίζονται με τη δημιουργία, την τροποποίηση ή τη διαγραφή ενός ηλεκτρονικού αρχείου. Το audit trail περιλαμβάνει ενέργειες που αφορούν τη δημιουργία, την αλλαγή ή τη διαγραφή δεδομένων (όπως παραμέτρους επεξεργασίας και αποτελέσματα), καθώς και ενέργειες που σχετίζονται με τα ίδια τα αρχεία ή τα συστήματα (όπως προσπάθειες πρόσβασης, μετονομασία, αντιγραφή ή διαγραφή αρχείων).

Στο πλαίσιο της παρούσας αξιολόγησης κινδύνου, χρησιμοποιούνται συγκεκριμένοι όροι που περιγράφουν τις βασικές έννοιες της διαχείρισης κινδύνου και της ακεραιότητας δεδομένων οι οποίοι αναφέρονται παρακάτω:

Harm: αναφέρεται σε οποιοδήποτε ψευδές ή λανθασμένο αποτέλεσμα που μπορεί να παραχθεί από εξοπλισμό ο οποίος δεν υποστηρίζει λειτουργίες audit trail. Ως Hazard ορίζεται η πιθανή πηγή του κινδύνου, δηλαδή ο ίδιος ο εξοπλισμός χωρίς δυνατότητα audit trail.

Ρίσκο (Risk) :περιγράφεται ως ο συνδυασμός της πιθανότητας εμφάνισης ενός συμβάντος που μπορεί να προκαλέσει βλάβη και της σοβαρότητας των συνεπειών του.

Διαχείριση Κινδύνου (Risk management): αποτελεί τη συστηματική εφαρμογή πολιτικών, διαδικασιών και πρακτικών ποιότητας για την αξιολόγηση, τον έλεγχο, την επικοινωνία και την ανασκόπηση των κινδύνων.

Αξιολόγηση κινδύνου (Risk assessment): είναι η οργανωμένη διαδικασία συλλογής και ανάλυσης πληροφοριών με σκοπό τη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων. Περιλαμβάνει τον εντοπισμό των πιθανών πηγών κινδύνου (risk identification), την ανάλυση του κινδύνου (risk analysis) και την αξιολόγησή του (risk evaluation), κατά την οποία ο εκτιμώμενος κίνδυνος συγκρίνεται με προκαθορισμένα κριτήρια για να καθοριστεί η σημασία του.

Πιθανές πηγές κινδύνου (Risk reduction): αφορά ενέργειες που στοχεύουν στη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης ενός συμβάντος ή/και της σοβαρότητας των συνεπειών του.

Η σοβαρότητα (Severity, S): εκφράζει το μέγεθος των πιθανών επιπτώσεων ενός κινδύνου,

Πιθανότητα εμφάνισης (Occurrence, O): αναφέρεται στην εκτιμώμενη πιθανότητα να συμβεί το συγκεκριμένο συμβάν.

Η ανιχνευσιμότητα (Detectability, D): περιγράφει την ικανότητα εντοπισμού ενός προβλήματος πριν αυτό επηρεάσει τα αποτελέσματα.

Risk Control: αναφέρεται στις ενέργειες που εφαρμόζονται για την υλοποίηση αποφάσεων διαχείρισης κινδύνου,

Ανοχή κινδύνου (Risk Tolerance): εκφράζει το επίπεδο κινδύνου που μια εταιρεία είναι διατεθειμένη να αποδεχθεί.

Risk Classification Level: αποτελεί τον αρχικό βαθμό επικινδυνότητας που προκύπτει από τον συνδυασμό της σοβαρότητας και της πιθανότητας εμφάνισης κάθε κινδύνου, με σκοπό την αξιολόγηση της συμμόρφωσης με τα όρια ανοχής κινδύνου της εταιρείας.

Αριθμός Προτεραιότητας Κινδύνου (Risk Priority Number, RPN): αποτελεί τη συνολική ποσοτική εκτίμηση του κινδύνου και προκύπτει από τον πολλαπλασιασμό της σοβαρότητας, της πιθανότητας και της ανιχνευσιμότητας ($RPN = S \times O \times D$). Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιείται για την κατάταξη των κινδύνων και την προτεραιοποίηση των ενεργειών μετριασμού τους.

Οι παράγοντες που καθορίζουν τη Σοβαρότητα έχουν οριστεί λαμβάνοντας υπόψη τη χειρότερη πιθανή μη συμμόρφωση που μπορεί να προκύψει από κάθε αιτία, και παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα Ι. Με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται ότι η αξιολόγηση αντικατοπτρίζει το μέγιστο δυνητικό αντίκτυπο ενός

κινδύνου στην ακεραιότητα των δεδομένων και στην αξιοπιστία των αποτελεσμάτων που παράγονται από τον εξοπλισμό.

Παράγοντας	Περιγραφή
Κρίσιμο (5)	Αναλυτικός εξοπλισμός που είναι απαραίτητος για την εργαστηριακή εργασία, αλλά δεν συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις του 21 CFR και δεν διαθέτει λειτουργικότητα ηλεκτρονικής παραγωγής δεδομένων. Δεν παράγονται ηλεκτρονικά δεδομένα· μόνο τα αρχικά (raw) δεδομένα καταγράφονται χειρόγραφα από τον χειριστή.
Υψηλό (4)	Αναλυτικός εξοπλισμός με ενσωματωμένη λειτουργία χρήσης, ο οποίος δεν είναι συμβατός με τις απαιτήσεις του 21 CFR και παράγει μόνο εκτυπώσιμα δεδομένα.
Μέτριο (3)	Υβριδικός εξοπλισμός με ενσωματωμένο λογισμικό, συμβατός με τις απαιτήσεις του 21 CFR, ο οποίος διαθέτει χειροκίνητη διαδικασία δημιουργίας αντιγράφων ασφαλείας των δεδομένων. Τα δεδομένα είναι διαθέσιμα μόνο εφόσον μεταφερθούν χειροκίνητα σε διακομιστή.
Χαμηλό (2)	Αναλυτικός εξοπλισμός με αυτόνομο λογισμικό, συμβατός με τις απαιτήσεις του 21 CFR και με αυτοματοποιημένη διαδικασία δημιουργίας αντιγράφων ασφαλείας των δεδομένων. Τα δεδομένα είναι διαθέσιμα ανά πάσα στιγμή, ωστόσο υπάρχει πιθανότητα απώλειας αποτελεσμάτων μεταξύ δύο διαδοχικών αντιγράφων ασφαλείας (κάθε 24 ώρες).
Αμελητέο (1)	Αναλυτικός εξοπλισμός με λογισμικό βασισμένο σε διακομιστή, συμβατός με τις απαιτήσεις του 21 CFR και με αυτοματοποιημένη διαδικασία δημιουργίας αντιγράφων ασφαλείας. Όλα τα δεδομένα είναι διαθέσιμα ανά πάσα στιγμή (σε αρχείο/αρχείο καταγραφής).

Η Πιθανότητα Εμφάνισης (Occurrence, O) ενός κινδύνου αφορά τη σχετική συχνότητα με την οποία μπορεί να συμβεί. Οι πληροφορίες σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης προκύπτουν είτε από το προσωπικό που είναι εξοικειωμένο με το σύστημα είτε από την αξιολόγηση ιστορικών δεδομένων, καθώς και από την ανασκόπηση του Συστήματος Ποιότητας, των LI και των αποκλίσεων. Οι παράγοντες που καθορίζουν την Πιθανότητα Εμφάνισης (O) παρουσιάζονται στον Πίνακα II.

Factor	Description
Πολύ συχνό (5)	Υπάρχει πιθανότητα το συμβάν να εμφανίζεται πολύ συχνά· μία ή περισσότερες φορές ανά 30 παρτίδες· μία ή περισσότερες φορές τον μήνα· επαναλαμβανόμενο και επιβεβαιωμένο παράπονο για συγκεκριμένη παρτίδα/lot (πάνω από 3 φορές)· το ελάττωμα εντοπίζεται σε δείγματα διατήρησης (retain samples).
Συχνό (4)	Υπάρχει πιθανότητα το συμβάν να εμφανίζεται συχνά· μία ή περισσότερες φορές ανά 100 παρτίδες· μία ή περισσότερες φορές ανά τρίμηνο· επαναλαμβανόμενο και επιβεβαιωμένο παράπονο για συγκεκριμένη παρτίδα/lot (2–3 φορές)· το ελάττωμα εντοπίζεται σε δείγματα διατήρησης (retain samples).

Περιστασιακό (3)	Υπάρχει πιθανότητα το συμβάν να εμφανιστεί, αλλά μόνο περιστασιακά· μία ή περισσότερες φορές ανά 200 παρτίδες· περισσότερες από μία φορές ανά εξάμηνο· επαναλαμβανόμενο και επιβεβαιωμένο παράπονο για συγκεκριμένη παρτίδα/lot (πάνω από 1 φορά)· το ελάττωμα δεν εντοπίζεται σε δείγματα διατήρησης (retain samples).
Σπάνιο (2)	Υπάρχει πιθανότητα το συμβάν να εμφανιστεί, αλλά μόνο σπάνια· μία ή περισσότερες φορές ανά 500 παρτίδες· περισσότερες από μία φορές τον χρόνο· επαναλαμβανόμενο και επιβεβαιωμένο παράπονο για συγκεκριμένη παρτίδα/lot (1 φορά)· το ελάττωμα δεν εντοπίζεται σε δείγματα διατήρησης (retain samples).
Ασυνήθιστο (1)	Το συμβάν είναι ασυνήθιστο· εμφανίζεται μία φορά σε περισσότερες από 500 παρτίδες· μία φορά κάθε ένα έως πέντε έτη· μεμονωμένο, επιβεβαιωμένο παράπονο για συγκεκριμένη παρτίδα/lot· δεν υπάρχει άλλη σχετική αναφορά· το ελάττωμα δεν εντοπίζεται σε δείγματα διατήρησης (retain samples).

Η Ανιχνευσιμότητα (Detectability, D) ενός κινδύνου αφορά την πιθανότητα εντοπισμού του αποτελέσματος ή της επίδρασης ενός συγκεκριμένου συμβάντος όταν αυτό συμβεί. Οι παράγοντες που καθορίζουν την Ανιχνευσιμότητα (D) παρουσιάζονται στον Πίνακα IV.

Factor	Description
Πολύ υψηλό (1)	Το συμβάν ανιχνεύεται σε ποσοστό 100% και μπορεί να εντοπιστεί πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος. Αφορά αναλυτικό εξοπλισμό με λογισμικό βασισμένο σε διακομιστή, συμβατό με τις απαιτήσεις του 21 CFR και με αυτοματοποιημένη δημιουργία αντιγράφων ασφαλείας. Όλα τα δεδομένα είναι διαθέσιμα ανά πάσα στιγμή (σε αρχείο). Τυχόν μη συμμόρφωση μπορεί να εντοπιστεί εσωτερικά από το τμήμα Ποιοτικού Ελέγχου (QC).
Υψηλό (2)	Το συμβάν είναι δυνατόν να ανιχνευθεί και αφορά αναλυτικό εξοπλισμό με αυτόνομο λογισμικό, συμβατό με τις απαιτήσεις του 21 CFR και με αυτοματοποιημένη δημιουργία αντιγράφων ασφαλείας (υπάρχει κίνδυνος απώλειας αποτελεσμάτων μεταξύ δύο διαδοχικών αντιγράφων ασφαλείας). Η μη συμμόρφωση μπορεί να εντοπιστεί από το τμήμα Ποιοτικού Ελέγχου (QC) και είναι δυνατόν να ανιχνευθεί πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος.
Μέτριο (3)	Το συμβάν ενδέχεται να ανιχνευθεί εφόσον τα δεδομένα μεταφερθούν στη συγκεκριμένη διαδρομή αποθήκευσης για τη δοκιμή, όπως ορίζεται σε έντυπο εσωτερικής διαδικασίας. Αφορά υβριδικό εξοπλισμό με ενσωματωμένο λογισμικό, συμβατό με τις απαιτήσεις του 21 CFR και με χειροκίνητη διαδικασία δημιουργίας αντιγράφων ασφαλείας. Η μη συμμόρφωση μπορεί να εντοπιστεί από το τμήμα Ποιοτικού Ελέγχου (QC) και είναι δυνατόν να ανιχνευθεί πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος.
Χαμηλό (4)	Το συμβάν είναι δύσκολο να ανιχνευθεί, καθώς υπάρχουν μόνο έντυπα δεδομένα, και αφορά αναλυτικό εξοπλισμό με ενσωματωμένη λειτουργία χρήσης, ο οποίος δεν είναι συμβατός με τις απαιτήσεις του 21 CFR και παράγει αποκλειστικά εκτυπώσιμα δεδομένα. Η μη συμμόρφωση ενδέχεται να εντοπιστεί από το τμήμα Ποιοτικού Ελέγχου (QC) και θα μπορούσε να ανιχνευθεί πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος.

Πολύ χαμηλό (5)	Το συμβάν είναι δύσκολο να ανιχνευθεί. Αφορά αναλυτικό εξοπλισμό που δεν συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις του 21 CFR και δεν διαθέτει λειτουργικότητα παραγωγής δεδομένων. Η μη συμμόρφωση δεν μπορεί να εντοπιστεί.
----------------------------	---

Σε σχέση με τη δυνατότητα audit trail του εξοπλισμού Osmometer, η αξιολόγηση έχει ως εξής:

- ✓ Σοβαρότητα: Υψηλή (4),
- ✓ Πιθανότητα εμφάνισης σπάνια (2),
- ✓ Δυνατότητα εμφάνισης χαμηλή (4)

Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα, το αρχικό RPN για τη δυνατότητα audit trail του εξοπλισμού Osmometer είναι: $RPN = S(4) \times O(2) \times D(4) \rightarrow RPN = 32$.

Ως εκ τούτου, ο Κίνδυνος θεωρείται «Μέτριος» (Moderate), είναι γενικά Αποδεκτός, αλλά θα πρέπει να μειωθεί στο ελάχιστο δυνατό επίπεδο (βλ. Πίνακα 2 παρακάτω).

Risk Priority Number (RPN) Determination							
Risk Level (= S*O)	High	25	25	50	75	100	125
		20	20	40	60	80	100
		16	16	32	48	64	80
		15	15	30	45	60	75
	Moderate	12	12	24	36	48	60
		10	10	20	30	40	50
		9	9	18	27	36	45
		8	8	16	24	32	40
		6	6	12	18	24	30
		5	5	10	15	20	25
	Low	4	4	8	12	16	20
			Very High (1)	High (2)	Medium (3)	Low (4)	Very Low (5)
	Detectability (D)						

RPN = S*O*D	
Low - Acceptable Risk	from 1 to 18
Moderate - Generally Acceptable Risk but should be reduced to the minimum possible	from 19 to 50
High - Unacceptable Risk - should be reduced	from 51 to 125

Πίνακας 2. Προσδιορισμός Αριθμός Κινδύνου

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗΣ (IMPACT EVALUATION):

Προκειμένου να μειωθεί το αρχικά καθορισμένο RPN, εφαρμόζονται οι ακόλουθες ενέργειες μετριασμού. Πιο συγκεκριμένα: Για εξοπλισμό χωρίς λογισμικό (και συνεπώς χωρίς audit trail), όπως στην περίπτωση του Osmometer, έχει εκδοθεί βιβλίο καταγραφής (log book) και βρίσκεται σε ισχύ η συμπλήρωση του αναλυτικού πρωτοκόλλου. Όλες οι ενέργειες που υλοποιούνται, καθώς και όλα τα σχετικά δεδομένα/πληροφορίες,

καταγράφονται εκεί σύμφωνα με τις αρχές ALCOA, με σκοπό την αύξηση της ανιχνευσιμότητας ενός ανακριβούς περιστατικού.

Ως αποτέλεσμα, η Ανιχνευσιμότητα (Detectability) αυξάνεται σε Υψηλό (2) και το σχετικό RPN διαμορφώνεται τελικά ως: $RPN = S(4) \times O(2) \times D(2) \rightarrow RPN = 16$

Σύμφωνα με την παρούσα εκτίμηση κινδύνου της διαδικασίας (Τελικό RPN: 16), μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι ο τρόπος με τον οποίο παράγονται τα δεδομένα από τον εξοπλισμό οσμόμετρου ενέχει Χαμηλούς κινδύνους ως προς την Ακεραιότητα Δεδομένων και ότι υπάρχουν επαρκείς έλεγχοι και συστήματα στο Εργαστήριο Ποιοτικού Ελέγχου για να διασφαλίζουν την ποιότητα και την ακεραιότητά τους, παρότι ο εξοπλισμός δεν υποστηρίζει audit trail αλλά μόνο εκτυπώσιμα δεδομένα. Παρακάτω δίνεται ένας πίνακας που προσδιορίζει τις αρχές ακεραιότητας δεδομένων και πως αυτές εφαρμόζονται στην ανάλυση ρίσκου που εφαρμόσαμε για τον εξοπλισμό οσμόμετρο.

Data Integrity Principles (ALCOA+)	Description
Αποδοτέα- Attributable	Το άτομο που εκτέλεσε την καταγεγραμμένη εργασία, καθώς και η ημερομηνία/ώρα εκτέλεσης, πρέπει να είναι δυνατόν να ταυτοποιηθούν. <i>Ο χρόνος της μέτρησης παρουσιάζεται στην εκτύπωση και το όνομα του Αναλυτή QC που πραγματοποιεί τη μέτρηση καταγράφεται στο log book.</i>
Ευανάγνωστα - Legible	Τα δεδομένα πρέπει να είναι αναγνώσιμα. Αυτό ισχύει για όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται ώστε να θεωρούνται «Πλήρη», συμπεριλαμβανομένων όλων των αρχικών καταγραφών και των μεταδεδομένων για τα ηλεκτρονικά δεδομένα. <i>Η εκτύπωση είναι αναγνώσιμη.</i>
Ταυτόχρονη - Contemporaneous	α δεδομένα πρέπει να τεκμηριώνονται τη στιγμή που παράγονται ή παρατηρούνται. <i>Η αρχή των τεσσάρων ματιών (4-eye principle) εφαρμόζεται. Ο έλεγχος πραγματοποιείται από δεύτερο άτομο και καταγράφεται στο log book. Η ώρα επιβεβαιώνεται επίσης βάσει της εκτύπωσης.</i>
Γνήσια - Original	Η αρχική καταγραφή των πληροφοριών, είτε αποτυπώνεται σε έντυπη μορφή είτε ηλεκτρονικά <i>Η εκτύπωση είναι διαθέσιμη.</i>
Ακριβής - Accurate	Τα δεδομένα πρέπει να μην περιέχουν σφάλματα. Τυχόν διορθώσεις πρέπει να πραγματοποιούνται με τεκμηριωμένες τροποποιήσεις. Η τεκμηρίωση πρέπει να γίνεται σε ελεγχόμενες πηγές δεδομένων. <i>Διενεργείται επίσης έλεγχος για την επιβεβαίωση της συμμόρφωσης με τις αρχές GDocP.</i>

Πλήρης - Complete	Όλες οι πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνονται στο έγγραφο. Για τα ηλεκτρονικά δεδομένα, θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνονται τα μεταδεδομένα. <i>Το log book χρησιμοποιείται για την καταγραφή των μετρήσεων και εφαρμόζεται το αναλυτικό πρωτόκολλο για την παρουσίαση/αρχειοθέτηση των εκτυπώσεων.</i>
Συνέπεια - Consistent	Όλα τα στοιχεία της καταγραφής, όπως η ακολουθία των γεγονότων, πρέπει να είναι συνεχόμενα και να φέρουν ημερομηνία ή χρονοσήμανση με την αναμενόμενη σειρά. <i>Η επιβεβαίωση πραγματοποιείται κατά την ανασκόπηση των δεδομένων και από τον επανελεγκτή κατά τη διάρκεια της μέτρησης.</i>
Διαρκής - Enduring	Τα αρχεία πρέπει να διατηρούνται με τρόπο ώστε να υπάρχουν για ολόκληρη την περίοδο κατά την οποία ενδέχεται να χρειαστούν. <i>Το Αναλυτικό Πρωτόκολλο και το σχετικό Πιστοποιητικό Ανάλυσης (CoA) αρχειοθετούνται σύμφωνα με την εσωτερική Πολιτική «Τήρηση Αρχείων».</i>
Διαθέσιμα - Available	Τα αρχεία πρέπει να είναι διαθέσιμα για έλεγχο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της απαιτούμενης περιόδου διατήρησης, προσβάσιμα σε αναγνώσιμη μορφή. <i>Τα αρχεία αρχειοθετούνται σύμφωνα με την εσωτερική Πολιτική «Τήρηση Αρχείων».</i>

Πίνακας 3. Αρχές ακεραιότητας δεδομένων

Σύμφωνα με την παρούσα αξιολόγηση κινδύνου της διαδικασίας (Τελικός RPN: 16), μπορεί να συναχθεί ότι ο τρόπος με τον οποίο παράγονται τα δεδομένα από τον εξοπλισμό ωσμομέτρου ενέχει χαμηλούς κινδύνους ακεραιότητας δεδομένων (Data Integrity) και ότι εφαρμόζονται επαρκείς έλεγχοι και συστήματα στο Εργαστήριο Ποιοτικού Ελέγχου (QC Laboratory) για τη διασφάλιση της ποιότητας και της ακεραιότητάς τους, παρόλο που ο εξοπλισμός δεν υποστηρίζει audit trail, αλλά μόνο εκτυπώσιμα δεδομένα.

Κεφάλαιο 6 Συμπεράσματα

Η τεκμηρίωση σε ένα εργαστήριο Ποιοτικού Ελέγχου αποτελεί θεμελιώδες στοιχείο του Συστήματος Ποιότητας, καθώς είναι ο βασικός μηχανισμός απόδειξης ότι οι εργαστηριακές δραστηριότητες εκτελούνται ορθά, με συνέπεια και με πλήρη ιχνηλασιμότητα. Κάθε κρίσιμη απόφαση, όπως η αποδέσμευση ή η απόρριψη παρτίδας, στηρίζεται σε δεδομένα που οφείλουν να είναι ορθά τεκμηριωμένα, ανακτήσιμα και εύκολα προσβάσιμα. Οι σωστές πρακτικές τεκμηρίωσης μειώνουν την πιθανότητα σφάλματος, ενισχύουν την αναπαραγωγιμότητα, διευκολύνουν τη διερεύνηση αποκλίσεων και συμβάλλουν ουσιαστικά στη διασφάλιση της ποιότητας.

Ένα εργαστήριο Ποιοτικού Ελέγχου διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο σε όλο τον κύκλο ζωής ενός προϊόντος, από την παραλαβή των πρώτων υλών έως την τελική αποδέσμευση. Για τον λόγο αυτό, οι απαιτήσεις

αξιοπιστίας είναι ιδιαίτερα υψηλές. Η συνέπεια των μετρήσεων και η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων εξαρτώνται από τη σωστή τεκμηρίωση, τον έλεγχο των διαδικασιών και την κατάσταση του εργαστηριακού εξοπλισμού.

Η ακεραιότητα δεδομένων, όπως αναλύθηκε στη διπλωματική εργασία, βασίζεται στις αρχές ALCOA+, οι οποίες απαιτούν σαφείς και κατανοητές διαδικασίες, ορθά σχεδιασμένα έντυπα καταγραφής, κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό, ηλεκτρονικά συστήματα που υποστηρίζουν audit trail και εφαρμογή Change Control σε κάθε αίτηση αλλαγής. Τα ηλεκτρονικά συστήματα DMS και LIMS προσφέρουν σημαντικά πλεονεκτήματα και εναρμονίζονται με τις σωστές πρακτικές τεκμηρίωσης, ωστόσο συνοδεύονται από πρόσθετες υποχρεώσεις, όπως η επικύρωση συστημάτων, η διαχείριση ηλεκτρονικών υπογραφών, η παρακολούθηση audit trails, η διαχείριση δικαιωμάτων πρόσβασης και η προστασία από απώλεια δεδομένων. Παρότι αποτελούν κρίσιμα εργαλεία για ένα σύγχρονο εργαστήριο, η μη ορθή αξιοποίησή τους μπορεί να οδηγήσει σε μη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις τεκμηρίωσης.

Το εργαστήριο Ποιοτικού Ελέγχου αποτελεί ένα δυναμικό περιβάλλον που εξελίσσεται μέσω νέων μεθόδων, νέων οργάνων ή αναβαθμίσεων λογισμικού. Κάθε τέτοια αλλαγή πρέπει να αποτυπώνεται μέσω Change Control, ώστε να πραγματοποιείται ορθή αξιολόγηση κινδύνου πριν την εφαρμογή, να υπάρχει τεκμηριωμένη έγκριση, να αναθεωρούνται οι σχετικές διαδικασίες και να εκπαιδεύεται το προσωπικό. Με αυτόν τον τρόπο, το εργαστήριο διατηρεί λειτουργική σταθερότητα και παραμένει επιθεωρήσιμο.

Ο εργαστηριακός εξοπλισμός αποτελεί βασική πηγή δεδομένων και η ποιότητα των αποτελεσμάτων εξαρτάται από την ορθή επικύρωση (IQ/OQ/PQ), τη διακρίβωση με ιχνηλασιμότητα, τους περιοδικούς ελέγχους και την τεκμηριωμένη κατάσταση του εξοπλισμού. Σημαντικό συμπέρασμα αποτελεί ότι ακόμη και «μη αναλυτικός» εξοπλισμός, όπως ψυγεία ή θάλαμοι σταθερότητας, μπορεί να επηρεάσει άμεσα την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την τεκμηρίωση βάσει κινδύνου.

Η τεκμηρίωση βάσει κινδύνου, τόσο για την επικύρωση όσο και για τη συχνότητα ελέγχων, καλιμπραρίσματος και συντήρησης, είναι εκείνη που μπορεί να υποστηριχθεί σε επιθεωρήσεις. Η κατάταξη κρισιμότητας (Critical/Major/Minor) και η χρήση εργαλείων όπως το FMEA οδηγούν σε τεκμηριωμένες αποφάσεις που εστιάζουν στον μεγαλύτερο αντίκτυπο στην αποδέσμευση και στην ακεραιότητα δεδομένων. Επιπλέον, μέσω του Validation Master Plan διασφαλίζεται συνέπεια στη διαχείριση εξοπλισμού και στη συνολική λειτουργία του εργαστηρίου.

Η διαχείριση αποκλίσεων αποτελεί επίσης κρίσιμο στοιχείο ενός αποτελεσματικού συστήματος τεκμηρίωσης. Η άμεση καταγραφή του συμβάντος, η σύνδεση των επηρεαζόμενων δειγμάτων, η χρήση audit trail, η εφαρμογή root cause analysis και οι τεκμηριωμένες διορθωτικές ενέργειες με effectiveness check αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά ενός ώριμου συστήματος ποιότητας. Η απουσία αποκλίσεων δεν αποτελεί ένδειξη ορθής λειτουργίας· αντιθέτως, η ύπαρξή τους δείχνει ότι ο οργανισμός έχει την ικανότητα να τις αναγνωρίζει, να τις διερευνά και να τις προλαμβάνει.

Συνολικά, η ορθή τεκμηρίωση σε ένα εργαστήριο Ποιοτικού Ελέγχου διασφαλίζει συμμόρφωση με τις κανονιστικές απαιτήσεις (GMP, GLP, ηλεκτρονικά δεδομένα), ακεραιότητα δεδομένων σύμφωνα με τις αρχές ALCOA+, χρήση διακριβωμένου εξοπλισμού με πλήρη εγκυρότητα μετρήσεων και λειτουργική σταθερότητα μέσω SOPs και Change Controls. Η τεκμηρίωση αποτελεί αποδεικτικό σύστημα που καθιστά τα δεδομένα αξιόπιστα, με τελικό στόχο τη διασφάλιση της ποιότητας. Μελλοντικά, η ενίσχυση της κουλτούρας Data

Integrity μέσω συνεχούς εκπαίδευσης και η υιοθέτηση δεικτών απόδοσης μπορούν να συμβάλουν ουσιαστικά στη συνεχή βελτίωση του συστήματος.

Βιβλιογραφία

Ακολουθούν οι βιβλιογραφικές αναφορές (πηγές) της Εργασίας.

1. Emerging analytical techniques for pharmaceutical quality control: Where are we in 2022. A.Dispas , P-YSacré , E.Ziemons 2, P.Huber
(doi: 10.1016/j.jpba.2022.115071), 30/11/2022
2. Metrological Regulations for Quality Control Equipment Calibration in Pharmaceutical Industry F. Losada-Urzáiza,* , C. González-Gayaa , M.Á. Sebastián-Pérez, 2015
3. International Journal of Pharmaceutical Research and Applications Volume 8, Issue 6 Nov-Dec 2023, pp: 931-940, Quality Control & Quality Assurance in Pharmaceuticals: A Comprehensive Review Abhishek A. Adhav, Mr. Rushikesh B. Jadhav, Dr. Megha T. Salve, 2023
4. Simulation Model of a Quality Control Laboratory in Pharmaceutical Industry Andrea Costigliola, Filipe A. P. Ata'ide *,Susana M. Vieira, João M. C. Sousa, 2017
5. Implementation of Good Laboratory Practices (GLP) in basic scientific research:Translating the concept beyond regulatory complianceAuthor links open overlay panel G.B. Jena, 2017
6. Smart Pharmaceutical Manufacturing: Ensuring End-to-End Traceability and Data Integrity in Medicine Production ☆ Fátima Leal a,c, Adriana E. Chis a, Simon Caton b,*, Horacio González-Vélez a, Juan M. García-Gómez d, Marta Durá d, Angel Sánchez-García d, Carlos Sáez d, Anthony Karageorgos e, Vassilis C. Gerogiannis e, Apostolos Xenakis e, Efthymios Lallas e, Theodoros Ntounas e, Eleni Vasileiou e, Georgios Mountzouris e, Barbara Otti f , Penelope Pucci f , Rossano Papini f , David Cerrai f , Mariola Mier, 2021
7. A review on electronic data management in pharmaceutical industry, M.N. Raviteja, N. Vishal Gupta, 2013
8. Good Manufacturing Practices and Documentation in Pharmaceutical Production: A Comprehensive Review, P. Gorukanti, S. Jogala, N. Boggula, S. Makula, 2025.
9. A review on Change Management System in Pharmaceutical industry, N. Ugvekar, K. Kamath, E.V.S. Subramanyam, A.R. Shabaraya, 2021. (DOI: 10.22270/ijdra.v9i3.482)
10. A Practical Approach on Bioprocess Development from Lab to Industrial Scale, Deepa D Uchil , Anu Jacob , B S Hemanth Kumar, 2025
11. All you need to know about equipment validation for sterility testing, James E. T. Gebo, Kayla M. Feehely,Chase E. Lattimore,Dylan P. Mogavero,Anna F. Lau, 2025
12. FDA. (21 CFR §211.68). Automatic, mechanical, and electronic equipment, October 2020. (<https://www.ecfr.gov/current/title-21/part-211/section-211.68>)
13. European Commission. (2015). EudraLex Volume 4, EU Guidelines for GMP, Annex 15: Qualification and Validation
14. MHRA. (2018). GxP Data Integrity Guidance and Definitions (Rev. 1)
15. Smith, P. (2018). Data Integrity and USP <1058>, Part 2: OQ supervision and execution. *LCGC/Chromatography Online*.
16. MHRA. (2018). GxP Data Integrity Guidance and Definitions (Rev. 1)

17. Deviation Management in Pharmaceuticals: A Modern Regulatory Perspective and Best Practices.
(March 2025) (DOI:10.13140/RG.2.2.14015.42405)
18. Deviation Management in Pharmaceuticals: A Modern Regulatory Perspective and Best Practices,
Abm Mahfuz Ul Alam March 2025. (DOI:10.13140/RG.2.2.14015.42405)