

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΑΝΟΙΚΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ (ΔΠ)



**ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ –
ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ: ΓΡΑΜΜΗ ΠΛΗΡΩΣΗΣ ΣΤΕΙΡΩΝ ΕΝΕΣΙΜΩΝ
ΑΜΠΟΥΛΩΝ**

Ονοματεπώνυμο Φοιτητή

ΜΑΜΑΤΣΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Ανεζίρη Όλγα

Αθήνα, 2026

ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΑ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του φοιτητή («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε.

Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης, ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής της διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρονικό διάστημα διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας.

Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, μεταφόρτωση (downloading), ανάρτηση (uploading), μετάφραση ή τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού.

Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΑΝΟΙΚΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ
ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ»

ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ – ΜΕΛΕΤΗ
ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ: ΓΡΑΜΜΗ ΠΛΗΡΩΣΗΣ ΣΤΕΙΡΩΝ ΕΝΕΣΙΜΩΝ ΑΜΠΟΥΛΩΝ

Διπλωματική Εργασία του
ΜΑΜΑΤΣΗ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΚΡΙΣΗΣ

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Ανεζίρη Όλγα
Β' Αξιολογήτρια: Τσιτσιφλή Σταυρούλα

Αθήνα, 2026

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί το επιστέγασμα μιας σημαντικής ακαδημαϊκής διαδρομής στο Πρόγραμμα Σπουδών «Διαχείριση και Τεχνολογία Ποιότητας» του Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες προς την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα Ανεξίρη Όλγα, για την πολύτιμη καθοδήγηση, τις ουσιαστικές παρατηρήσεις και την επιστημονική υποστήριξη που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στους διδάσκοντες του Προγράμματος Σπουδών για τις γνώσεις και τα εφόδια που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια των σπουδών μου, συμβάλλοντας ουσιαστικά στην ανάπτυξη της επιστημονικής μου σκέψης και επαγγελματικής μου κατάρτισης.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους συναδέλφους και συνεργάτες μου στον χώρο της φαρμακοβιομηχανίας, οι οποίοι με τις εμπειρίες και τις γνώσεις τους συνέβαλαν στην καλύτερη κατανόηση των θεμάτων που πραγματεύεται η παρούσα εργασία.

Τέλος, εκφράζω τη βαθιά ευγνωμοσύνη μου προς την οικογένειά μου για την αμέριστη υποστήριξη, την υπομονή και την ενθάρρυνση που μου παρείχαν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Η παρούσα εργασία αφιερώνεται σε αυτούς που στάθηκαν δίπλα μου και υποστήριξαν κάθε μου προσπάθεια.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η φαρμακευτική βιομηχανία αποτελεί έναν από τους πλέον αυστηρά ρυθμιζόμενους βιομηχανικούς κλάδους, καθώς η ποιότητα των παραγόμενων προϊόντων συνδέεται άμεσα με την ασφάλεια των ασθενών και τη δημόσια υγεία. Η παραγωγή στείρων ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων χαρακτηρίζεται από υψηλό βαθμό πολυπλοκότητας και απαιτεί την εφαρμογή προηγμένων συστημάτων διασφάλισης ποιότητας, διαχείρισης κινδύνου και ελέγχου επιμολύνσεων.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Διαχείριση και Τεχνολογία Ποιότητας (ΔΙΠ)» του Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου και πραγματεύεται την εφαρμογή των αρχών των Ορθών Πρακτικών Παραγωγής (Good Manufacturing Practices – GMP), της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας (Quality Risk Management – QRM) και του Σχεδιασμού Ποιότητας από την Αρχή (Quality by Design – QbD) σε γραμμή πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών.

Στόχος της εργασίας είναι η ανάπτυξη και εφαρμογή ενός ολοκληρωμένου πλαισίου αξιολόγησης επικινδυνότητας μέσω της μεθόδου Ανάλυσης Τρόπων Αστοχίας και Επιπτώσεων (Failure Mode and Effects Analysis – FMEA), σύμφωνα με τις απαιτήσεις των ICH Q9(R1), ICH Q10 και του αναθεωρημένου Παραρτήματος 1 (Annex 1). Παράλληλα εξετάζονται οι έννοιες της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμολύνσεων (Contamination Control Strategy), της Ακεραιότητας Δεδομένων (Data Integrity), της Περιβαλλοντικής Παρακολούθησης (Environmental Monitoring), της Κουλτούρας Ποιότητας (Quality Culture) και του Pharma 4.0, οι οποίες αποτελούν θεμελιώδεις πυλώνες των σύγχρονων Συστημάτων Φαρμακευτικής Ποιότητας (Pharmaceutical Quality Systems).

Η εργασία φιλοδοξεί να συμβάλει στην κατανόηση της πρακτικής εφαρμογής της διαχείρισης κινδύνου στη φαρμακοβιομηχανία και συγκεκριμένα στην παραγωγή στείρων γυάλινων ενέσιμων αμπουλών, αναδεικνύοντας τη σημασία της ολοκληρωμένης προσέγγισης που συνδυάζει τεχνολογία, επιστημονική γνώση και συστήματα ποιότητας για τη διασφάλιση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εξετάζει την εφαρμογή της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας (Quality Risk Management – QRM) σε γραμμή πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών, με βάση τις αρχές των Ορθών Πρακτικών Παραγωγής (Good Manufacturing Practices – GMP), του Σχεδιασμού Ποιότητας από την Αρχή (Quality by Design – QbD) και του Συστήματος Φαρμακευτικής Ποιότητας (Pharmaceutical Quality System – PQS). Η παραγωγή στείρων φαρμακευτικών προϊόντων αποτελεί μία από τις πλέον κρίσιμες διεργασίες της φαρμακοβιομηχανίας, καθώς οποιαδήποτε απόκλιση μπορεί να επηρεάσει άμεσα την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του τελικού προϊόντος.

Αρχικά παρουσιάζεται το θεωρητικό υπόβαθρο των GMP, QRM και QbD, καθώς και η αναθεώρηση του Παραρτήματος 1 (Annex 1) της Ευρωπαϊκής Ένωσης και η Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων (Contamination Control Strategy – CCS). Στη συνέχεια πραγματοποιείται εκτενής βιβλιογραφική ανασκόπηση της διεθνούς επιστημονικής και κανονιστικής βιβλιογραφίας σχετικά με τη διαχείριση κινδύνων στη φαρμακευτική παραγωγή και ιδιαίτερα στις διεργασίες άσηπτης πλήρωσης, και αναπτύσσεται λεπτομερής μεθοδολογία εφαρμογής της FMEA.

Η ερευνητική προσέγγιση βασίζεται στη μεθοδολογία Ανάλυσης Τρόπων Αστοχίας και Επιπτώσεων (Failure Mode and Effects Analysis – FMEA), η οποία εφαρμόζεται σε τυπική γραμμή πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών. Η γραμμή παραγωγής και τα επιμέρους στάδιά της περιγράφονται αναλυτικά, με τη χρήση σχηματικών διαγραμμάτων ροής διεργασίας και διάταξης καθαρών χώρων, πριν από την εφαρμογή της ανάλυσης κινδύνου. Μέσω ενιαίου φύλλου εργασίας FMEA αναγνωρίζονται κρίσιμοι τρόποι αστοχίας, αξιολογούνται οι πιθανές επιπτώσεις τους και υπολογίζεται ο Δείκτης Προτεραιότητας Κινδύνου (Risk Priority Number – RPN). Επιπλέον προτείνονται διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες (Corrective and Preventive Actions – CAPA) για τη μείωση του επιπέδου επικινδυνότητας, και η αποτελεσματικότητά τους αξιολογείται μέσω επαναληπτικής αξιολόγησης.

Τα αποτελέσματα αναδεικνύουν ότι ο ανθρώπινος παράγοντας, η ακεραιότητα των φίλτρων αποστείρωσης, η αποτελεσματικότητα των συστημάτων κλιματισμού (HVAC) και η περιβαλλοντική παρακολούθηση αποτελούν τις σημαντικότερες πηγές κινδύνου στις

διεργασίες άσηπτης παραγωγής. Παράλληλα, καταδεικνύεται ότι η ολοκληρωμένη εφαρμογή των αρχών GMP, QRM, QbD και CCS μπορεί να συμβάλει ουσιαστικά στη διατήρηση της στειρότητας και στη βελτίωση της συνολικής απόδοσης των συστημάτων ποιότητας.

Λέξεις-Κλειδιά: Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας (Quality Risk Management), Ορθές Πρακτικές Παραγωγής (GMP), Σχεδιασμός Ποιότητας από την Αρχή (Quality by Design), Ανάλυση Τρόπων Αστοχίας και Επιπτώσεων (FMEA), Στείρα Παρασκευάσματα (Sterile Manufacturing), Άσηπτη Επεξεργασία (Aseptic Processing), Παράρτημα 1 (Annex 1), Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων (Contamination Control Strategy), Σύστημα Φαρμακευτικής Ποιότητας (Pharmaceutical Quality System), Αξιολόγηση Κινδύνου (Risk Assessment).

ABSTRACT

This thesis investigates the application of Quality Risk Management (QRM) principles in a sterile injectable ampoule filling line within the framework of Good Manufacturing Practices (GMP), Quality by Design (QbD) and Pharmaceutical Quality Systems (PQS). Sterile pharmaceutical manufacturing is one of the most critical operations in the pharmaceutical industry since any failure may directly affect patient safety and product efficacy.

The study presents the theoretical background of GMP, QRM and QbD, the revised Annex 1 and the Contamination Control Strategy (CCS), together with an extensive literature review of risk management approaches in pharmaceutical manufacturing and aseptic processing environments, and develops a detailed FMEA methodology.

The research methodology is based on Failure Mode and Effects Analysis (FMEA), applied to a typical sterile injectable ampoule filling line. The production line and its individual stages are described in detail, supported by schematic process-flow and cleanroom-layout diagrams, prior to the risk assessment itself. Seven critical failure modes are identified, assessed and prioritized through a single, integrated FMEA worksheet and Risk Priority Number (RPN) calculations. Corrective and Preventive Actions (CAPA) are proposed to reduce risk levels, and their effectiveness is evaluated through an iterative risk reassessment.

The findings indicate that operator interventions, sterilizing filter integrity, HVAC performance, environmental monitoring and supporting utility systems represent the most significant sources of risk in aseptic manufacturing operations. Furthermore, the study demonstrates that the integrated implementation of GMP, QRM, QbD and CCS principles significantly enhances contamination control and supports continuous quality improvement.

Keywords: Quality Risk Management, Good Manufacturing Practices, Quality by Design, FMEA, Sterile Manufacturing, Aseptic Processing, Contamination Control Strategy, Pharmaceutical Quality System, Annex 1, Risk Assessment.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	i
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ.....	9
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	14
1.1 Η Σημασία της Ποιότητας στη Φαρμακευτική Βιομηχανία	14
1.2 Η Εξέλιξη της Φαρμακευτικής Ποιότητας	15
1.3 Στείρα Ενέσιμα Φαρμακευτικά Προϊόντα	17
1.4 Το Κανονιστικό Πλαίσιο Παραγωγής Στείρων Προϊόντων.....	18
1.5 Από τις Ορθές Πρακτικές Παραγωγής στη Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας.....	19
1.6 Η Έννοια του Σχεδιασμού Ποιότητας από την Αρχή	20
1.7 Ερευνητικό Πρόβλημα.....	21
1.8 Σκοπός και Στόχοι της Έρευνας.....	21
1.9 Σημασία και Πρωτοτυπία της Εργασίας.....	22
1.10 Δομή της Εργασίας	23
1.11 Οριοθέτηση και Περιορισμοί Πεδίου Εφαρμογής.....	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ	25
2.1 Η Εξέλιξη των Ορθών Πρακτικών Παραγωγής και του Συστήματος Φαρμακευτικής Ποιότητας	25
2.2 Η Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας και η Μέθοδος FMEA	27
2.3 Ο Σχεδιασμός Ποιότητας από την Αρχή (Quality by Design).....	29
2.4 Το Αναθεωρημένο Παράρτημα 1 και η Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων	30
2.5 Περιβαλλοντική Παρακολούθηση σε Χώρους Παραγωγής Στείρων Προϊόντων.....	32
2.6 Ο Ανθρώπινος Παράγοντας στην Άσηπτη Παραγωγή	33
2.7 Κανονιστικές Ενέργειες και Διδάγματα από τον Κλάδο	35
2.8 Σύνοψη του Θεωρητικού Πλαισίου	36
2.9 Η Σχέση GMP–QRM–QbD–CCS: Μια Ολοκληρωμένη Θεώρηση	36
2.10 Ο Κύκλος Ζωής της Ποιότητας στη Φαρμακευτική Ανάπτυξη.....	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ.....	39
3.1 Εισαγωγή	39

3.2 Μεθοδολογία Αναζήτησης Βιβλιογραφίας	40
3.3 Θεωρητικό Πλαίσιο Ανάλυσης	40
3.4 Περιορισμοί της Υπάρχουσας Βιβλιογραφίας	41
3.5 Εξέλιξη της Βιβλιογραφίας για τη Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας	43
3.6 Εργαλεία Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας στη Φαρμακοβιομηχανία	43
3.7 Βιβλιογραφία για την Εφαρμογή της FMEA στη Φαρμακοβιομηχανία	45
3.8 Εφαρμογή FMEA σε Στείρα Φαρμακευτικά Προϊόντα	46
3.9 Βιβλιογραφία για τη Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων	46
3.10 Βιβλιογραφία για την Περιβαλλοντική Παρακολούθηση και την Αξιολόγηση Κινδύνου	47
3.11 Βιβλιογραφία για τον Ανθρώπινο Παράγοντα και την Άσηπτη Συμπεριφορά	48
3.12 Κενά της Βιβλιογραφίας – Ερευνητικά Κενά	48
3.13 Συμπεράσματα Βιβλιογραφικής Ανασκόπησης	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ	43
4.1 Εισαγωγή	50
4.2 Ερευνητικός Σχεδιασμός	51
4.3 Αντικείμενο της Μελέτης	51
4.4 Επιλογή της Μεθόδου FMEA	52
4.5 Δημιουργία Ομάδας Αξιολόγησης Κινδύνου	53
4.6 Ανάπτυξη Φύλλου Εργασίας FMEA	54
4.7 Κριτήρια Αξιολόγησης Κινδύνου	55
4.8 Υπολογισμός του Δείκτη Προτεραιότητας Κινδύνου (RPN)	55
4.9 Συλλογή Δεδομένων	56
4.10 Ανάλυση Δεδομένων	57
4.11 Ανάπτυξη CAPA	57
4.12 Αξιολόγηση Υπολειπόμενου Κινδύνου	58
4.13 Εγκυρότητα και Αξιοπιστία της Έρευνας	58
4.14 Ηθικά και Κανονιστικά Ζητήματα	59
4.15 Τεκμηρίωση και Διαχείριση Δεδομένων της Ανάλυσης	59
4.16 Χρονοδιάγραμμα Εκπόνησης της Έρευνας	60
4.17 Συμπεράσματα Κεφαλαίου 4	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ: ΑΝΑΛΥΣΗ	
ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΓΡΑΜΜΗ ΠΛΗΡΩΣΗΣ ΣΤΕΙΡΩΝ	
ΕΝΕΣΙΜΩΝ ΑΜΠΟΥΛΩΝ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΗ FMEA	62
5.1 Εισαγωγή	62

5.2 Περιγραφή της Υπό Μελέτη Γραμμής Παραγωγής.....	63
5.2.1 Γενικά Χαρακτηριστικά της Εγκατάστασης.....	63
5.2.2 Ταξινόμηση Καθαρών Χώρων και Διάταξη της Εγκατάστασης	64
5.2.3 Στάδια της Παραγωγικής Διεργασίας	66
5.2.4 Βασικός Εξοπλισμός της Γραμμής	68
5.2.5 Συστήματα Υποστήριξης	69
5.2.6 Ενδεικτικές Τεχνικές Προδιαγραφές Κύριου Εξοπλισμού	70
5.3 Δημιουργία Ομάδας FMEA	71
5.4 Χαρτογράφηση της Διεργασίας	72
5.5 Κλίμακες Αξιολόγησης FMEA.....	73
5.6 Ανάλυση FMEA: Ενιαίο Φύλλο Εργασίας και Αποτελέσματα	74
5.7 Αιτιολόγηση της Βαθμολόγησης των Κρίσιμων Τρόπων Αστοχίας	76
5.8 Ανάλυση Αποτελεσμάτων	77
5.9 Ανάπτυξη Διορθωτικών και Προληπτικών Ενεργειών (CAPA).....	77
5.10 Επαναξιολόγηση Κινδύνων	78
5.11 Συζήτηση των Ευρημάτων.....	80
5.12 Ανάλυση Ευαισθησίας της Βαθμολόγησης	81
5.13 Συμπεράσματα Κεφαλαίου 5	82
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 - ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	83
6.1 Εισαγωγή	83
6.2 Ερμηνεία των Αποτελεσμάτων της FMEA.....	83
6.3 Ανάλυση Κινδύνων που Σχετίζονται με τον Ανθρώπινο Παράγοντα.....	84
6.4 Συζήτηση των Κινδύνων που Συνδέονται με τη Διήθηση Αποστείρωσης	85
6.5 Συζήτηση των Κινδύνων HVAC και Μονόδρομης Ροής Αέρα.....	86
6.6 Περιβαλλοντική Παρακολούθηση και Διαχείριση Κινδύνου	86
6.7 Συσχέτιση των Αποτελεσμάτων με το Νέο Annex 1	87
6.8 Συσχέτιση με τις Αρχές του Σχεδιασμού Ποιότητας από την Αρχή.....	88
6.9 Συσχέτιση με την Ψηφιακή Μετάβαση (Pharma 4.0).....	88
6.10 Περιορισμοί της Μελέτης	89
6.11 Συνολική Αποτίμηση των Ευρημάτων.....	89
6.12 Σύγκριση με Δείκτες Απόδοσης του Κλάδου	90
6.13 Ενσωμάτωση με Άλλα Εργαλεία Ποιότητας	91
6.14 Επιπτώσεις για Επιχειρήσεις Διαφορετικού Μεγέθους	91
6.15 Προοπτικές Εξέλιξης της Ανάλυσης.....	92

6.16 Συμπεράσματα Κεφαλαίου 6	93
-------------------------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ94

7.1 Εισαγωγή	94
7.2 Συνολική Αποτίμηση των Ερευνητικών Ευρημάτων	94
7.3 Ο Ανθρώπινος Παράγοντας ως Κυρίαρχη Πηγή Κινδύνου.....	95
7.4 Η Σημασία της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμολύνσεων	96
7.5 Η Συμβολή της FMEA στη Διαχείριση Κινδύνου	97
7.6 Κουλτούρα Ποιότητας και Οργανωσιακή Ωριμότητα.....	97
7.7 Η Ψηφιακή Μετάβαση και το Pharma 4.0.....	98
7.8 Πρακτικές Προτάσεις για τη Φαρμακοβιομηχανία.....	98
7.9 Συμβολή στη Χάραξη Πολιτικής Ποιότητας.....	99
7.10 Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα.....	99
7.11 Συνεισφορά στη Διεθνή Βιβλιογραφία	100
7.12 Τελικό Συμπέρασμα.....	101
7.13 Κλείνοντας.....	101

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ 103

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α - Κενό Πρότυπο Φύλλου Εργασίας FMEA για Μελλοντική Χρήση	103
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β - Πλαίσιο Στρατηγικής Ελέγχου Επιμολύνσεων (CCS)	103
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ - Πρόγραμμα Περιβαλλοντικής Παρακολούθησης	104
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ - Πρόγραμμα Δοκιμών Προσομοίωσης Πλήρωσης (Media Fill)	106
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ε - Πίνακας Δεικτών Ποιότητας (KPI Dashboard).....	106
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΤ - Πλαίσιο Ακεραιότητας Δεδομένων (ALCOA+).....	107
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ζ - Κύκλος Επικύρωσης GMP (DQ-IQ-OQ-PQ).....	108
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Η - Ενδεικτικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης Προσωπικού Άσηπτης Παραγωγής....	109
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Θ - Ενδεικτικός Κατάλογος Ελέγχου Επιθεώρησης (Self-Inspection Checklist) .	109
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι - Γλωσσάριο Βασικών Όρων	110
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΑ - Ενδεικτικές Κρίσιμες Παράμετροι Διεργασίας ανά Στάδιο	111
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΒ - Ενδεικτικός Πίνακας Ρόλων και Αρμοδιοτήτων (RACI)	113
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΓ - Ενδεικτικά Όρια Περιβαλλοντικής Παρακολούθησης ανά Ζώνη.....	114
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΔ - Ενδεικτικό Πρόγραμμα Προληπτικής Συντήρησης Εξοπλισμού	114
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΕ - Σύνοψη Σχετικών Κανονιστικών Κειμένων	115
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΣΤ - Ενδεικτικά Κριτήρια Αποδοχής Επικύρωσης Διεργασίας.....	116
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΖ - Ενδεικτικό Πρόγραμμα Ετήσιας Ανασκόπησης Ποιότητας Προϊόντος	117

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 119

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Εικόνα 5.1: Κύκλος Διαχείρισης Κινδύνου που Ακολουθείται στη Μελέτη Περίπτωσης (QRM–FMEA–CAPA)	63
Εικόνα 5.2: Σχηματική Διάταξη Ζωνών Καθαρού Χώρου (Cleanroom Grade Zones) της Υπό Μελέτη Γραμμής.....	66
Εικόνα 5.3: Διάγραμμα Ροής της Παραγωγικής Διεργασίας Πλήρωσης Στείρων Ενέσιμων Αμπουλών	66
Εικόνα 5.4: Σύγκριση Δεικτών RPN Πριν και Μετά την Εφαρμογή CAPA	79

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Συντομογραφίες και Ακρωνύμια.....	12
Πίνακας 4.1: Σύνθεση Διεπιστημονικής Ομάδας Αξιολόγησης Κινδύνου (FMEA).....	53
Πίνακας 4.2: Κατηγοριοποίηση Επιπέδου Κινδύνου βάσει RPN.....	56
Πίνακας 5.1: Βασικός Εξοπλισμός ανά Στάδιο της Γραμμής Παραγωγής.....	69
Πίνακας 5.2: Ενδεικτικές Τεχνικές Προδιαγραφές Κύριου Εξοπλισμού	70
Πίνακας 5.3: Σύνθεση Ομάδας FMEA της Μελέτης Περίπτωσης.....	71
Πίνακας 5.4: Κλίμακα Αξιολόγησης Σοβαρότητας (Severity).....	73
Πίνακας 5.5: Κλίμακα Αξιολόγησης Πιθανότητας Εμφάνισης (Occurrence).....	73
Πίνακας 5.6: Κλίμακα Αξιολόγησης Ανίχνευσης (Detection)	73
Πίνακας 5.7: Ενιαίο Φύλλο Εργασίας FMEA - Γραμμή Πλήρωσης Στείρων Ενέσιμων Αμποουλών	74
Πίνακας 5.8: Επαναξιολόγηση Κινδύνου (RPN) μετά την Εφαρμογή CAPA	78
Πίνακας Α.1: Κενό Πρότυπο Φύλλου Εργασίας FMEA (Παράρτημα Α)	103
Πίνακας Β.1: Στοιχεία Στρατηγικής Ελέγχου Επιμολύνσεων και Σύνδεση με τα Ευρήματα της FMEA (Παράρτημα Β).....	104
Πίνακας Γ.1: Σημεία Δειγματοληψίας Περιβαλλοντικής Παρακολούθησης (Παράρτημα Γ)	105
Πίνακας Γ.2: Παρακολουθούμενες Παράμετροι Περιβαλλοντικής Παρακολούθησης (Παράρτημα Γ).....	105
Πίνακας Ε.1: Πίνακας Δεικτών Ποιότητας (Παράρτημα Ε)	106
Πίνακας ΣΤ.1: Αρχές ALCOA+ Ακεραιότητας Δεδομένων (Παράρτημα ΣΤ).....	107
Πίνακας Ζ.1: Στάδια Κύκλου Επικύρωσης GMP (Παράρτημα Ζ).....	108
Πίνακας Η.1: Ενδεικτικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης Προσωπικού Άσηπτης Παραγωγής (Παράρτημα Η).....	109
Πίνακας Θ.1: Ενδεικτικός Κατάλογος Ελέγχου Εσωτερικής Επιθεώρησης (Παράρτημα Θ)	110
Πίνακας Ι.1: Γλωσσάριο Βασικών Όρων (Παράρτημα Ι)	111
Πίνακας ΙΑ.1: Ενδεικτικές Κρίσιμες Παράμετροι Διεργασίας ανά Στάδιο (Παράρτημα ΙΑ)	112

Πίνακας IB.1: Ενδεικτικός Πίνακας Ρόλων και Αρμοδιοτήτων RACI (Παράρτημα IB)	113
Πίνακας ΙΓ.1: Ενδεικτικά Όρια Περιβαλλοντικής Παρακολούθησης ανά Ζώνη (Παράρτημα ΙΓ).....	114
Πίνακας ΙΔ.1: Ενδεικτικό Πρόγραμμα Προληπτικής Συντήρησης Εξοπλισμού (Παράρτημα ΙΔ)	115
Πίνακας ΙΕ.1: Σύνοψη Σχετικών Κανονιστικών Κειμένων (Παράρτημα ΙΕ)	116
Πίνακας ΙΣΤ.1: Ενδεικτικά Κριτήρια Αποδοχής Επικύρωσης Διεργασίας (Παράρτημα ΙΣΤ)	117
Πίνακας ΙΖ.1: Ενδεικτικά Στοιχεία Ετήσιας Ανασκόπησης Ποιότητας Προϊόντος (Παράρτημα ΙΖ).....	118

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

Πίνακας 1: Συντομογραφίες και Ακρωνύμια

Συντομογραφία	Περιγραφή
AI	Τεχνητή Νοημοσύνη (Artificial Intelligence)
ALCOA+	Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate, +Complete, Consistent, Enduring, Available
CAPA	Διορθωτικές και Προληπτικές Ενέργειες (Corrective and Preventive Actions)
CCS	Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων (Contamination Control Strategy)
CQA	Κρίσιμο Χαρακτηριστικό Ποιότητας (Critical Quality Attribute)
CPP	Κρίσιμη Παράμετρος Διεργασίας (Critical Process Parameter)
DQ	Επικύρωση Σχεδιασμού (Design Qualification)
EMA	Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency)
EM	Περιβαλλοντική Παρακολούθηση (Environmental Monitoring)
EU GMP	Ορθές Πρακτικές Παραγωγής της Ευρωπαϊκής Ένωσης
FDA	Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων ΗΠΑ (Food and Drug Administration)
FMEA	Ανάλυση Τρόπων Αστοχίας και Επιπτώσεων (Failure Mode and Effects Analysis)
GMP	Ορθές Πρακτικές Παραγωγής (Good Manufacturing Practices)
HVAC	Θέρμανση, Αερισμός και Κλιματισμός (Heating, Ventilation and Air Conditioning)
ICH	Διεθνές Συμβούλιο Εναρμόνισης (International Council for Harmonisation)
IQ	Επικύρωση Εγκατάστασης (Installation Qualification)

Συντομογραφία	Περιγραφή
ISPE	Διεθνής Εταιρεία Φαρμακευτικής Μηχανικής (International Society for Pharmaceutical Engineering)
OQ	Επικύρωση Λειτουργίας (Operational Qualification)
PDA	Parenteral Drug Association
PQ	Επικύρωση Απόδοσης (Performance Qualification)
PQS	Σύστημα Φαρμακευτικής Ποιότητας (Pharmaceutical Quality System)
QbD	Σχεδιασμός Ποιότητας από την Αρχή (Quality by Design)
QRM	Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας (Quality Risk Management)
QTPP	Επιθυμητό Προφίλ Ποιότητας Προϊόντος (Quality Target Product Profile)
RABS	Σύστημα Φραγμού Περιορισμένης Πρόσβασης (Restricted Access Barrier System)
RPN	Δείκτης Προτεραιότητας Κινδύνου (Risk Priority Number)
SVP	Ενέσιμο Προϊόν Μικρού Όγκου (Small Volume Parenteral)
USP	Αμερικανική Φαρμακοποιία (United States Pharmacopeia)
WHO	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Η Σημασία της Ποιότητας στη Φαρμακευτική Βιομηχανία

Η φαρμακευτική βιομηχανία αποτελεί έναν από τους πλέον αυστηρά ρυθμιζόμενους βιομηχανικούς κλάδους παγκοσμίως, καθώς τα προϊόντα που παράγει συνδέονται άμεσα με την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενειών, επηρεάζοντας άμεσα την ανθρώπινη υγεία και την ποιότητα ζωής. Σε αντίθεση με άλλους παραγωγικούς τομείς, όπου οι αστοχίες ποιότητας οδηγούν κυρίως σε οικονομικές απώλειες ή λειτουργικές δυσλειτουργίες, στη φαρμακοβιομηχανία ακόμη και μικρές αποκλίσεις από τις καθορισμένες προδιαγραφές ενδέχεται να έχουν σοβαρές επιπτώσεις για την ασφάλεια των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων ανεπιθύμητων ενεργειών, θεραπευτικής αποτυχίας ή ακόμη και θανάτου (ICH, 2009b).

Η έννοια της ποιότητας στον φαρμακευτικό τομέα δεν περιορίζεται στη συμμόρφωση με συγκεκριμένες τεχνικές προδιαγραφές αλλά περιλαμβάνει ένα ευρύτερο πλαίσιο χαρακτηριστικών που διασφαλίζουν ότι ένα φαρμακευτικό προϊόν είναι ασφαλές, αποτελεσματικό και κατάλληλο για τη χρήση για την οποία προορίζεται. Σύμφωνα με το Διεθνές Συμβούλιο Εναρμόνισης (International Council for Harmonisation – ICH), η ποιότητα ενός φαρμακευτικού προϊόντος ορίζεται ως η ικανότητά του να ικανοποιεί σταθερά προκαθορισμένα χαρακτηριστικά ταυτότητας, ισχύος, καθαρότητας και αποτελεσματικότητας καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του (ICH, 2009a). Η προσέγγιση αυτή διαφοροποιείται ουσιαστικά από τον παραδοσιακό ορισμό της ποιότητας ως απλή συμμόρφωση με προδιαγραφές, καθώς εισάγει τη διάσταση της συνέπειας στον χρόνο και της διατήρησης των χαρακτηριστικών του προϊόντος σε όλα τα στάδια, από την πρώτη ύλη έως τη χορήγηση στον ασθενή.

Η παγκοσμιοποίηση της παραγωγής φαρμάκων, η αύξηση της πολυπλοκότητας των παραγωγικών διεργασιών, η ανάπτυξη βιοτεχνολογικών προϊόντων και η διεύρυνση των διεθνών εφοδιαστικών αλυσίδων έχουν μεταβάλει σημαντικά το περιβάλλον λειτουργίας της φαρμακοβιομηχανίας. Οι σύγχρονες φαρμακευτικές επιχειρήσεις λειτουργούν σε ένα περιβάλλον όπου η συμμόρφωση με κανονιστικές απαιτήσεις πρέπει να συνδυάζεται με την αποτελεσματική διαχείριση κινδύνων, την αξιοποίηση της επιστημονικής γνώσης και τη

συνεχή βελτίωση των διεργασιών (FDA, 2006). Η πολυπλοκότητα αυτή ενισχύεται περαιτέρω από την ανάγκη ταυτόχρονης παρακολούθησης πολλαπλών προμηθευτών πρώτων υλών, υπερβολάβων παραγωγής και σημείων διανομής, καθένα από τα οποία εισάγει ενδεχόμενες πηγές κινδύνου που πρέπει να αναγνωρίζονται και να ελέγχονται συστηματικά.

Η ανάγκη αυτή οδήγησε στη δημιουργία ολοκληρωμένων συστημάτων ποιότητας, τα οποία βασίζονται στις Ορθές Πρακτικές Παραγωγής (Good Manufacturing Practices – GMP), στη Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας (Quality Risk Management – QRM) και στον Σχεδιασμό Ποιότητας από την Αρχή (Quality by Design – QbD). Οι τρεις αυτοί άξονες αποτελούν σήμερα το θεμέλιο του σύγχρονου Συστήματος Φαρμακευτικής Ποιότητας (Pharmaceutical Quality System) και αναγνωρίζονται από τις κανονιστικές αρχές ως βασικά εργαλεία για τη διασφάλιση της ποιότητας και της ασφάλειας των φαρμακευτικών προϊόντων (ICH, 2009b· ICH, 2023). Η αλληλεπίδραση των τριών αυτών αξόνων δεν είναι τυχαία: οι GMP παρέχουν το ελάχιστο θεσμικό πλαίσιο συμμόρφωσης, το QRM παρέχει τη μεθοδολογία ιεράρχησης και αντιμετώπισης κινδύνων, ενώ το QbD παρέχει την επιστημονική κατανόηση που επιτρέπει την πρόληψη προβλημάτων ήδη από το στάδιο του σχεδιασμού της διεργασίας.

1.2 Η Εξέλιξη της Φαρμακευτικής Ποιότητας

Η σύγχρονη φιλοσοφία διαχείρισης ποιότητας στη φαρμακοβιομηχανία αποτελεί αποτέλεσμα μιας μακράς ιστορικής εξέλιξης που διαμορφώθηκε μέσα από σοβαρά περιστατικά αστοχιών ποιότητας και συνεχείς κανονιστικές παρεμβάσεις. Η μελέτη της ιστορικής αυτής πορείας είναι χρήσιμη όχι μόνο για λόγους πληρότητας αλλά και διότι αναδεικνύει τη λογική στην οποία στηρίζεται το σημερινό κανονιστικό πλαίσιο: κάθε σημαντική απαίτηση GMP αποτελεί, ουσιαστικά, απάντηση σε ένα πραγματικό πρόβλημα ποιότητας που εμφανίστηκε στο παρελθόν.

Η υπόθεση του Elixir Sulfanilamide το 1937 στις Ηνωμένες Πολιτείες, η οποία προκάλεσε περισσότερους από εκατό θανάτους λόγω χρήσης τοξικού διαλύτη (διαιθυλενογλυκόλης) χωρίς προηγούμενη αξιολόγηση τοξικότητας, αποτέλεσε ένα από τα σημαντικότερα γεγονότα που οδήγησαν στη θεσμοθέτηση αυστηρότερων απαιτήσεων για την παραγωγή και τον έλεγχο φαρμάκων, και συγκεκριμένα στην ψήφιση του Federal Food, Drug and Cosmetic Act το 1938

στις ΗΠΑ. Αντίστοιχα, η τραγωδία της θαλιδομίδης κατά τη δεκαετία του 1960, η οποία οδήγησε σε σοβαρές συγγενείς δυσπλασίες σε χιλιάδες βρέφη διεθνώς, ανέδειξε την ανάγκη ενίσχυσης του κανονιστικού πλαισίου και της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων πριν από τη διάθεσή τους στην αγορά, οδηγώντας στη θέσπιση αυστηρότερων απαιτήσεων προκλινικής και κλινικής αξιολόγησης σε παγκόσμιο επίπεδο (Nally, 2017).

Κατά τις επόμενες δεκαετίες, η έννοια της ποιότητας εξελίχθηκε από ένα σύστημα ελέγχου τελικού προϊόντος σε μια ολοκληρωμένη προσέγγιση διαχείρισης ποιότητας που καλύπτει όλες τις φάσεις του κύκλου ζωής του προϊόντος. Η δεκαετία του 1970 και του 1980 χαρακτηρίστηκε από την επέκταση και την τυποποίηση των απαιτήσεων GMP σε διεθνές επίπεδο, με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, τον FDA και την τότε Ευρωπαϊκή Οικονομική Κοινότητα να αναπτύσσουν παράλληλα, αν και όχι πάντα εναρμονισμένα, δικά τους πλαίσια. Η ανάγκη εναρμόνισης αυτών των διαφορετικών προσεγγίσεων οδήγησε στη δημιουργία του ICH το 1990, ενός φόρουμ συνεργασίας μεταξύ κανονιστικών αρχών και βιομηχανίας στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ευρώπη και την Ιαπωνία.

Η ανάπτυξη των οδηγιών ICH Q8(R2) για τη Φαρμακευτική Ανάπτυξη, ICH Q9(R1) για τη Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας και ICH Q10 για το Σύστημα Φαρμακευτικής Ποιότητας, μεταξύ 2005 και 2009, σηματοδότησε μια νέα εποχή, κατά την οποία η ποιότητα αντιμετωπίζεται ως αποτέλεσμα επιστημονικού σχεδιασμού, κατανόησης των διεργασιών και συστηματικής διαχείρισης κινδύνου (ICH, 2009a· ICH, 2009b· ICH, 2023). Οι τρεις αυτές οδηγίες, γνωστές συχνά ως η «τριάδα ICH Q8–Q9–Q10», αποτελούν μέχρι σήμερα τον πυρήνα της σύγχρονης φαρμακευτικής ποιότητας και έχουν επηρεάσει καθοριστικά τον τρόπο με τον οποίο σχεδιάζονται, αξιολογούνται και ελέγχονται οι παραγωγικές διεργασίες παγκοσμίως.

Στο νέο αυτό πλαίσιο, οι φαρμακευτικές επιχειρήσεις καλούνται να αποδείξουν όχι μόνο ότι συμμορφώνονται με τις κανονιστικές απαιτήσεις αλλά και ότι κατανοούν σε βάθος τις διεργασίες τους, μπορούν να προβλέπουν πιθανούς κινδύνους και διαθέτουν μηχανισμούς πρόληψης και συνεχούς βελτίωσης. Η μετάβαση αυτή αντικατοπτρίζεται ιδιαίτερα στην παραγωγή στείρων προϊόντων, όπου η αναθεώρηση του Annex 1 το 2022 αποτελεί την πλέον πρόσφατη και ολοκληρωμένη έκφραση αυτής της φιλοσοφίας, όπως θα αναλυθεί εκτενέστερα στο Κεφάλαιο 2.

1.3 Στείρα Ενέσιμα Φαρμακευτικά Προϊόντα

Τα στείρα ενέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα αποτελούν μία από τις πλέον κρίσιμες και απαιτητικές κατηγορίες φαρμάκων. Τα προϊόντα αυτά χορηγούνται παρεντερικά, παρακάμπτοντας τους φυσικούς αμυντικούς μηχανισμούς του ανθρώπινου οργανισμού — όπως το δέρμα, οι βλεννογόνοι και το γαστρεντερικό σύστημα— και εισερχόμενα απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος ή σε άλλους στείρους ιστούς. Η οδός αυτή χορήγησης, ενώ προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα ως προς την ταχύτητα δράσης και τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου, συνεπάγεται και σημαντικά αυξημένο κίνδυνο σε περίπτωση επιμόλυνσης, ακριβώς επειδή παρακάμπτονται οι φυσικοί αμυντικοί μηχανισμοί του οργανισμού.

Η ιδιαιτερότητα αυτή δημιουργεί εξαιρετικά αυστηρές απαιτήσεις όσον αφορά τη στείριότητα, την απουσία πυρετογόνων ουσιών (ενδοτοξινών), τον έλεγχο σωματιδίων και τη διασφάλιση της ακεραιότητας του περιέκτη. Ακόμη και ελάχιστη μικροβιακή επιμόλυνση μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές λοιμώξεις ή σηπτικά επεισόδια, ενώ η παρουσία σωματιδίων —είτε ορατών είτε υποορατών— μπορεί να προκαλέσει θρομβώσεις, φλεβίτιδες ή άλλες σοβαρές επιπλοκές, ιδίως σε ευπαθείς πληθυσμούς όπως νεογνά, ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς ή ασθενείς εντατικής θεραπείας (EMA, 2022).

Τα στείρα ενέσιμα προϊόντα διακρίνονται περαιτέρω ανάλογα με τη μέθοδο επίτευξης στείριότητας σε προϊόντα τελικής αποστείρωσης (terminally sterilized), όπου το προϊόν αποστειρώνεται εντός του τελικού του περιέκτη, συνήθως μέσω ατμού υπό πίεση, και σε προϊόντα άσηπτης παρασκευής (aseptically processed), όπου τα επιμέρους συστατικά αποστειρώνονται χωριστά και το τελικό προϊόν συναρμολογείται υπό άσηπτες συνθήκες, χωρίς δυνατότητα τελικής αποστείρωσης. Η δεύτερη κατηγορία, στην οποία εντάσσεται και η γραμμή πλήρωσης που εξετάζεται στην παρούσα εργασία, θεωρείται εγγενώς πιο επικίνδυνη, καθώς δεν υπάρχει τελικό βήμα «ασφαλείας» που να μπορεί να διορθώσει ενδεχόμενη αστοχία στείριότητας κατά τα προηγούμενα στάδια (Agalloco & Akers, 2021).

Η παραγωγή στείρων ενέσιμων αμπουλών περιλαμβάνει πολλαπλά στάδια υψηλής επικινδυνότητας: την παρασκευή του διαλύματος, την αποστείρωση πρώτων υλών και εξοπλισμού, τη διήθηση αποστείρωσης, την άσηπτη πλήρωση, τη σφράγιση των περιεκτών,

τον οπτικό έλεγχο και την τελική συσκευασία. Κάθε στάδιο ενσωματώνει διαφορετικές πηγές κινδύνου, οι οποίες πρέπει να αξιολογούνται συστηματικά μέσω κατάλληλων εργαλείων διαχείρισης κινδύνου ποιότητας. Η λεπτομερής περιγραφή αυτών των σταδίων, καθώς και του εξοπλισμού και της διάταξης της γραμμής παραγωγής που αποτελεί αντικείμενο της παρούσας μελέτης, παρουσιάζεται αναλυτικά στην Ενότητα 5.2.

1.4 Το Κανονιστικό Πλαίσιο Παραγωγής Στείρων Προϊόντων

Η παραγωγή στείρων φαρμακευτικών προϊόντων διέπεται από ένα σύνθετο κανονιστικό πλαίσιο που περιλαμβάνει διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, νομοθετικές απαιτήσεις και τεχνικά πρότυπα, τα οποία αλληλεπιδρούν και συχνά αλληλεπικαλύπτονται, δημιουργώντας ένα πολυεπίπεδο σύστημα συμμόρφωσης. Οι σημαντικότερες πηγές κανονιστικών απαιτήσεων είναι οι Ορθές Πρακτικές Παραγωγής της Ευρωπαϊκής Ένωσης (EU GMP Volume 4), το Παράρτημα 1 για την παραγωγή στείρων φαρμακευτικών προϊόντων (Annex 1 – Manufacture of Sterile Medicinal Products, EMA, 2022), η κατευθυντήρια οδηγία του FDA για στείρα προϊόντα άσηπτης παραγωγής (FDA, 2004), οι οδηγίες ICH Q8(R2) για τη Φαρμακευτική Ανάπτυξη, ICH Q9(R1) για τη Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας και ICH Q10 για το Σύστημα Φαρμακευτικής Ποιότητας, καθώς και ο Οδηγός PIC/S GMP και οι Ορθές Πρακτικές Παραγωγής του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, 2022).

Παράλληλα με τα ανωτέρω, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και τα τεχνικά πρότυπα διεθνών οργανισμών, όπως το πρότυπο ISO 14644 για την ταξινόμηση των καθαρών χώρων, καθώς και οι τεχνικές αναφορές οργανισμών όπως η Parenteral Drug Association (PDA) και το International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), οι οποίες, χωρίς να έχουν άμεση νομική ισχύ, αποτελούν de facto πρότυπα βιομηχανικής πρακτικής και λαμβάνονται σοβαρά υπόψη τόσο από τη βιομηχανία όσο και από τις κανονιστικές αρχές κατά τις επιθεωρήσεις.

Η αναθεώρηση του Παραρτήματος 1 το 2022 θεωρείται μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις των τελευταίων ετών στο κανονιστικό πλαίσιο παραγωγής στείρων προϊόντων. Το νέο Annex 1 μετατόπισε την έμφαση από την παραδοσιακή συμμόρφωση προς την εφαρμογή επιστημονικά τεκμηριωμένης διαχείρισης κινδύνου, εισάγοντας την υποχρεωτική ανάπτυξη Στρατηγικής Ελέγχου Επιμολύνσεων (Contamination Control Strategy – CCS) και

ενισχύοντας τη σημασία της αξιολόγησης κινδύνου σε όλες τις φάσεις της παραγωγής (EMA, 2022). Η αναθεώρηση αυτή, η οποία προηγήθηκε από μια μακρά διαδικασία δημόσιας διαβούλευσης που ξεκίνησε το 2017, αντικατοπτρίζει τη συσσωρευμένη εμπειρία δύο δεκαετιών εφαρμογής των αρχών QRM, καθώς και την εξέλιξη της τεχνολογίας απομόνωσης (isolators, RABS) και παρακολούθησης σε πραγματικό χρόνο.

1.5 Από τις Ορθές Πρακτικές Παραγωγής στη Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας

Η παραδοσιακή προσέγγιση των GMP βασιζόταν στην υπόθεση ότι η αυστηρή τήρηση διαδικασιών αρκεί για τη διασφάλιση της ποιότητας. Ωστόσο, η εμπειρία των τελευταίων δεκαετιών έδειξε ότι ακόμη και σε πλήρως συμμορφούμενα συστήματα είναι δυνατόν να εμφανιστούν σοβαρές αποκλίσεις ποιότητας, καθώς η απλή συμμόρφωση με μια διαδικασία δεν εγγυάται αυτόματα ότι έχουν αναγνωριστεί και αντιμετωπιστεί όλες οι πιθανές πηγές κινδύνου μιας διεργασίας.

Η αναγνώριση αυτής της πραγματικότητας οδήγησε στην ανάπτυξη της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας. Σύμφωνα με το ICH Q9(R1), το QRM αποτελεί μια συστηματική διαδικασία αξιολόγησης, ελέγχου, επικοινωνίας και ανασκόπησης των κινδύνων που σχετίζονται με την ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων (ICH, 2023). Η προσέγγιση αυτή δεν αντικαθιστά τις GMP αλλά τις συμπληρώνει, παρέχοντας ένα επιστημονικό πλαίσιο για τη λήψη αποφάσεων σε καταστάσεις όπου οι απαιτήσεις δεν είναι απόλυτα σαφείς ή όπου απαιτείται ιεράρχηση μεταξύ ανταγωνιστικών προτεραιοτήτων.

Η βασική φιλοσοφία του QRM είναι ότι οι διαθέσιμοι πόροι πρέπει να κατανέμονται αναλογικά με το επίπεδο κινδύνου. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται αποτελεσματικότερη προστασία του ασθενούς και βελτιστοποίηση της λειτουργίας των συστημάτων ποιότητας, αποφεύγοντας τόσο την υπερεπένδυση πόρων σε δραστηριότητες χαμηλού κινδύνου όσο και την υποεκτίμηση δραστηριοτήτων που, αν και φαινομενικά ρουτίνας, ενέχουν σημαντικό δυνητικό κίνδυνο για τον ασθενή. Η μέθοδος FMEA, η οποία αποτελεί το κεντρικό εργαλείο της παρούσας εργασίας, συνιστά μία από τις πλέον διαδεδομένες πρακτικές εφαρμογές αυτής ακριβώς της φιλοσοφίας, όπως θα αναλυθεί εκτενώς στα Κεφάλαια 2 και 4.

1.6 Η Έννοια του Σχεδιασμού Ποιότητας από την Αρχή

Παράλληλα με την ανάπτυξη του QRM, εισήχθη η φιλοσοφία του Σχεδιασμού Ποιότητας από την Αρχή (Quality by Design – QbD), η οποία άλλαξε ριζικά τον τρόπο με τον οποίο σχεδιάζονται και ελέγχονται οι φαρμακευτικές διεργασίες.

Σύμφωνα με το ICH Q8(R2), το QbD βασίζεται στην αρχή ότι η ποιότητα πρέπει να σχεδιάζεται εξ αρχής στο προϊόν και να μην ελέγχεται αποκλειστικά στο τέλος της παραγωγικής διαδικασίας (ICH, 2009a). Η θεώρηση αυτή αντιστρέφει, ουσιαστικά, την παραδοσιακή λογική «δοκιμή-και-απόρριψη» (test-and-reject), κατά την οποία η ποιότητα επιβεβαιωνόταν μέσω δειγματοληπτικού ελέγχου του τελικού προϊόντος, προς μια λογική «σχεδιασμού-για-ποιότητα», όπου η κατανόηση της επιστήμης πίσω από τη διεργασία επιτρέπει την πρόβλεψη και αποφυγή αποκλίσεων πριν αυτές συμβούν.

Η προσέγγιση αυτή προϋποθέτει τον καθορισμό του Επιθυμητού Προφίλ Ποιότητας Προϊόντος (Quality Target Product Profile – QTPP), την αναγνώριση των Κρίσιμων Χαρακτηριστικών Ποιότητας (Critical Quality Attributes – CQAs), τον προσδιορισμό των Κρίσιμων Παραμέτρων Διεργασίας (Critical Process Parameters – CPPs), την ανάπτυξη Σχεδιαστικού Χώρου (Design Space) και την εφαρμογή στρατηγικών ελέγχου βασισμένων στον κίνδυνο. Οι έννοιες αυτές αναλύονται λεπτομερώς στην Ενότητα 2.3, ενώ η πρακτική τους εφαρμογή στο πλαίσιο της μελέτης περίπτωσης αποτυπώνεται στη σύνδεση των ευρημάτων της FMEA με τις κρίσιμες παραμέτρους διεργασίας στο Κεφάλαιο 6.

Η σύνδεση μεταξύ QRM και QbD επιτρέπει τη βαθύτερη κατανόηση των διεργασιών και τη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων κατά τον σχεδιασμό και τη λειτουργία των παραγωγικών συστημάτων. Στην πράξη, τα δύο πλαίσια λειτουργούν συμπληρωματικά: το QbD παρέχει τη βαθιά κατανόηση της διεργασίας που είναι απαραίτητη για την ουσιαστική αξιολόγηση κινδύνου, ενώ το QRM παρέχει τη μεθοδολογία μέσω της οποίας αυτή η κατανόηση μεταφράζεται σε συγκεκριμένες, ιεραρχημένες ενέργειες ελέγχου.

1.7 Ερευνητικό Πρόβλημα

Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί στον τομέα της φαρμακευτικής ποιότητας, οι αποκλίσεις που σχετίζονται με τη στείριότητα εξακολουθούν να αποτελούν μία από τις σημαντικότερες αιτίες ανακλήσεων φαρμακευτικών προϊόντων παγκοσμίως. Στατιστικές ανακλήσεων που δημοσιεύονται περιοδικά από κανονιστικές αρχές όπως ο FDA και η EMA καταδεικνύουν σταθερά ότι οι αποκλίσεις στείριότητας —είτε ως επιβεβαιωμένη επιμόλυνση είτε ως αδυναμία απόδειξης ότι η διεργασία παραμένει σε κατάσταση ελέγχου— παραμένουν δυσανάλογα συχνές σε σχέση με άλλες κατηγορίες αποκλίσεων ποιότητας.

Η παραγωγή στείρων ενέσιμων αμπουλών περιλαμβάνει σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ προσωπικού, εξοπλισμού, περιβάλλοντος και διαδικασιών. Η πολυπλοκότητα αυτή καθιστά αναγκαία την εφαρμογή συστηματικών εργαλείων αξιολόγησης κινδύνου που επιτρέπουν την αναγνώριση και ιεράρχηση πιθανών πηγών αστοχίας, αντί για αποσπασματικές ή διαισθητικές προσεγγίσεις που κινδυνεύουν να παραβλέψουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ υποσυστημάτων.

Παρότι η βιβλιογραφία περιλαμβάνει αρκετές μελέτες σχετικά με το QRM, όπως θα αναδειχθεί στην ανασκόπηση του Κεφαλαίου 3, περιορισμένος αριθμός δημοσιεύσεων εξετάζει ολοκληρωμένα την εφαρμογή εργαλείων όπως η Ανάλυση Τρόπων Αστοχίας και Επιπτώσεων (FMEA) σε γραμμές πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών, με πλήρη περιγραφή της υπό εξέταση γραμμής παραγωγής, του εξοπλισμού της και της διάταξης των καθαρών χώρων της. Το κενό αυτό —μεταξύ της θεωρητικής παρουσίασης της μεθόδου και της πρακτικής, τεκμηριωμένης εφαρμογής της σε ένα συγκεκριμένο, περιγεγραμμένο σύστημα— αποτελεί το ερευνητικό πρόβλημα που επιχειρεί να καλύψει η παρούσα εργασία.

1.8 Σκοπός και Στόχοι της Έρευνας

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανάπτυξη και εφαρμογή ενός ολοκληρωμένου πλαισίου αξιολόγησης επικινδυνότητας σε γραμμή πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών με βάση τις αρχές των GMP, της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας και του Σχεδιασμού Ποιότητας από την Αρχή.

Οι ειδικοί στόχοι της εργασίας περιλαμβάνουν, πρώτον, την ανάλυση του σχετικού κανονιστικού και θεωρητικού πλαισίου, με έμφαση στα στοιχεία εκείνα που συνδέονται άμεσα με την αξιολόγηση κινδύνου σε στείρα παρασκευάσματα· δεύτερον, την κριτική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την εφαρμογή της FMEA και συναφών εργαλείων στη φαρμακοβιομηχανία· τρίτον, την ανάπτυξη λεπτομερούς μεθοδολογικού πλαισίου εφαρμογής της FMEA, συμπεριλαμβανομένων των κριτηρίων αξιολόγησης και του τρόπου υπολογισμού του δείκτη επικινδυνότητας· τέταρτον, τη λεπτομερή περιγραφή της υπό μελέτη γραμμής παραγωγής, συμπεριλαμβανομένου του εξοπλισμού, της διάταξης των καθαρών χώρων και της ροής υλικών και προσωπικού· πέμπτον, την εφαρμογή της μεθόδου FMEA μέσω ενιαίου, πλήρως τεκμηριωμένου φύλλου εργασίας· έκτον, την ανάπτυξη κατάλληλων διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών (CAPA) για τους σημαντικότερους αναγνωρισμένους κινδύνους· και, τέλος, την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των προτεινόμενων μέτρων μέσω επαναληπτικής εκτίμησης κινδύνου.

1.9 Σημασία και Πρωτοτυπία της Εργασίας

Η σημασία της παρούσας εργασίας έγκειται σε τρία επίπεδα. Σε ακαδημαϊκό επίπεδο, συμβάλλει στην κάλυψη του ερευνητικού κενού, παρέχοντας ένα πλήρως τεκμηριωμένο παράδειγμα εφαρμογής της FMEA σε ολόκληρη γραμμή παραγωγής, με ρητή σύνδεση μεταξύ της περιγραφής του συστήματος και των αποτελεσμάτων της ανάλυσης κινδύνου. Σε επαγγελματικό επίπεδο, η μεθοδολογία και τα ευρήματα της εργασίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υπόδειγμα από επαγγελματίες ποιότητας που καλούνται να αναπτύξουν ή να αναθεωρήσουν αντίστοιχες αναλύσεις κινδύνου στο πλαίσιο της δικής τους εγκατάστασης, ιδίως ενόψει των αυξημένων απαιτήσεων του αναθεωρημένου Annex 1. Σε κανονιστικό επίπεδο, η εργασία αναδεικνύει τον τρόπο με τον οποίο μια συστηματική, ολιστική εφαρμογή της FMEA—που καλύπτει όχι μόνο τα προφανή κρίσιμα στάδια αλλά και τα υποστηρικτικά συστήματα μιας γραμμής παραγωγής—μπορεί να λειτουργήσει ως ουσιαστικό εργαλείο τεκμηρίωσης της συμμόρφωσης με τις σύγχρονες κανονιστικές απαιτήσεις.

Η πρωτοτυπία της εργασίας δεν έγκειται στην ίδια τη μέθοδο FMEA, η οποία είναι ευρέως γνωστή και τυποποιημένη, αλλά στον τρόπο εφαρμογής της: στη ρητή προτεραιοποίηση μιας αναλυτικής, εικονογραφημένης περιγραφής του συστήματος πριν από την ανάλυση κινδύνου, στη ρητή ενσωμάτωση του ανθρώπινου παράγοντα ως αυτοτελούς, ποσοτικά αξιολογημένου τρόπου αστοχίας, και στην επέκταση της ανάλυσης πέραν των προφανών κρίσιμων σταδίων ώστε να καλύψει και τα συστήματα υποστήριξης της γραμμής, όπως παρουσιάστηκε στην Ενότητα 5.2.5.

1.10 Δομή της Εργασίας

Η εργασία οργανώνεται σε επτά κεφάλαια. Μετά την παρούσα εισαγωγή, το Κεφάλαιο 2 παρουσιάζει το θεωρητικό υπόβαθρο που είναι απαραίτητο για την κατανόηση και εφαρμογή της μεθόδου FMEA, εστιάζοντας στη Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας, στον Σχεδιασμό Ποιότητας από την Αρχή, στο αναθεωρημένο Annex 1, στη Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων και στην Περιβαλλοντική Παρακολούθηση. Το Κεφάλαιο 3 περιλαμβάνει την κριτική βιβλιογραφική ανασκόπηση, εξετάζοντας τη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη διαχείριση κινδύνου στη φαρμακοβιομηχανία και εντοπίζοντας τα ερευνητικά κενά που καλείται να καλύψει η παρούσα εργασία. Το Κεφάλαιο 4 παρουσιάζει αναλυτικά τη μεθοδολογία της έρευνας, συμπεριλαμβανομένου του ερευνητικού σχεδιασμού, των κριτηρίων αξιολόγησης κινδύνου και του τρόπου συλλογής και ανάλυσης δεδομένων.

Το Κεφάλαιο 5 αποτελεί τον πυρήνα της εργασίας και περιλαμβάνει την αναλυτική μελέτη περίπτωσης, η οποία ξεκινά με λεπτομερή περιγραφή της γραμμής παραγωγής — συμπεριλαμβανομένων σχηματικών διαγραμμάτων ροής διεργασίας και διάταξης καθαρών χώρων— και ακολουθείται από την πλήρη εφαρμογή της μεθόδου FMEA μέσω ενιαίου φύλλου εργασίας, την ανάπτυξη CAPA και την επαναξιολόγηση του υπολειπόμενου κινδύνου. Το Κεφάλαιο 6 παρουσιάζει την κριτική συζήτηση των αποτελεσμάτων, συσχετίζοντάς τα με τη διεθνή βιβλιογραφία και το ισχύον κανονιστικό πλαίσιο, ενώ το Κεφάλαιο 7 συνοψίζει τα τελικά συμπεράσματα της εργασίας και διατυπώνει πρακτικές προτάσεις για τη φαρμακοβιομηχανία, καθώς και προτάσεις για μελλοντική έρευνα. Η εργασία ολοκληρώνεται με τα σχετικά παραρτήματα και τον κατάλογο της βιβλιογραφίας που χρησιμοποιήθηκε.

1.11 Οριοθέτηση και Περιορισμοί Πεδίου Εφαρμογής

Είναι σημαντικό να οριοθετηθεί με σαφήνεια το πεδίο εφαρμογής της παρούσας εργασίας, ώστε τα ευρήματά της να ερμηνεύονται στο ορθό πλαίσιο. Η εργασία επικεντρώνεται αποκλειστικά σε γραμμές πλήρωσης στείρων ενέσιμων προϊόντων σε γυάλινες αμπούλες μικρού όγκου, και δεν καλύπτει άλλες μορφές στείρων φαρμακευτικών προϊόντων, όπως λυοφιλοποιημένα προϊόντα (freeze-dried), προγεμισμένες σύριγγες (pre-filled syringes) ή στείρα στερεά προϊόντα (π.χ. κόνεις για ανασύσταση), τα οποία, παρότι μοιράζονται πολλές κοινές αρχές με την άσηπτη πλήρωση αμπουλών, παρουσιάζουν και ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κινδύνου που θα απαιτούσαν ξεχωριστή ανάλυση.

Επιπλέον, η εργασία εστιάζει στη μέθοδο FMEA ως κύριο εργαλείο διαχείρισης κινδύνου και δεν επιχειρεί συγκριτική ποσοτική αξιολόγηση με άλλες μεθόδους QRM, όπως η HACCP ή η FTA, πέραν της ποιοτικής σύγκρισης που παρουσιάζεται στην Ενότητα 3.6. Η επιλογή αυτή είναι συνειδητή, καθώς η σε βάθος συγκριτική εφαρμογή πολλαπλών μεθόδων στο ίδιο σύστημα θα υπερέβαινε τους πρακτικούς περιορισμούς και τον σκοπό μιας διπλωματικής εργασίας μεταπτυχιακού επιπέδου.

Τέλος, όπως αναφέρθηκε στην Ενότητα 4.2, η ανάλυση βασίζεται σε αντιπροσωπευτική, τυπική γραμμή παραγωγής και όχι σε δεδομένα συγκεκριμένης εμπορικής εγκατάστασης, γεγονός που, ενώ επιτρέπει την ελεύθερη ακαδημαϊκή διάχυση των ευρημάτων, συνεπάγεται και τους περιορισμούς που συζητούνται αναλυτικά στην Ενότητα 6.10. Οι αναγνώστες που επιθυμούν να εφαρμόσουν τη μεθοδολογία σε συγκεκριμένη εγκατάσταση θα πρέπει να προσαρμόσουν κατάλληλα τις παραδοχές περί εξοπλισμού, διάταξης και λειτουργικών παραμέτρων στα πραγματικά δεδομένα της δικής τους γραμμής παραγωγής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

Το παρόν κεφάλαιο παρουσιάζει το θεωρητικό υπόβαθρο που είναι απαραίτητο για την κατανόηση και την ορθή εφαρμογή της μεθόδου Ανάλυσης Τρόπων Αστοχίας και Επιπτώσεων (Failure Mode and Effects Analysis – FMEA) στη μελέτη περίπτωσης του Κεφαλαίου 5. Η παρουσίαση επικεντρώνεται σε θεματικές ενότητες που συνδέονται άμεσα με το αντικείμενο της εργασίας: την εξέλιξη των Ορθών Πρακτικών Παραγωγής και του Συστήματος Φαρμακευτικής Ποιότητας, τη Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας και τη μέθοδο FMEA, τον Σχεδιασμό Ποιότητας από την Αρχή, το αναθεωρημένο Παράρτημα 1 και τη Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων, την Περιβαλλοντική Παρακολούθηση σε χώρους παραγωγής στείρων προϊόντων, και τέλος τον ανθρώπινο παράγοντα στην άσηπτη παραγωγή, ο οποίος αναδεικνύεται, όπως θα φανεί στο Κεφάλαιο 5, ως η σημαντικότερη μεμονωμένη πηγή κινδύνου της υπό μελέτη γραμμής. Άλλες θεματικές που δεν σχετίζονται άμεσα με την εφαρμογή της FMEA στη γραμμή πλήρωσης —όπως η ευρύτερη κουλτούρα ποιότητας, ο πλήρης κύκλος επικύρωσης εξοπλισμού ή η ψηφιοποίηση των συστημάτων ποιότητας— θίγονται μόνο συνοπτικά, στο βαθμό που υποστηρίζουν τη συζήτηση των ευρημάτων στα Κεφάλαια 6 και 7, σύμφωνα και με την υπόδειξη της επιβλέπουσας καθηγήτριας να παραμείνει το κεφάλαιο εστιασμένο στο αντικείμενο της FMEA.

2.1 Η Εξέλιξη των Ορθών Πρακτικών Παραγωγής και του Συστήματος Φαρμακευτικής Ποιότητας

Η έννοια της ποιότητας στη φαρμακευτική βιομηχανία έχει εξελιχθεί σημαντικά κατά τη διάρκεια του τελευταίου αιώνα, ακολουθώντας την πρόοδο της επιστήμης, της τεχνολογίας και των κανονιστικών απαιτήσεων. Οι πρώτες μορφές ποιοτικού ελέγχου βασίζονταν κυρίως στην επιθεώρηση του τελικού προϊόντος, με στόχο την απομάκρυνση παρτίδων που δεν συμμορφώνονταν με τις προκαθορισμένες προδιαγραφές· η προσέγγιση αυτή αποδείχθηκε, ωστόσο, ανεπαρκής, καθώς δεν μπορούσε να προλάβει την εμφάνιση προβλημάτων ποιότητας ούτε να εξηγήσει τις βαθύτερες αιτίες των αποκλίσεων (Juran & De Feo, 2017). Ιστορικά γεγονότα, όπως η υπόθεση του Elixir Sulfanilamide το 1937 και η τραγωδία της θαλιδομίδης

στις αρχές της δεκαετίας του 1960, ανέδειξαν την ανάγκη αυστηρότερης ρύθμισης της φαρμακευτικής παραγωγής και λειτούργησαν ως καταλύτες για τη δημιουργία των σύγχρονων κανονιστικών απαιτήσεων (Nally, 2017), οι οποίες οδήγησαν στη θεσμοθέτηση των Ορθών Πρακτικών Παραγωγής (Good Manufacturing Practices – GMP).

Οι GMP βασίζονται στην αρχή ότι η ποιότητα δεν μπορεί να διασφαλιστεί αποκλειστικά μέσω του ελέγχου του τελικού προϊόντος, αλλά πρέπει να ενσωματώνεται σε κάθε στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας (WHO, 2022), σηματοδοτώντας τη μετάβαση από τον έλεγχο αποτελέσματος στον έλεγχο διεργασίας. Κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες παρατηρείται σαφής μετατόπιση από το παραδοσιακό μοντέλο συμμόρφωσης προς ένα μοντέλο ποιότητας βασισμένο στην επιστήμη και τον κίνδυνο, μια αλλαγή που επηρεάστηκε καθοριστικά από τη δημοσίευση των κατευθυντήριων οδηγιών ICH Q8(R2), ICH Q9(R1) και ICH Q10 (ICH, 2009a, 2009b, 2023). Οι σύγχρονες φαρμακευτικές εγκαταστάσεις δεν αξιολογούνται πλέον αποκλειστικά βάσει της συμμόρφωσής τους με τις GMP, αλλά και βάσει της ικανότητάς τους να επιδεικνύουν επιστημονική κατανόηση των διεργασιών και αποτελεσματική διαχείριση κινδύνου (ISPE, 2023).

Στο πλαίσιο αυτό αναπτύχθηκε το Σύστημα Φαρμακευτικής Ποιότητας (Pharmaceutical Quality System – PQS), το οποίο, σύμφωνα με το ICH Q10, καλύπτει ολόκληρο τον κύκλο ζωής του προϊόντος, από την ανάπτυξη και την τεχνολογική μεταφορά έως την εμπορική παραγωγή και την απόσυρσή του (ICH, 2009b). Το ICH Q10 στηρίζεται σε τέσσερα βασικά στοιχεία: το σύστημα παρακολούθησης της απόδοσης της διεργασίας και της ποιότητας του προϊόντος, το σύστημα διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών (CAPA), το σύστημα διαχείρισης αλλαγών, και την α/νασκόπηση από τη διοίκηση της απόδοσης του συστήματος ποιότητας. Τα τέσσερα αυτά στοιχεία δεν λειτουργούν μεμονωμένα αλλά σε συνεχή αλληλεπίδραση: τα δεδομένα παρακολούθησης τροφοδοτούν τις αποφάσεις CAPA, οι οποίες με τη σειρά τους συχνά απαιτούν διαχείριση αλλαγών, ενώ το σύνολο της απόδοσης ανασκοπείται περιοδικά από τη διοίκηση προκειμένου να διασφαλιστεί η συνεχής καταλληλότητα και αποτελεσματικότητα του συστήματος.

Το PQS δεν περιορίζεται στην εφαρμογή διαδικασιών συμμόρφωσης, αλλά λειτουργεί ως στρατηγικό εργαλείο διοίκησης που ενσωματώνει τη διαχείριση κινδύνου, τη συνεχή παρακολούθηση της απόδοσης των διεργασιών, το σύστημα CAPA, τη διαχείριση αλλαγών

και την ανασκόπηση από τη διοίκηση (ICH, 2009b). Η σημασία του είναι ιδιαίτερα εμφανής στις εγκαταστάσεις παραγωγής στείρων φαρμακευτικών προϊόντων, όπου η πολυπλοκότητα των διεργασιών και οι υψηλές απαιτήσεις διασφάλισης της στειρότητας καθιστούν αναγκαία την ύπαρξη ενός ολοκληρωμένου συστήματος ποιότητας που συνδέει στενά τη Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας με την καθημερινή παραγωγική πρακτική (Kumar & Jha, 2017). Στην πράξη, η ωριμότητα ενός PQS αντικατοπτρίζεται στον βαθμό στον οποίο τα ευρήματα αναλύσεων κινδύνου, όπως η FMEA που παρουσιάζεται στο Κεφάλαιο 5, ενσωματώνονται πραγματικά στις καθημερινές αποφάσεις παραγωγής και όχι απλώς τεκμηριώνονται ως ξεχωριστή, απομονωμένη άσκηση.

2.2 Η Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας και η Μέθοδος FMEA

Η παραδοσιακή προσέγγιση των GMP βασιζόταν στην υπόθεση ότι η αυστηρή τήρηση διαδικασιών αρκεί για τη διασφάλιση της ποιότητας. Η εμπειρία των τελευταίων δεκαετιών έδειξε, ωστόσο, ότι ακόμη και σε πλήρως συμμορφούμενα συστήματα είναι δυνατόν να εμφανιστούν σοβαρές αποκλίσεις, γεγονός που οδήγησε στην ανάπτυξη της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας (Quality Risk Management – QRM). Το ICH Q9(R1) ορίζει το QRM ως «μια συστηματική διαδικασία αξιολόγησης, ελέγχου, επικοινωνίας και ανασκόπησης των κινδύνων που σχετίζονται με την ποιότητα κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής του προϊόντος» (ICH, 2023). Η φιλοσοφία του QRM βασίζεται στην παραδοχή ότι οι διαθέσιμοι πόροι πρέπει να κατανέμονται αναλογικά με το επίπεδο κινδύνου, ώστε να επιτυγχάνεται αποτελεσματικότερη προστασία του ασθενούς. Βασικές αρχές του αποτελούν η επιστημονική τεκμηρίωση, η αναλογικότητα των μέτρων ελέγχου, η διαφάνεια στη λήψη αποφάσεων και η συνεχής ανασκόπηση των κινδύνων (Stamatis, 2019· McDermott et al., 2020).

Το ICH Q9(R1) περιγράφει τη διαδικασία QRM ως μια αλληλουχία τριών βασικών φάσεων: την αξιολόγηση κινδύνου (risk assessment), η οποία περιλαμβάνει την αναγνώριση, ανάλυση και αξιολόγηση του κινδύνου· τον έλεγχο κινδύνου (risk control), ο οποίος περιλαμβάνει τη λήψη αποφάσεων για μείωση ή αποδοχή του κινδύνου και την υλοποίηση των αντίστοιχων ενεργειών· και την ανασκόπηση κινδύνου (risk review), η οποία περιλαμβάνει την επανεξέταση των αποτελεσμάτων της διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη

νέα γνώση ή εμπειρία. Οι τρεις αυτές φάσεις δεν είναι γραμμικές αλλά κυκλικές, καθώς νέα δεδομένα —όπως αποτελέσματα περιβαλλοντικής παρακολούθησης ή αποκλίσεις παραγωγής— μπορούν ανά πάσα στιγμή να ενεργοποιήσουν νέο κύκλο αξιολόγησης, όπως αποτυπώνεται και στον κύκλο διαχείρισης κινδύνου που παρουσιάζεται στο Κεφάλαιο 5 (Εικόνα 5.1).

Το ICH Q9(R1) αναγνωρίζει πληθώρα εργαλείων αξιολόγησης κινδύνου, τα οποία επιλέγονται ανάλογα με τη φύση και την πολυπλοκότητα του υπό εξέταση προβλήματος (ICH, 2023). Μεταξύ αυτών, η Ανάλυση Τρόπων Αστοχίας και Επιπτώσεων (FMEA) θεωρείται το πλέον διαδεδομένο εργαλείο στη φαρμακοβιομηχανία, ιδίως σε διεργασίες υψηλής πολυπλοκότητας όπως η άσπετη παραγωγή (Stamatis, 2019). Η μέθοδος βασίζεται στη συστηματική αναγνώριση πιθανών τρόπων αστοχίας (failure modes) μιας διεργασίας, στον προσδιορισμό των αιτιών και των πιθανών επιπτώσεών τους, καθώς και στην καταγραφή των υφιστάμενων μέτρων ελέγχου. Κάθε τρόπος αστοχίας αξιολογείται ως προς τρεις παραμέτρους —τη σοβαρότητα της επίπτωσης (Severity), την πιθανότητα εμφάνισης (Occurrence) και τη δυνατότητα έγκαιρης ανίχνευσης (Detection)— το γινόμενο των οποίων προσδιορίζει τον Δείκτη Προτεραιότητας Κινδύνου (Risk Priority Number – RPN), ο οποίος επιτρέπει τη συγκριτική ιεράρχηση των κινδύνων και την κατανομή πόρων στις περιοχές που τη χρειάζονται περισσότερο (Stamatis, 2019). Η αναλυτική μεθοδολογική διαδικασία εφαρμογής της FMEA, καθώς και οι κλίμακες αξιολόγησης που υιοθετούνται στην παρούσα εργασία, παρουσιάζονται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 4.

Ιστορικά, η μέθοδος FMEA αναπτύχθηκε αρχικά στη δεκαετία του 1940 από τις ένοπλες δυνάμεις των Ηνωμένων Πολιτειών και υιοθετήθηκε ευρέως από τη διαστημική και αεροναυπηγική βιομηχανία τη δεκαετία του 1960, πριν επεκταθεί σταδιακά στην αυτοκινητοβιομηχανία τη δεκαετία του 1970 και, αργότερα, στη φαρμακοβιομηχανία. Η μακρά αυτή ιστορία εφαρμογής σε κλάδους υψηλής επικινδυνότητας έχει οδηγήσει σε ώριμη τυποποίηση της μεθοδολογίας, με σαφώς καθορισμένα βήματα και ευρέως αποδεκτές κλίμακες αξιολόγησης, γεγονός που διευκόλυνε σημαντικά την υιοθέτησή της από τη φαρμακευτική βιομηχανία μετά τη δημοσίευση του ICH Q9 το 2005 (American Society for Quality, 2020).

Άλλα εργαλεία QRM που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, όπως η Ανάλυση Επικινδυνότητας και Κρίσιμων Σημείων Ελέγχου (Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP) και

η Ανάλυση Δέντρου Σφαλμάτων (Fault Tree Analysis – FTA), χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά σε ειδικές περιπτώσεις· η πρώτη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την αναγνώριση κρίσιμων σημείων ελέγχου (WHO, 2020), ενώ η δεύτερη προσφέρει προστιθέμενη αξία όταν οι αστοχίες οφείλονται σε πολλαπλές αλληλεπιδράσεις μεταξύ υποσυστημάτων (Bednar & Laux, 2018). Στην παρούσα εργασία επιλέχθηκε η FMEA ως κύρια μέθοδος, καθώς προσφέρει τον καλύτερο συνδυασμό απλότητας εφαρμογής, δυνατότητας ποσοτικοποίησης και άμεσης σύνδεσης με το σύστημα CAPA· η λεπτομερής αιτιολόγηση της επιλογής αυτής, σε σύγκριση με τις εναλλακτικές μεθόδους, παρουσιάζεται στην Ενότητα 4.4.

2.3 Ο Σχεδιασμός Ποιότητας από την Αρχή (Quality by Design)

Παράλληλα με το QRM, αναπτύχθηκε η φιλοσοφία του Σχεδιασμού Ποιότητας από την Αρχή (Quality by Design – QbD), η οποία βασίζεται στην αρχή ότι «η ποιότητα πρέπει να σχεδιάζεται εξ αρχής στο προϊόν και να μην ελέγχεται αποκλειστικά μέσω δοκιμών του τελικού προϊόντος» (ICH, 2009a). Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει βαθύτερη κατανόηση των σχέσεων μεταξύ πρώτων υλών, διεργασιών, εξοπλισμού και χαρακτηριστικών ποιότητας του προϊόντος, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη πιο αξιόπιστων και ανθεκτικών παραγωγικών συστημάτων (Rathore & Winkle, 2009).

Η αφετηρία κάθε προσέγγισης QbD είναι ο καθορισμός του Επιθυμητού Προφίλ Ποιότητας Προϊόντος (Quality Target Product Profile – QTPP), το οποίο περιγράφει τα χαρακτηριστικά που πρέπει να διαθέτει το τελικό προϊόν ώστε να είναι ασφαλές, αποτελεσματικό και κατάλληλο για τη χρήση του· στην περίπτωση των στείρων ενέσιμων αμπουλών, το QTPP περιλαμβάνει τη στεριότητα, την απουσία πυρετογόνων ουσιών, την ακρίβεια δοσολογίας, τη χημική σταθερότητα και την ακεραιότητα του περιέκτη (ICH, 2009a). Από το QTPP προκύπτουν τα Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Ποιότητας (Critical Quality Attributes – CQAs), δηλαδή τα φυσικά, χημικά, βιολογικά ή μικροβιολογικά χαρακτηριστικά που πρέπει να παραμένουν εντός συγκεκριμένων ορίων· για τις στείρες ενέσιμες αμπούλες αυτά περιλαμβάνουν τη στεριότητα, τα επίπεδα ενδοτοξινών, τη σωματιδιακή καθαρότητα, την περιεκτικότητα σε δραστική ουσία, το pH, τον όγκο πλήρωσης και την ακεραιότητα του συστήματος περιέκτη-πώματος (container closure integrity) (ICH, 2009a· Yu et al., 2014).

Τα Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Ποιότητας συνδέονται με τις Κρίσιμες Παραμέτρους Διεργασίας (Critical Process Parameters – CPPs), δηλαδή τις μεταβλητές της παραγωγικής διαδικασίας που μπορούν να τις επηρεάσουν, όπως η ταχύτητα πλήρωσης, η πίεση των καθαρών χώρων, η ταχύτητα της μονόδρομης ροής αέρα και η ακεραιότητα των φίλτρων αποστείρωσης (Rathore & Winkle, 2009). Ο εντοπισμός των CPPs πραγματοποιείται συνήθως μέσω συνδυασμού πειραματικού σχεδιασμού (Design of Experiments) και αξιολόγησης κινδύνου, ώστε να προσδιοριστεί ποιες από τις εκατοντάδες πιθανές μεταβλητές μιας πολύπλοκης διεργασίας έχουν πράγματι στατιστικά σημαντική επίδραση στα CQAs, αποφεύγοντας τη σπατάλη πόρων σε εξαντλητικό έλεγχο μεταβλητών χαμηλής σημασίας.

Η συστηματική χαρτογράφηση της σχέσης CQA–CPP οδηγεί στην ανάπτυξη του Σχεδιαστικού Χώρου (Design Space), δηλαδή του «πολυδιάστατου συνδυασμού μεταβλητών εισόδου και παραμέτρων διεργασίας που έχει αποδειχθεί ότι διασφαλίζει την ποιότητα του προϊόντος» (ICH, 2009a), και τελικά στη διαμόρφωση της Στρατηγικής Ελέγχου (Control Strategy), η οποία συνδυάζει ελέγχους εντός διεργασίας, περιβαλλοντική παρακολούθηση, δοκιμές προσομοίωσης άσηπτης πλήρωσης (media fills) και το σύστημα CAPA. Η λειτουργία εντός του εγκεκριμένου Σχεδιαστικού Χώρου παρέχει στον κατασκευαστή ρυθμιστική ευελιξία, καθώς μετακινήσεις εντός των ορίων του δεν θεωρούνται, κατά κανόνα, αλλαγή που απαιτεί νέα κανονιστική έγκριση, εφόσον έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς κατά την ανάπτυξη.

Η αξιολόγηση κινδύνου μέσω FMEA αποτελεί, όπως θα φανεί στο Κεφάλαιο 5, βασικό εργαλείο τεκμηρίωσης αυτής ακριβώς της σχέσης μεταξύ CQAs και CPPs σε επίπεδο γραμμής παραγωγής, καθώς κάθε τρόπος αστοχίας που αναγνωρίζεται στην ανάλυση συνδέεται, άμεσα ή έμμεσα, με απόκλιση μιας ή περισσότερων CPPs που επηρεάζουν συγκεκριμένα CQAs. Η σύνδεση αυτή αναλύεται εκτενέστερα στην Ενότητα 6.8, όπου συσχετίζονται τα ευρήματα της FMEA με τις αρχές του QbD.

2.4 Το Αναθεωρημένο Παράρτημα 1 και η Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων

Η αναθεώρηση του Παραρτήματος 1 της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Annex 1 – Manufacture of Sterile Medicinal Products) το 2022 αποτελεί μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις στο

κανονιστικό πλαίσιο παραγωγής στείρων προϊόντων των τελευταίων ετών. Η βασικότερη αλλαγή που εισήγαγε είναι η υποχρεωτική ανάπτυξη μιας ολοκληρωμένης Στρατηγικής Ελέγχου Επιμολύνσεων (Contamination Control Strategy – CCS), η οποία ορίζεται ως «ένα σύνολο τεκμηριωμένων, επιστημονικά τεκμηριωμένων και βασισμένων στον κίνδυνο μέτρων που εφαρμόζονται για την πρόληψη, τον έλεγχο και τη μείωση των κινδύνων επιμόλυνσης» (EMA, 2022). Η CCS αποτελεί, ουσιαστικά, την πρακτική εφαρμογή των αρχών του QRM στις άσηπτες διεργασίες και σηματοδοτεί τη μετάβαση από μια αποσπασματική προσέγγιση ελέγχου επιμόλυνσης σε ένα ολοκληρωμένο και δυναμικό σύστημα πρόληψης (Sandle, 2023· Agalloco & Akers, 2021).

Σύμφωνα με το Annex 1, μια αποτελεσματική CCS πρέπει να ενσωματώνει το σύνολο των παραγόντων που επηρεάζουν τη στείριότητα του προϊόντος: τον σχεδιασμό των εγκαταστάσεων και των καθαρών χώρων, τα συστήματα κλιματισμού (HVAC) και τους καταρράκτες πίεσης, τους ελέγχους σε εξοπλισμό (πιστοποίηση, συντήρηση, βαθμονόμηση, καθαρισμός), την εκπαίδευση και περιοδική επαναπιστοποίηση του προσωπικού, την περιβαλλοντική παρακολούθηση βιώσιμων και μη βιώσιμων σωματιδίων, τις διαδικασίες καθαρισμού και απολύμανσης, τις δραστηριότητες επικύρωσης —συμπεριλαμβανομένων των δοκιμών προσομοίωσης άσηπτης πλήρωσης (media fills)— και, τέλος, την ενσωμάτωση εργαλείων διαχείρισης κινδύνου, με κυριότερο τη μέθοδο FMEA (EMA, 2022).

Ένα από τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά της CCS, όπως ορίζεται στο νέο Annex 1, είναι ο δυναμικός και «ζωντανός» χαρακτήρας της: δεν πρόκειται για ένα στατικό έγγραφο που συντάσσεται άπαξ, αλλά για ένα σύστημα που επικαιροποιείται συνεχώς με βάση νέα δεδομένα, όπως αποτελέσματα περιβαλλοντικής παρακολούθησης, ευρήματα επιθεωρήσεων, αποκλίσεις παραγωγής και μεταβολές στον εξοπλισμό ή τη διεργασία. Η απαίτηση αυτή ενισχύει περαιτέρω τη σημασία εργαλείων όπως η FMEA, τα οποία επιτρέπουν όχι μόνο την αρχική αξιολόγηση κινδύνου αλλά και τη συστηματική επαναξιολόγησή του, όπως αυτή που παρουσιάζεται στην Ενότητα 5.10 της παρούσας εργασίας.

Οι Stamatis (2019) και McDermott et al. (2020) υποστηρίζουν ότι η FMEA αποτελεί μία από τις καταλληλότερες μεθόδους για την ανάπτυξη και τεκμηρίωση μιας CCS σε περιβάλλον άσηπτης παραγωγής, καθώς επιτρέπει την αναγνώριση των πηγών επιμόλυνσης, την

ποσοτικοποίηση των κινδύνων και τη συνεχή επανεκτίμηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελέγχου· η προσέγγιση αυτή αποτελεί και τη θεωρητική βάση της παρούσας εργασίας.

Στις γραμμές πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών, οι σημαντικότερες πηγές κινδύνου επιμόλυνσης που εντάσσονται στην CCS περιλαμβάνουν τις ανθρώπινες παρεμβάσεις, την απώλεια της μονόδρομης ροής αέρα, τις αστοχίες συστημάτων HVAC, τα προβλήματα ακεραιότητας των φίλτρων αποστείρωσης, τις αστοχίες ακεραιότητας του συστήματος περιέκτη-πώματος και τις ανεπάρκειες στην επικύρωση καθαρισμού. Σύμφωνα με τον FDA (2004), η πλειονότητα των περιστατικών μικροβιακής επιμόλυνσης σε τέτοιες γραμμές συνδέεται άμεσα με ανθρώπινες παρεμβάσεις, εύρημα που επιβεβαιώνεται και από τη μελέτη περίπτωσης του Κεφαλαίου 5.

2.5 Περιβαλλοντική Παρακολούθηση σε Χώρους Παραγωγής Στείρων Προϊόντων

Η περιβαλλοντική παρακολούθηση (Environmental Monitoring – EM) αποτελεί έναν από τους βασικότερους μηχανισμούς επιβεβαίωσης ότι μια εγκατάσταση παραγωγής στείρων προϊόντων διατηρείται σε «κατάσταση ελέγχου» (state of control). Η παραγωγή πραγματοποιείται σε καθαρούς χώρους οι οποίοι ταξινομούνται σύμφωνα με το πρότυπο ISO 14644 και τις απαιτήσεις του Annex 1 σε τέσσερις κατηγορίες. Η ζώνη Grade A αποτελεί την πλέον κρίσιμη περιοχή, όπου πραγματοποιείται η πλήρωση, ο χειρισμός ανοιχτών περιεκτών και οι κρίσιμες άσηπτες παρεμβάσεις, και απαιτεί μονόδρομη ροή αέρα (unidirectional airflow) με ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα σωματιδίων. Η ζώνη Grade B λειτουργεί ως άμεσο περιβάλλον υποστήριξης γύρω από τη Grade A, η ζώνη Grade C χρησιμοποιείται για λιγότερο κρίσιμες δραστηριότητες, όπως η προετοιμασία διαλυμάτων, και η ζώνη Grade D αφορά περιοχές χαμηλότερης καθαρότητας που εξακολουθούν να ελέγχονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις GMP (EMA, 2022· Whyte, 2010).

Το πρόγραμμα περιβαλλοντικής παρακολούθησης συνδυάζει τη μέτρηση μη βιώσιμων σωματιδίων, μέσω μετρητών σωματιδίων (particle counters) που καταγράφουν σωματίδια μεγέθους $\geq 0,5 \mu\text{m}$ και $\geq 5,0 \mu\text{m}$, με τη μέτρηση βιώσιμων μικροοργανισμών, μέσω ενεργητικής δειγματοληψίας αέρα, πλακών καθίζησης (settle plates) και πλακών επαφής (contact plates) σε

επιφάνειες και προσωπικό. Στις περιοχές Grade A η συνεχής παρακολούθηση σωματιδίων κατά τη διάρκεια της παραγωγής είναι υποχρεωτική (EMA, 2022), καθώς η αύξηση των σωματιδίων συχνά προηγείται της μικροβιακής επιμόλυνσης και λειτουργεί ως πρώιμος δείκτης κινδύνου (PDA, 2014· Whyte, 2010).

Τα αποτελέσματα αξιολογούνται μέσω επιπέδων προειδοποίησης (alert levels) και δράσης (action levels), τα οποία καθορίζονται με βάση ιστορικά δεδομένα της συγκεκριμένης εγκατάστασης και όχι απλώς με βάση τα γενικά όρια που ορίζει το Annex 1, καθώς μια εγκατάσταση με σταθερά καλύτερη απόδοση από τα κανονιστικά όρια οφείλει να θέτει αυστηρότερα εσωτερικά όρια προειδοποίησης, ώστε να ανιχνεύει έγκαιρα ακόμη και μικρές αποκλίσεις από τη συνήθη της απόδοση. Τα δεδομένα δεν πρέπει να ερμηνεύονται αποσπασματικά, αλλά μέσω στατιστικής ανάλυσης τάσεων (trend analysis), όπως ορίζει το κεφάλαιο <1116> της Αμερικανικής Φαρμακοποιίας (USP, 2023).

Η περιβαλλοντική παρακολούθηση συνδέεται στενά με τη Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας, καθώς τα δεδομένα της χρησιμοποιούνται ολόένα και περισσότερο ως είσοδοι σε αναλύσεις FMEA, επιτρέποντας την έγκαιρη ανίχνευση αποκλίσεων και την προληπτική λήψη μέτρων πριν αυτές επηρεάσουν την ποιότητα του προϊόντος (Sandle, 2015· PDA, 2014· ISPE, 2023). Για τον λόγο αυτό, η ανεπάρκεια του προγράμματος περιβαλλοντικής παρακολούθησης εξετάζεται στην παρούσα εργασία ως ένας από τους κρίσιμους τρόπους αστοχίας της υπό μελέτη γραμμής παραγωγής.

2.6 Ο Ανθρώπινος Παράγοντας στην Άσηπτη Παραγωγή

Παρά την εκτεταμένη αυτοματοποίηση και τη χρήση προηγμένων συστημάτων απομόνωσης, όπως τα Συστήματα Φραγμού Περιορισμένης Πρόσβασης (RABS) και οι ισολάτορες, ο ανθρώπινος παράγοντας παραμένει, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η σημαντικότερη μεμονωμένη πηγή μικροβιακής επιμόλυνσης στις διεργασίες άσηπτης παραγωγής (Agalloco & Akers, 2021). Ο χειριστής αποτελεί, από μικροβιολογική άποψη, την πλέον «ρυπογόνο» πηγή εντός ενός καθαρού χώρου, καθώς το ανθρώπινο δέρμα φιλοξενεί φυσιολογικά εκατοντάδες χιλιάδες μικροοργανισμούς ανά τετραγωνικό εκατοστό, ενώ η κίνηση, η ομιλία

και ακόμη και η αναπνοή αυξάνουν σημαντικά τον αριθμό των αερομεταφερόμενων σωματιδίων γύρω από το σώμα.

Η έννοια της «άσηπτης συμπεριφοράς» (aseptic behavior ή aseptic technique) περιλαμβάνει το σύνολο των πρακτικών που ελαχιστοποιούν την πιθανότητα μεταφοράς μικροοργανισμών από τον χειριστή στο προϊόν ή στο άμεσο περιβάλλον του, όπως η ορθή διαδικασία ένδυσης, η αργή και ελεγχόμενη κίνηση εντός των κρίσιμων ζωνών, η αποφυγή απότομων κινήσεων που διαταράσσουν τη μονόδρομη ροή αέρα, και η ορθή εκτέλεση των αναγκαίων παρεμβάσεων (interventions) με τρόπο που ελαχιστοποιεί τον χρόνο έκθεσης του προϊόντος (Whyte, 2010).

Οι παρεμβάσεις (interventions) εντός της κρίσιμης ζώνης Grade A διακρίνονται σε προγραμματισμένες (inherent), όπως η τακτική αντικατάσταση αναλωσίμων, και μη προγραμματισμένες (corrective), όπως η αποκατάσταση μιας βλάβης ή ενός μπλοκαρίσματος. Οι δεύτερες θεωρούνται εγγενώς πιο επικίνδυνες, καθώς είναι απρόβλεπτες, εκτελούνται συχνά υπό πίεση χρόνου, και ενδέχεται να απαιτούν κινήσεις που δεν έχουν εξασκηθεί επαρκώς κατά τη διάρκεια των δοκιμών προσομοίωσης πλήρωσης (Agalloco & Akers, 2021).

Το αναθεωρημένο Annex 1 αποδίδει ιδιαίτερη έμφαση στον ανθρώπινο παράγοντα, απαιτώντας τεκμηριωμένα προγράμματα εκπαίδευσης, περιοδική επαναπιστοποίηση χειριστών μέσω δοκιμών προσομοίωσης πλήρωσης, και συστηματική παρακολούθηση της συμπεριφοράς του προσωπικού εντός των κρίσιμων ζωνών (behavioral observation programs) (EMA, 2022). Η προσέγγιση αυτή αναγνωρίζει ότι η τεχνική εκπαίδευση από μόνη της δεν επαρκεί, εάν δεν συνοδεύεται από συστηματική παρακολούθηση της πραγματικής συμπεριφοράς στο πεδίο, καθώς η απόκλιση μεταξύ «τεκμηριωμένης γνώσης» και «πραγματικής πρακτικής» αποτελεί συχνή πηγή κινδύνου που δεν ανιχνεύεται εύκολα μέσω παραδοσιακών ελέγχων τεκμηρίωσης.

Η σημασία του ανθρώπινου παράγοντα αναδεικνύεται με ιδιαίτερη ένταση στα ευρήματα της μελέτης περίπτωσης του Κεφαλαίου 5, όπου η μη ορθή άσηπτη συμπεριφορά χειριστή αναγνωρίζεται ως ο τρόπος αστοχίας με τον υψηλότερο δείκτη επικινδυνότητας μεταξύ όλων των εξετασθέντων, εύρημα που συζητείται εκτενώς στην Ενότητα 6.3.

2.7 Κανονιστικές Ενέργειες και Διδάγματα από τον Κλάδο

Η μελέτη δημοσιευμένων κανονιστικών ενεργειών —όπως επιστολές προειδοποίησης (warning letters) του FDA και αποτελέσματα επιθεωρήσεων της EMA— παρέχει χρήσιμο εμπειρικό πλαίσιο για την κατανόηση των πλέον συχνών αιτιών αστοχίας σε εγκαταστάσεις άσηπτης παραγωγής, συμπληρώνοντας τη θεωρητική ανάλυση των προηγούμενων ενοτήτων. Οι κανονιστικές αρχές δημοσιεύουν περιοδικά συγκεντρωτικά στοιχεία σχετικά με τις πλέον συχνές κατηγορίες ευρημάτων επιθεωρήσεων, τα οποία αποτελούν πολύτιμη πηγή για τον προσανατολισμό των εσωτερικών προγραμμάτων διαχείρισης κινδύνου μιας εγκατάστασης.

Επαναλαμβανόμενα θέματα σε αυτές τις δημοσιεύσεις περιλαμβάνουν ανεπαρκή διερεύνηση αποκλίσεων περιβαλλοντικής παρακολούθησης, ανεπαρκή τεκμηρίωση παρεμβάσεων κατά την άσηπτη πλήρωση, ελλειπείς μελέτες επικύρωσης χρόνου παραμονής προϊόντος, και ανεπαρκή προγράμματα εκπαίδευσης και επαναπαιστοποίησης προσωπικού (Agalloco & Akers, 2021). Η σύμπτωση αυτών των θεμάτων με τους τρόπους αστοχίας που αναγνωρίστηκαν στη μελέτη περίπτωσης του Κεφαλαίου 5 —ιδίως η άσηπτη συμπεριφορά χειριστή, η περιβαλλοντική παρακολούθηση και ο χρόνος παραμονής διαλύματος— ενισχύει περαιτέρω την αντιπροσωπευτικότητα της υπό μελέτη γραμμής παραγωγής και την πρακτική συνάφεια των ευρημάτων της εργασίας.

Ένα ιδιαίτερα διδακτικό μοτίβο που αναδεικνύεται από τη μελέτη κανονιστικών ενεργειών είναι ότι σοβαρά περιστατικά επιμόλυνσης σπάνια οφείλονται σε μία και μόνη, μεμονωμένη αιτία· αντίθετα, τυπικά προκύπτουν από συνδυασμό μικρότερων αδυναμιών σε πολλαπλά, ανεξάρτητα συστήματα ελέγχου που αποτυγχάνουν ταυτόχρονα —μία παρατήρηση που ενισχύει τη λογική της ολιστικής προσέγγισης FMEA που υιοθετείται στην παρούσα εργασία, η οποία εξετάζει συστηματικά τόσο τα κύρια στάδια της διεργασίας όσο και τα υποστηρικτικά της συστήματα, αντί να επικεντρώνεται σε μεμονωμένα, φαινομενικά ανεξάρτητα σημεία ελέγχου.

2.8 Σύνθεση του Θεωρητικού Πλαισίου

Οι ενότητες που παρουσιάστηκαν παραπάνω συνθέτουν ένα συνεκτικό θεωρητικό πλαίσιο, στο κέντρο του οποίου βρίσκεται η μέθοδος FMEA ως εργαλείο εφαρμογής της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας. Οι Ορθές Πρακτικές Παραγωγής και το Σύστημα Φαρμακευτικής Ποιότητας παρέχουν το θεσμικό πλαίσιο μέσα στο οποίο λειτουργεί η γραμμή παραγωγής· το QRM και η FMEA παρέχουν τη μεθοδολογία αναγνώρισης, ποσοτικοποίησης και ιεράρχησης των κινδύνων· το QbD παρέχει τη σύνδεση μεταξύ χαρακτηριστικών ποιότητας του προϊόντος (CQAs) και παραμέτρων της διεργασίας (CPPs) που αξιολογούνται στην FMEA· το αναθεωρημένο Annex 1 και η CCS παρέχουν το κανονιστικό πλαίσιο που καθιστά υποχρεωτική την ολοκληρωμένη αξιολόγηση κινδύνου σε επίπεδο γραμμής παραγωγής· η περιβαλλοντική παρακολούθηση παρέχει τα δεδομένα που τροφοδοτούν και επικαιροποιούν συνεχώς την ανάλυση· και ο ανθρώπινος παράγοντας αναδεικνύεται ως το στοιχείο εκείνο στο οποίο συγκλίνουν οι περισσότερες από τις παραπάνω θεματικές, καθώς επηρεάζει άμεσα τόσο τη CCS όσο και την αποτελεσματικότητα κάθε συστήματος περιβαλλοντικής παρακολούθησης.

Το πλαίσιο αυτό αποτυπώνεται σχηματικά στον κύκλο διαχείρισης κινδύνου που παρουσιάζεται στο Κεφάλαιο 5 (Εικόνα 5.1), όπου η αναγνώριση κινδύνου, η αξιολόγηση μέσω FMEA, ο υπολογισμός του RPN, η ανάπτυξη CAPA, η επαναξιολόγηση και η ανασκόπηση από το PQS συνδέονται σε μια συνεχή, επαναλαμβανόμενη διαδικασία βελτίωσης. Στα επόμενα κεφάλαια, το πλαίσιο αυτό εφαρμόζεται συγκεκριμένα σε μια τυπική γραμμή πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών, αρχικά μέσω της βιβλιογραφικής ανασκόπησης (Κεφάλαιο 3) και της μεθοδολογίας (Κεφάλαιο 4), και στη συνέχεια μέσω της αναλυτικής μελέτης περίπτωσης (Κεφάλαιο 5).

2.9 Η Σχέση GMP–QRM–QbD–CCS: Μια Ολοκληρωμένη Θεώρηση

Οι τέσσερις κεντρικές έννοιες που παρουσιάστηκαν στο παρόν κεφάλαιο —Ορθές Πρακτικές Παραγωγής, Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας, Σχεδιασμός Ποιότητας από την Αρχή και Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων— δεν αποτελούν ανεξάρτητα, παράλληλα πλαίσια, αλλά

συνθέτουν μια ενιαία, ιεραρχικά οργανωμένη αρχιτεκτονική φαρμακευτικής ποιότητας. Στη βάση αυτής της αρχιτεκτονικής βρίσκονται οι GMP, οι οποίες καθορίζουν το ελάχιστο υποχρεωτικό επίπεδο συμμόρφωσης που πρέπει να διαθέτει κάθε φαρμακευτική εγκατάσταση, ανεξαρτήτως του βαθμού κινδύνου των επιμέρους διεργασιών της.

Πάνω από αυτό το θεμέλιο, το QRM προσφέρει τη μεθοδολογική γλώσσα μέσω της οποίας μια εγκατάσταση μπορεί να αποφασίσει πού ακριβώς πρέπει να επενδύσει επιπλέον πόρους πέραν του ελάχιστου υποχρεωτικού επιπέδου, με βάση το πραγματικό επίπεδο κινδύνου κάθε δραστηριότητας. Το QbD, από την πλευρά του, παρέχει την επιστημονική βάση πάνω στην οποία στηρίζεται η ίδια η αξιολόγηση κινδύνου, καθώς χωρίς βαθιά κατανόηση της σχέσης CQA–CPP δεν είναι δυνατή η ουσιαστική, τεκμηριωμένη βαθμολόγηση Occurrence και Detection σε μια ανάλυση FMEA. Τέλος, η CCS λειτουργεί ως το σημείο σύγκλισης όλων των παραπάνω σε επίπεδο συγκεκριμένης εγκατάστασης, μετατρέποντας τις γενικές αρχές GMP, QRM και QbD σε ένα συγκεκριμένο, εφαρμόσιμο και συνεχώς επικαιροποιούμενο σχέδιο ελέγχου επιμόλυνσης.

Η μελέτη περίπτωσης που ακολουθεί στο Κεφάλαιο 5 αποτελεί, ουσιαστικά, μια πρακτική αποτύπωση αυτής ακριβώς της αλληλεπίδρασης: η γραμμή παραγωγής λειτουργεί εντός του θεσμικού πλαισίου των GMP (Ενότητα 5.2), η ανάλυση κινδύνου εφαρμόζει τη μεθοδολογία QRM (Ενότητες 5.3–5.6), τα ευρήματα συνδέονται με κρίσιμες παραμέτρους διεργασίας κατά τα πρότυπα του QbD (Ενότητα 6.8), και το σύνολο των προτεινόμενων μέτρων εντάσσεται σε μια συνεκτική λογική CCS (Παράρτημα Β), επιβεβαιώνοντας ότι τα τέσσερα αυτά πλαίσια λειτουργούν αποτελεσματικά μόνο όταν εφαρμόζονται από κοινού και όχι μεμονωμένα.

2.10 Ο Κύκλος Ζωής της Ποιότητας στη Φαρμακευτική Ανάπτυξη

Οι αρχές που παρουσιάστηκαν στο παρόν κεφάλαιο δεν εφαρμόζονται μόνο κατά την εμπορική παραγωγή, στην οποία επικεντρώνεται η μελέτη περίπτωσης του Κεφαλαίου 5, αλλά διατρέχουν ολόκληρο τον κύκλο ζωής ενός φαρμακευτικού προϊόντος, από την αρχική φαρμακευτική ανάπτυξη έως την απόσυρσή του από την αγορά. Κατά το στάδιο της ανάπτυξης, οι αρχές QbD καθοδηγούν τον σχεδιασμό της διεργασίας και τον καθορισμό του

αρχικού Σχεδιαστικού Χώρου, με βάση πειραματικά δεδομένα κλίμακας εργαστηρίου και πιλοτικής κλίμακας.

Κατά το στάδιο της τεχνολογικής μεταφοράς (technology transfer) προς την εμπορική γραμμή παραγωγής, οι αρχές QRM καθοδηγούν την αξιολόγηση των κινδύνων που ενδέχεται να προκύψουν από τη διαφορά κλίμακας (scale-up), όπως ενδεχόμενες μεταβολές στη δυναμική ανάμειξης του δοχείου παρασκευής ή στον χρόνο διήθησης αποστείρωσης λόγω μεγαλύτερου όγκου παρτίδας. Κατά το στάδιο της εμπορικής παραγωγής, οι αρχές αυτές συνεχίζουν να εφαρμόζονται μέσω περιοδικών επαναληπτικών αξιολογήσεων FMEA, όπως αυτή που αναλύεται στο Κεφάλαιο 5, οι οποίες ενσωματώνουν τη σωρευτική εμπειρία λειτουργίας της γραμμής.

Τέλος, ακόμη και κατά το στάδιο πιθανών μεταβολών ή διακοπής παραγωγής, οι αρχές διαχείρισης κινδύνου εξακολουθούν να έχουν εφαρμογή, καθοδηγώντας την αξιολόγηση των επιπτώσεων στην ποιότητα και τη διαθεσιμότητα του προϊόντος για τους ασθενείς. Η ολιστική αυτή θεώρηση του κύκλου ζωής, η οποία αποτελεί θεμελιώδη αρχή του ICH Q10 (ICH, 2009b), υπογραμμίζει ότι η μελέτη περίπτωσης του Κεφαλαίου 5, παρότι εστιάζει σε ένα συγκεκριμένο χρονικό στιγμιότυπο της εμπορικής παραγωγής, εντάσσεται σε μια ευρύτερη, συνεχή διαδικασία διαχείρισης ποιότητας που εκτείνεται σε ολόκληρο τον κύκλο ζωής του προϊόντος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

3.1 Εισαγωγή

Η Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας (Quality Risk Management – QRM) αποτελεί σήμερα έναν από τους βασικότερους πυλώνες της φαρμακευτικής ποιότητας και έχει ενσωματωθεί πλήρως στα σύγχρονα συστήματα παραγωγής και διασφάλισης ποιότητας. Η αυξανόμενη πολυπλοκότητα των φαρμακευτικών διεργασιών, η ανάπτυξη βιοτεχνολογικών προϊόντων, οι αυστηρότερες κανονιστικές απαιτήσεις και η ανάγκη προστασίας της δημόσιας υγείας οδήγησαν στη σταδιακή μετάβαση από παραδοσιακές προσεγγίσεις συμμόρφωσης σε συστήματα λήψης αποφάσεων βασισμένα στον κίνδυνο (ICH, 2023).

Η διεθνής βιβλιογραφία αναγνωρίζει ότι η παραγωγή στείρων φαρμακευτικών προϊόντων αποτελεί μία από τις πλέον κρίσιμες δραστηριότητες της φαρμακοβιομηχανίας, καθώς η αποτυχία διατήρησης της στειρότητας μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπτώσεις για την υγεία των ασθενών (Agalloco & Akers, 2021). Για τον λόγο αυτό, οι περισσότερες πρόσφατες ερευνητικές εργασίες επικεντρώνονται στην ανάπτυξη και εφαρμογή συστηματικών εργαλείων αξιολόγησης κινδύνου, όπως η FMEA, η HACCP, η Ανάλυση Δέντρου Σφαλμάτων (Fault Tree Analysis – FTA) και η Ιεράρχηση και Διήθηση Κινδύνου (Risk Ranking and Filtering – RRF).

Σκοπός του παρόντος κεφαλαίου είναι η κριτική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την εφαρμογή του QRM στη φαρμακοβιομηχανία, τη χρήση της FMEA σε φαρμακευτικές διεργασίες, τη διαχείριση κινδύνων σε στείρα φαρμακευτικά προϊόντα, την εφαρμογή της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμολύνσεων (CCS), τον ρόλο του ανθρώπινου παράγοντα και την αξιολόγηση κινδύνων σε γραμμές πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών. Η ανασκόπηση οργανώνεται θεματικά και όχι απλώς χρονολογικά, ώστε να αναδειχθούν οι εννοιολογικές συνδέσεις μεταξύ των επιμέρους πεδίων και να διευκολυνθεί ο εντοπισμός των ερευνητικών κενών που παρουσιάζονται στην Ενότητα 3.12.

3.2 Μεθοδολογία Αναζήτησης Βιβλιογραφίας

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση που παρουσιάστηκε στις προηγούμενες ενότητες βασίστηκε σε συστηματική αναζήτηση επιστημονικών άρθρων, κανονιστικών κειμένων και τεχνικών αναφορών σε αναγνωρισμένες βάσεις δεδομένων και ιστότοπους κανονιστικών αρχών. Οι πηγές που αναζητήθηκαν περιλαμβάνουν επιστημονικά περιοδικά του κλάδου (όπως τα Journal of Validation Technology, AAPS Journal, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology), κατευθυντήριες οδηγίες του ICH, της EMA και του FDA, τεχνικές αναφορές της PDA και του ISPE, καθώς και εξειδικευμένα βιβλία αναφοράς στη διαχείριση κινδύνου και την άσηπτη παραγωγή.

Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση περιλάμβαναν συνδυασμούς όρων όπως «FMEA», «Quality Risk Management», «aseptic processing», «sterile manufacturing», «contamination control strategy», «Annex 1», «environmental monitoring» και «human factor pharmaceutical manufacturing». Δόθηκε προτεραιότητα σε πηγές που δημοσιεύθηκαν μετά το 2009, έτος δημοσίευσης του αρχικού ICH Q9, ώστε η ανασκόπηση να αντικατοπτρίζει τη σύγχρονη φιλοσοφία διαχείρισης κινδύνου, χωρίς ωστόσο να αποκλείονται παλαιότερες θεμελιώδεις πηγές, όπως κλασικά εγχειρίδια για τη μεθοδολογία FMEA.

Κριτήρια ένταξης αποτέλεσαν η άμεση συνάφεια με τη Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας ή την παραγωγή στείρων φαρμακευτικών προϊόντων, η δημοσίευση σε αναγνωρισμένο επιστημονικό περιοδικό ή από αναγνωρισμένο κανονιστικό ή βιομηχανικό οργανισμό, και η διαθεσιμότητα του πλήρους κειμένου. Πηγές που αφορούσαν αποκλειστικά άλλους βιομηχανικούς κλάδους (π.χ. αυτοκινητοβιομηχανία) εξετάστηκαν μόνο στον βαθμό που παρείχαν θεμελιώδη μεθοδολογική γνώση για την ίδια τη μέθοδο FMEA, δεδομένης της ιστορικής της προέλευσης εκτός φαρμακοβιομηχανίας, όπως αναφέρθηκε στην Ενότητα 2.2.

3.3 Θεωρητικό Πλαίσιο Ανάλυσης

Με βάση τη βιβλιογραφική ανασκόπηση που παρουσιάστηκε στις προηγούμενες ενότητες, διαμορφώνεται το θεωρητικό πλαίσιο ανάλυσης που καθοδηγεί τη μεθοδολογία και τη μελέτη

περίπτωσης των επόμενων κεφαλαίων. Το πλαίσιο αυτό στηρίζεται σε τρεις βασικές παραδοχές που προκύπτουν από τη διεθνή βιβλιογραφία.

Η πρώτη παραδοχή είναι ότι η ποιότητα μιας ανάλυσης FMEA εξαρτάται καθοριστικά από την ποιότητα της προηγούμενης περιγραφής και κατανόησης του υπό εξέταση συστήματος (American Society for Quality, 2020), όπως συζητήθηκε στην Ενότητα 3.7. Η παραδοχή αυτή αιτιολογεί την έμφαση που δίνεται στη λεπτομερή περιγραφή της γραμμής παραγωγής στην Ενότητα 5.2, πριν από την ίδια την ανάλυση κινδύνου.

Η δεύτερη παραδοχή είναι ότι ο ανθρώπινος παράγοντας πρέπει να αντιμετωπίζεται ως αυτοτελής, ποσοτικά αξιολογήσιμος τρόπος αστοχίας και όχι ως γενική, ποιοτική παρατήρηση (Agalloco & Akers, 2021· Whyte, 2010), όπως αναλύθηκε στις Ενότητες 2.6 και 3.8. Η παραδοχή αυτή αιτιολογεί τη ρητή συμπερίληψη της «μη ορθής άσηπτης συμπεριφοράς χειριστή» ως ξεχωριστού τρόπου αστοχίας στο φύλλο εργασίας του Πίνακα 5.7, αντί για μια γενική αναφορά στον ανθρώπινο παράγοντα ως υποβόσκουσα αιτία άλλων τρόπων αστοχίας.

Η τρίτη παραδοχή είναι ότι μια ολοκληρωμένη ανάλυση κινδύνου οφείλει να καλύπτει όχι μόνο τα προφανή, κύρια στάδια μιας παραγωγικής διεργασίας αλλά και τα υποστηρικτικά της συστήματα, δεδομένου ότι σοβαρά περιστατικά επιμόλυνσης προκύπτουν συχνά από συνδυασμό αδυναμιών σε πολλαπλά συστήματα, όπως συζητήθηκε στην Ενότητα 2.7. Η παραδοχή αυτή αιτιολογεί την επέκταση της ανάλυσης FMEA ώστε να συμπεριλάβει τους τρόπους αστοχίας που σχετίζονται με τον χρόνο παραμονής διαλύματος και τη βαθμονόμηση οργάνων (Ενότητα 5.2.5), οι οποίοι δεν θα προέκυπταν από μια επιφανειακή εξέταση μόνο των «προφανών» κρίσιμων σταδίων της γραμμής.

3.4 Περιορισμοί της Υπάρχουσας Βιβλιογραφίας

Πέρα από τα συγκεκριμένα ερευνητικά κενά που αναλύθηκαν στην Ενότητα 3.12, αξίζει να σημειωθούν και ορισμένοι ευρύτεροι περιορισμοί που χαρακτηρίζουν την υπάρχουσα βιβλιογραφία στο πεδίο της διαχείρισης κινδύνου στη φαρμακοβιομηχανία. Πρώτον, σημαντικό μέρος της διαθέσιμης βιβλιογραφίας προέρχεται από τεχνικές αναφορές βιομηχανικών οργανισμών (PDA, ISPE) και όχι από αξιολογημένη από ομοτίμους (peer-

reviewed) ακαδημαϊκή έρευνα, γεγονός που, αν και δεν μειώνει την πρακτική αξία των πηγών αυτών, περιορίζει τη διαθεσιμότητα αυστηρά ελεγμένων εμπειρικών δεδομένων.

Δεύτερον, λόγω της εμπορικά ευαίσθητης φύσης των δεδομένων παραγωγής, οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες περίπτωσης παρουσιάζουν είτε ανωνυμοποιημένα είτε γενικευμένα δεδομένα, γεγονός που περιορίζει τη δυνατότητα άμεσης σύγκρισης μεταξύ διαφορετικών δημοσιευμένων εφαρμογών FMEA. Τρίτον, η ταχύτητα εξέλιξης του κανονιστικού πλαισίου —με χαρακτηριστικό παράδειγμα την πρόσφατη αναθεώρηση του Annex 1 το 2022— σημαίνει ότι μέρος της παλαιότερης βιβλιογραφίας, αν και θεωρητικά έγκυρο ως προς τις βασικές αρχές της μεθόδου FMEA, ενδέχεται να μην αντικατοπτρίζει πλήρως τις πλέον πρόσφατες κανονιστικές απαιτήσεις, γεγονός που η παρούσα εργασία επιχείρησε να αντισταθμίσει δίνοντας προτεραιότητα σε πρόσφατες πηγές, όπως αναφέρθηκε στην Ενότητα 3.2.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

3.5 Εξέλιξη της Βιβλιογραφίας για τη Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας

Η έννοια της διαχείρισης κινδύνου εφαρμόζεται εδώ και δεκαετίες σε βιομηχανικούς κλάδους υψηλής επικινδυνότητας, όπως η αεροναυπηγική, η πυρηνική βιομηχανία και η αυτοκινητοβιομηχανία. Η συστηματική εφαρμογή της στη φαρμακοβιομηχανία, ωστόσο, άρχισε ουσιαστικά μετά τη δημοσίευση της κατευθυντήριας οδηγίας ICH Q9 το 2005 και της αναθεωρημένης έκδοσης ICH Q9(R1) το 2023 (ICH, 2023).

Σύμφωνα με τους Rathore και Winkle (2009), η εισαγωγή του QRM σηματοδότησε τη μετάβαση από ένα σύστημα ποιότητας βασισμένο κυρίως στην τεκμηρίωση και στους ελέγχους συμμόρφωσης προς ένα σύστημα βασισμένο στην επιστημονική κατανόηση των διεργασιών. Οι Yu et al. (2014) υποστηρίζουν ότι η ενσωμάτωση του QRM επέτρεψε καλύτερη αξιοποίηση πόρων, αποτελεσματικότερη διαχείριση αποκλίσεων, μείωση λειτουργικών κινδύνων και ενίσχυση της αξιοπιστίας των συστημάτων ποιότητας. Παράλληλα, η βιβλιογραφία αναφέρει ότι η υιοθέτηση προσεγγίσεων βασισμένων στον κίνδυνο συνέβαλε σημαντικά στη μείωση των ανακλήσεων προϊόντων και στη βελτίωση της συμμόρφωσης με τις κανονιστικές απαιτήσεις (FDA, 2011).

Μια σημαντική παρατήρηση που προκύπτει από τη μελέτη της πρώιμης βιβλιογραφίας QRM είναι ότι η αρχική υιοθέτηση της μεθοδολογίας από τη φαρμακοβιομηχανία αντιμετώπισε σημαντικές προκλήσεις, κυρίως λόγω της έλλειψης εξοικείωσης του προσωπικού ποιότητας με ποσοτικές μεθόδους αξιολόγησης κινδύνου που ήταν, μέχρι τότε, περισσότερο διαδεδομένες σε μηχανολογικούς και όχι σε ρυθμιστικούς κλάδους. Η πρόκληση αυτή σταδιακά ξεπεράστηκε μέσω της ανάπτυξης εξειδικευμένων προγραμμάτων εκπαίδευσης και της δημοσίευσης πρακτικών οδηγιών εφαρμογής από οργανισμούς όπως η PDA και το ISPE.

3.6 Εργαλεία Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας στη Φαρμακοβιομηχανία

Το ICH Q9(R1) αναγνωρίζει πληθώρα εργαλείων αξιολόγησης κινδύνου, τα οποία μπορούν να εφαρμοστούν ανάλογα με τη φύση και την πολυπλοκότητα του προβλήματος (ICH, 2023).

Η FMEA αποτελεί τη δημοφιλέστερη μέθοδο, καθώς βασίζεται στην αναγνώριση πιθανών τρόπων αστοχίας, των αιτιών και των επιπτώσεών τους, με ποσοτικοποίηση μέσω του RPN. Οι Stamatis (2019) και McDermott et al. (2020) θεωρούν ότι είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για διεργασίες υψηλής πολυπλοκότητας, όπως η άσηπτη παραγωγή.

Η μέθοδος HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) χρησιμοποιείται ευρέως στη βιομηχανία τροφίμων αλλά εφαρμόζεται και σε φαρμακευτικές διεργασίες, ιδιαίτερα για την αναγνώριση κρίσιμων σημείων ελέγχου (WHO, 2020). Σε αντίθεση με την FMEA, η οποία αξιολογεί συστηματικά κάθε πιθανό τρόπο αστοχίας μιας διεργασίας, η HACCP επικεντρώνεται στον εντοπισμό ενός περιορισμένου αριθμού «κρίσιμων σημείων ελέγχου» (critical control points) στα οποία η απουσία ελέγχου θα οδηγούσε σε απαράδεκτο κίνδυνο, γεγονός που την καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμη για διεργασίες με σαφώς καθορισμένη γραμμική ροή, αλλά λιγότερο κατάλληλη για την ολιστική αξιολόγηση πολύπλοκων συστημάτων με πολλαπλές αλληλεπιδράσεις μεταβλητές, όπως μια πλήρης γραμμή άσηπτης πλήρωσης.

Η Ανάλυση Δέντρου Σφαλμάτων (FTA) χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση σύνθετων συμβάντων και την αναγνώριση συνδυαστικών αιτιών αστοχίας, παρουσιάζοντας ιδιαίτερη αξία σε περιπτώσεις όπου οι αστοχίες οφείλονται σε πολλαπλές αλληλεπιδράσεις συστημάτων (Bednar & Laux, 2018). Η μέθοδος αυτή ακολουθεί αντίστροφη λογική σε σχέση με την FMEA: ενώ η FMEA ξεκινά από τους πιθανούς τρόπους αστοχίας και εξετάζει τις επιπτώσεις τους (προσέγγιση «από τα κάτω προς τα πάνω»), η FTA ξεκινά από ένα ανεπιθύμητο τελικό συμβάν —όπως η απόρριψη μιας ολόκληρης παρτίδας λόγω απώλειας στειρότητας— και αναλύει αναδρομικά τους συνδυασμούς αιτιών που θα μπορούσαν να το προκαλέσουν (προσέγγιση «από τα πάνω προς τα κάτω»). Οι δύο μέθοδοι θεωρούνται συχνά συμπληρωματικές παρά ανταγωνιστικές.

Λιγότερο διαδεδομένες αλλά αναδυόμενες μέθοδοι περιλαμβάνουν την Ιεράρχηση και Διήθηση Κινδύνου (Risk Ranking and Filtering), η οποία χρησιμοποιείται όταν πρέπει να συγκριθεί μεγάλος αριθμός ανομοιογενών κινδύνων μεταξύ τους, καθώς και στατιστικές μεθόδους όπως η Ανάλυση Δέντρου Γεγονότων (Event Tree Analysis), οι οποίες, αν και λιγότερο συχνές στη φαρμακευτική πρακτική σε σχέση με τη βιομηχανία χημικών διεργασιών, αρχίζουν να εμφανίζονται σε πιο σύνθετες αναλύσεις κινδύνου πολλαπλών σταδίων.

3.7 Βιβλιογραφία για την Εφαρμογή της FMEA στη Φαρμακοβιομηχανία

Η FMEA θεωρείται το πλέον διαδεδομένο εργαλείο QRM στη φαρμακοβιομηχανία. Οι McDermott et al. (2020) αναφέρουν ότι η μέθοδος επιτρέπει την ποσοτική ιεράρχηση κινδύνων και την αποτελεσματική κατανομή πόρων σε κρίσιμες περιοχές. Ο Stamatis (2019) επισημαίνει ότι η FMEA παρουσιάζει ιδιαίτερα πλεονεκτήματα, καθώς είναι εύκολα κατανοητή, ενσωματώνει διεπιστημονική γνώση, υποστηρίζει την ανάπτυξη CAPA και επιτρέπει την επαναξιολόγηση κινδύνων μετά την εφαρμογή διορθωτικών μέτρων.

Στη φαρμακοβιομηχανία, η μέθοδος χρησιμοποιείται κυρίως στην επικύρωση διεργασιών, την επικύρωση καθαρισμού, την πιστοποίηση εξοπλισμού, την περιβαλλοντική παρακολούθηση και τη στείρα παραγωγή, ενώ η αποτελεσματικότητά της εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εμπειρία της ομάδας αξιολόγησης και την ποιότητα των διαθέσιμων δεδομένων (ICH, 2023). Η American Society for Quality (2020) επισημαίνει ότι η ποιότητα μιας ανάλυσης FMEA είναι, σε μεγάλο βαθμό, συνάρτηση της ποιότητας της αρχικής χαρτογράφησης της διεργασίας: μια ελλιπής ή ανακριβής περιγραφή του υπό εξέταση συστήματος οδηγεί αναπόφευκτα σε ελλιπή αναγνώριση των πιθανών τρόπων αστοχίας, ανεξάρτητα από το πόσο προσεκτικά εφαρμόζεται η υπόλοιπη μεθοδολογία —παρατήρηση που ενισχύει περαιτέρω τη σημασία της αναλυτικής περιγραφής του συστήματος που προηγείται της ανάλυσης FMEA στο Κεφάλαιο 5 της παρούσας εργασίας.

Μια επαναλαμβανόμενη κριτική στη βιβλιογραφία αφορά τον υποκειμενικό χαρακτήρα της βαθμολόγησης Severity–Occurrence–Detection, η οποία εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από την εμπειρία και την κρίση των μελών της ομάδας αξιολόγησης. Οι McDermott et al. (2020) προτείνουν τη χρήση σαφώς καθορισμένων, τεκμηριωμένων κλιμάκων αξιολόγησης —όπως αυτές που υιοθετούνται στην παρούσα εργασία στην Ενότητα 4.7— και τη συμμετοχή διεπιστημονικών ομάδων προκειμένου να περιοριστεί η επίδραση ατομικών προκαταλήψεων στο τελικό αποτέλεσμα.

3.8 Εφαρμογή FMEA σε Στείρα Φαρμακευτικά Προϊόντα

Η παραγωγή στείρων προϊόντων αποτελεί ένα από τα πεδία όπου η εφαρμογή της FMEA παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ανάπτυξη. Οι Agalloco και Akers (2021) υποστηρίζουν ότι η πολυπλοκότητα των άσηπτων διεργασιών δημιουργεί μεγάλο αριθμό πιθανών πηγών κινδύνου, γεγονός που καθιστά απαραίτητη τη συστηματική αξιολόγηση μέσω εργαλείων QRM.

Σύμφωνα με τον Whyte (2010), οι σημαντικότερες κατηγορίες κινδύνων στις γραμμές πλήρωσης στείρων προϊόντων περιλαμβάνουν τις ανθρώπινες παρεμβάσεις, τις αστοχίες συστημάτων HVAC, την απώλεια μονόδρομης ροής αέρα, τα προβλήματα φίλτρων αποστείρωσης, την ελλιπή απολύμανση και τις αστοχίες εξοπλισμού πλήρωσης. Μελέτες των Sandle (2021) και της PDA (2022) δείχνουν ότι η χρήση της FMEA συμβάλλει σημαντικά στη μείωση της πιθανότητας μικροβιακής επιμόλυνσης, ιδίως όταν συνδυάζεται με συστηματική παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των προτεινόμενων μέτρων στον χρόνο, και όχι απλώς με μία εφάπαξ αξιολόγηση.

Αξίζει να σημειωθεί ότι μεγάλο μέρος της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας για την εφαρμογή FMEA σε στείρα προϊόντα εστιάζει σε μεμονωμένα στάδια της διεργασίας —συνηθέστερα στη διήθηση αποστείρωσης ή στις δοκιμές προσομοίωσης πλήρωσης— και λιγότερο συχνά σε ολοκληρωμένες αναλύσεις που καλύπτουν το σύνολο μιας γραμμής παραγωγής, από την παρασκευή του διαλύματος έως την τελική συσκευασία. Η παρατήρηση αυτή σχετίζεται άμεσα με το ερευνητικό κενό που εντοπίζεται στην Ενότητα 3.12.

3.9 Βιβλιογραφία για τη Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων

Η δημοσίευση του νέου Annex 1 το 2022 προκάλεσε σημαντική αύξηση του ερευνητικού ενδιαφέροντος γύρω από τη Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων (CCS), η οποία ορίζεται ως «ένα ολοκληρωμένο σύστημα πρόληψης και ελέγχου κινδύνων επιμόλυνσης που βασίζεται στη διαχείριση κινδύνου» (EMA, 2022). Οι Sandle (2023) και η PDA (2020) υποστηρίζουν ότι η CCS αποτελεί την πρακτική εφαρμογή των αρχών του QRM στο περιβάλλον παραγωγής στείρων προϊόντων, με σημαντικότερα στοιχεία της την περιβαλλοντική παρακολούθηση, τις

δοκιμές προσομοίωσης πλήρωσης (media fills), την πιστοποίηση προσωπικού, τις διαδικασίες καθαρισμού και απολύμανσης, τον έλεγχο των συστημάτων HVAC και την παρακολούθηση της διεργασίας.

Πολλοί συγγραφείς θεωρούν την εφαρμογή της FMEA βασικό εργαλείο ανάπτυξης της CCS (Stamatis, 2019· PDA, 2020). Μια ενδιαφέρουσα τάση που αναδεικνύεται στην πρόσφατη βιβλιογραφία είναι η προσπάθεια ενοποίησης πολλαπλών επιμέρους αναλύσεων κινδύνου — που παραδοσιακά εκπονούνταν ξεχωριστά για κάθε σύστημα ή διεργασία— σε μία ενιαία, «ομπρέλα» ανάλυση κινδύνου (umbrella risk assessment) σε επίπεδο ολόκληρης εγκατάστασης, η οποία τροφοδοτεί απευθείας το έγγραφο CCS. Η προσέγγιση αυτή, αν και απαιτητική σε πόρους, θεωρείται ότι παρέχει πληρέστερη εικόνα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ διαφορετικών πηγών κινδύνου σε σχέση με αποσπασματικές αναλύσεις.

3.10 Βιβλιογραφία για την Περιβαλλοντική Παρακολούθηση και την Αξιολόγηση Κινδύνου

Η περιβαλλοντική παρακολούθηση αποτελεί σημαντική πηγή δεδομένων για τις αναλύσεις κινδύνου. Οι Whyte (2010) και Sandle (2015) υποστηρίζουν ότι τα δεδομένα αυτά επιτρέπουν την αναγνώριση τάσεων, την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των συστημάτων HVAC και τον εντοπισμό πηγών επιμόλυνσης. Η Αμερικανική Φαρμακοποιία επισημαίνει ότι η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων δεν πρέπει να περιορίζεται σε μεμονωμένες υπερβάσεις, αλλά να βασίζεται στη στατιστική ανάλυση τάσεων (USP, 2023).

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα αποτελέσματα της περιβαλλοντικής παρακολούθησης χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο ως είσοδοι σε δυναμικά μοντέλα FMEA και σε προγνωστική αξιολόγηση κινδύνου (ISPE, 2023). Η τάση αυτή αντικατοπτρίζει μια ευρύτερη μετατόπιση από τη «στατική» FMEA, η οποία διεξάγεται σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή και επικαιροποιείται περιοδικά, προς πιο «δυναμικές» προσεγγίσεις, όπου οι τιμές Occurrence και Detection αναπροσαρμόζονται σχεδόν σε πραγματικό χρόνο με βάση εισερχόμενα δεδομένα παρακολούθησης, μια εξέλιξη που συζητείται περαιτέρω στην Ενότητα 6.9 σε σχέση με το Pharma 4.0.

3.11 Βιβλιογραφία για τον Ανθρώπινο Παράγοντα και την Άσηπτη Συμπεριφορά

Ένα από τα σημαντικότερα ευρήματα της βιβλιογραφίας είναι ότι ο ανθρώπινος παράγοντας παραμένει η σημαντικότερη πηγή κινδύνου στις άσηπτες διεργασίες. Οι Agalloco και Akers (2021) εκτιμούν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό μικροβιακών συμβάντων συνδέεται με ανθρώπινες παρεμβάσεις. Οι Whyte (2010) και Sandle (2023) υποστηρίζουν ότι η συμμόρφωση με τις διαδικασίες ένδυσης (gowning), τις άσηπτες τεχνικές και τις πρακτικές παρέμβασης επηρεάζει άμεσα την πιθανότητα επιμόλυνσης.

Το νέο Annex 1 αποδίδει ιδιαίτερη σημασία στην εκπαίδευση του προσωπικού, στις συμπεριφορικές αξιολογήσεις και στην περιοδική επαναπιστοποίηση των χειριστών (EMA, 2022). Η βιβλιογραφία σχετικά με τον ανθρώπινο παράγοντα στην άσηπτη παραγωγή, αν και εκτενής ως προς την περιγραφή του προβλήματος, παραμένει σχετικά περιορισμένη ως προς την ποσοτική συσχέτισή του με συγκεκριμένα, μετρήσιμα αποτελέσματα αξιολόγησης κινδύνου, όπως αυτά που παράγει η FMEA· η παρούσα εργασία επιχειρεί να συμβάλει και σε αυτό το σημείο, μέσω της ποσοτικής αποτύπωσης του ανθρώπινου παράγοντα ως ξεχωριστού τρόπου αστοχίας στο ενιαίο φύλλο εργασίας FMEA της Ενότητας 5.6.

3.12 Κενά της Βιβλιογραφίας – Ερευνητικά Κενά

Παρά τον μεγάλο αριθμό δημοσιεύσεων σχετικά με τη Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας, η βιβλιογραφία παρουσιάζει ορισμένα σημαντικά κενά, τα οποία συνοψίζονται παρακάτω.

Πρώτον, οι περισσότερες μελέτες εξετάζουν μεμονωμένες διεργασίες —όπως η διήθηση αποστείρωσης ή οι δοκιμές προσομοίωσης πλήρωσης— και όχι ολόκληρες γραμμές παραγωγής, με αποτέλεσμα να παραβλέπονται οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαδοχικών σταδίων της διεργασίας.

Δεύτερον, περιορισμένος αριθμός δημοσιεύσεων συνδυάζει την FMEA με την CCS και την περιβαλλοντική παρακολούθηση σε ένα ενιαίο, συνεκτικό πλαίσιο ανάλυσης, παρότι οι τρεις

αυτές έννοιες είναι, όπως αναδείχθηκε στο Κεφάλαιο 2, στενά αλληλένδετες τόσο θεωρητικά όσο και κανονιστικά.

Τρίτον, η πλειονότητα των διαθέσιμων μελετών βασίζεται σε θεωρητικά μοντέλα και όχι σε ολοκληρωμένες εφαρμογές με πλήρη περιγραφή πραγματικών ή αντιπροσωπευτικών γραμμών πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών, συμπεριλαμβανομένης της διάταξης του εξοπλισμού και των καθαρών χώρων· συχνά, τα δημοσιευμένα παραδείγματα FMEA παρουσιάζουν απευθείας τα αποτελέσματα της ανάλυσης, χωρίς επαρκή τεκμηρίωση του συστήματος στο οποίο αυτή εφαρμόστηκε, καθιστώντας δύσκολη την αξιολόγηση της πληρότητας της ανάλυσης από τον αναγνώστη.

Τέταρτον, παρότι ο ανθρώπινος παράγοντας αναγνωρίζεται ευρέως ως η σημαντικότερη πηγή κινδύνου, σχετικά λίγες μελέτες τον ενσωματώνουν ρητά ως ξεχωριστό, ποσοτικά αξιολογημένο τρόπο αστοχίας σε ένα ολοκληρωμένο φύλλο εργασίας FMEA, προτιμώντας συχνά να τον συζητούν περισσότερο περιγραφικά.

Τα κενά αυτά επιχειρεί να καλύψει η παρούσα εργασία μέσω της ανάπτυξης μιας πλήρως τεκμηριωμένης, ενιαίας εφαρμογής FMEA σε τυπική γραμμή πλήρωσης, με αναλυτική περιγραφή του συστήματος που εξετάζεται, ρητή ενσωμάτωση του ανθρώπινου παράγοντα ως τρόπου αστοχίας, και άμεση σύνδεση των ευρημάτων με τη CCS και την περιβαλλοντική παρακολούθηση.

3.13 Συμπεράσματα Βιβλιογραφικής Ανασκόπησης

Η διεθνής βιβλιογραφία καταδεικνύει ότι η διαχείριση κινδύνου αποτελεί πλέον αναπόσπαστο στοιχείο της φαρμακευτικής ποιότητας. Η FMEA αναγνωρίζεται ως το πλέον διαδεδομένο εργαλείο αξιολόγησης κινδύνων, ιδιαίτερα σε διεργασίες παραγωγής στείρων προϊόντων, ενώ η εφαρμογή της CCS, της περιβαλλοντικής παρακολούθησης και ενός ισχυρού συστήματος ποιότητας ενισχύει σημαντικά την αποτελεσματικότητα των συστημάτων ποιότητας.

Η ανασκόπηση ανέδειξε επίσης ότι εξακολουθεί να υπάρχει ανάγκη για ολοκληρωμένες μελέτες που να εξετάζουν συστηματικά την εφαρμογή της FMEA σε γραμμές πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών στο πλαίσιο των σύγχρονων απαιτήσεων του Annex 1 και του

QRM, με σαφή σύνδεση μεταξύ της περιγραφής του συστήματος και της ανάλυσης κινδύνου, και με ρητή ενσωμάτωση του ανθρώπινου παράγοντα. Η ανάγκη αυτή αποτελεί τη βάση της μεθοδολογικής προσέγγισης που παρουσιάζεται στο επόμενο κεφάλαιο.

4.1 Εισαγωγή

Η παρούσα διπλωματική εργασία εξετάζει την εφαρμογή της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας σε γραμμή πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών μέσω της μεθόδου FMEA. Η επιλογή της συγκεκριμένης μεθοδολογίας βασίζεται στις κατευθυντήριες οδηγίες του ICH Q9(R1), σύμφωνα με τις οποίες η αξιολόγηση κινδύνου αποτελεί βασικό εργαλείο για την αναγνώριση, αξιολόγηση και έλεγχο κινδύνων που ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων (ICH, 2023).

Η μελέτη ακολουθεί ποιοτική και ημιποσοτική ερευνητική προσέγγιση. Η ποιοτική διάσταση αφορά την αναγνώριση πιθανών τρόπων αστοχίας (failure modes), ενώ η ημιποσοτική προσέγγιση βασίζεται στον υπολογισμό του Δείκτη Προτεραιότητας Κινδύνου (RPN), το οποίο επιτρέπει τη συγκριτική αξιολόγηση και ιεράρχηση των κινδύνων. Ο συνδυασμός των δύο αυτών διαστάσεων επιτρέπει τόσο τη βαθιά, περιγραφική κατανόηση κάθε επιμέρους κινδύνου όσο και την αντικειμενικοποιημένη σύγκριση μεταξύ διαφορετικών κινδύνων, ώστε οι διαθέσιμοι πόροι να κατευθύνονται εκεί όπου έχουν τη μεγαλύτερη δυνατή επίδραση στην προστασία του ασθενούς.

Η μεθοδολογία αναπτύχθηκε σύμφωνα με τις απαιτήσεις του ICH Q9(R1), του ICH Q10, του Annex 1 της Ευρωπαϊκής Ένωσης, της κατευθυντήριας οδηγίας του FDA για άσηπτη παραγωγή, τεχνικών αναφορών της PDA και του προτύπου ASTM E2500, ώστε να διασφαλίζεται η συμβατότητα της ερευνητικής διαδικασίας με τις σύγχρονες απαιτήσεις της φαρμακευτικής βιομηχανίας.

4.2 Ερευνητικός Σχεδιασμός

Η παρούσα εργασία ακολουθεί τη μεθοδολογία της μελέτης περίπτωσης (Case Study Methodology). Σύμφωνα με τον Yin (2018), η μελέτη περίπτωσης αποτελεί κατάλληλη ερευνητική προσέγγιση όταν ο ερευνητής επιδιώκει να εξετάσει σε βάθος ένα σύνθετο φαινόμενο μέσα στο πραγματικό του περιβάλλον, ιδίως όταν τα όρια μεταξύ του φαινομένου και του πλαισίου του δεν είναι απόλυτα σαφή —συνθήκη που ισχύει πλήρως στην περίπτωση μιας γραμμής παραγωγής, όπου ο κίνδυνος δεν μπορεί να μελετηθεί αποκομμένος από τον συγκεκριμένο εξοπλισμό, τη διάταξη των καθαρών χώρων και τις οργανωσιακές πρακτικές που τον περιβάλλουν.

Στην παρούσα εργασία, η υπό εξέταση περίπτωση είναι μια τυπική γραμμή πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών που λειτουργεί σε περιβάλλον άσηπτης παραγωγής σύμφωνα με τις απαιτήσεις των GMP. Η επιλογή μιας αντιπροσωπευτικής, τυπικής γραμμής αντί για δεδομένα συγκεκριμένης εμπορικής εγκατάστασης αιτιολογείται τόσο από πρακτικούς λόγους —απουσία πρόσβασης σε εμπιστευτικά βιομηχανικά δεδομένα σε επίπεδο μεταπτυχιακής εργασίας— όσο και από μεθοδολογικούς λόγους, καθώς μια αντιπροσωπευτική γραμμή επιτρέπει τη γενίκευση των ευρημάτων σε ευρύτερο φάσμα εγκαταστάσεων που μοιράζονται παρόμοια βασικά χαρακτηριστικά σχεδιασμού.

Η επιλογή της μελέτης περίπτωσης κρίθηκε κατάλληλη διότι επιτρέπει λεπτομερή ανάλυση της διεργασίας, διευκολύνει την εφαρμογή εργαλείων QRM, υποστηρίζει την ανάπτυξη πρακτικών προτάσεων βελτίωσης και συνδέει τη θεωρία με τη βιομηχανική πρακτική. Για τον σκοπό αυτό, η λεπτομερής περιγραφή της γραμμής παραγωγής —συμπεριλαμβανομένου του εξοπλισμού, της διάταξης των καθαρών χώρων και της ροής υλικών και προσωπικού— αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση πριν από την εφαρμογή της ανάλυσης κινδύνου, όπως παρουσιάζεται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 5.

4.3 Αντικείμενο της Μελέτης

Το αντικείμενο της μελέτης είναι η αξιολόγηση επικινδυνότητας μιας γραμμής πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών, η οποία περιλαμβάνει τα στάδια της παρασκευής διαλύματος,

της διήθησης αποστείρωσης, της μεταφοράς του προϊόντος προς τη γραμμή πλήρωσης, της άσηπτης πλήρωσης των αμπουλών, της σφράγισης των περιεκτών, του οπτικού ελέγχου και της τελικής συσκευασίας.

Η ανάλυση επικεντρώνεται κυρίως στα στάδια της διήθησης αποστείρωσης, της άσηπτης πλήρωσης και της σφράγισης των αμπουλών, καθώς αυτά παρουσιάζουν τον υψηλότερο κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (Agalloco & Akers, 2021). Παράλληλα, εξετάζεται ρητά και η επάρκεια της περιβαλλοντικής παρακολούθησης της κρίσιμης ζώνης, δεδομένου του ρόλου της ως μηχανισμού έγκαιρης ανίχνευσης αποκλίσεων, καθώς και ο ρόλος του ανθρώπινου παράγοντα σε όλα τα στάδια όπου απαιτείται ανθρώπινη παρέμβαση. Τα στάδια της παρασκευής διαλύματος, της μεταφοράς προϊόντος, του οπτικού ελέγχου και της τελικής συσκευασίας εξετάζονται επίσης, αν και σε μικρότερο βάθος, καθώς η βιβλιογραφία τα κατατάσσει, κατά κανόνα, σε χαμηλότερο επίπεδο κινδύνου μικροβιακής επιμόλυνσης.

4.4 Επιλογή της Μεθόδου FMEA

Η FMEA επιλέχθηκε ως κύρια μέθοδος αξιολόγησης κινδύνου λόγω της εκτεταμένης χρήσης της στη φαρμακοβιομηχανία. Σύμφωνα με το ICH Q9(R1), η μέθοδος είναι κατάλληλη για την αναγνώριση πιθανών αστοχιών, την αξιολόγηση πιθανών επιπτώσεων, την ιεράρχηση κινδύνων και την υποστήριξη λήψης αποφάσεων. Οι Stamatis (2019) και McDermott et al. (2020) επισημαίνουν ότι η μέθοδος είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε περιβάλλοντα υψηλής πολυπλοκότητας, όπως οι διεργασίες άσηπτης παραγωγής, ενώ τα κύρια πλεονεκτήματά της είναι η συστηματική προσέγγιση, η δυνατότητα ποσοτικοποίησης, η ευκολία εφαρμογής, η άμεση σύνδεση με το σύστημα CAPA και η συμβατότητα με τις απαιτήσεις GMP.

Η επιλογή της FMEA έναντι εναλλακτικών μεθόδων, όπως η HACCP ή η FTA που παρουσιάστηκαν στην Ενότητα 3.6, στηρίχθηκε σε τρία βασικά κριτήρια. Πρώτον, η φύση του υπό εξέταση συστήματος —μία γραμμική διεργασία με σαφώς καθορισμένα διαδοχικά στάδια— ταιριάζει καλύτερα με τη λογική «από τα κάτω προς τα πάνω» της FMEA παρά με την «από τα πάνω προς τα κάτω» λογική της FTA, η οποία είναι καταλληλότερη για τη διερεύνηση ενός συγκεκριμένου, ήδη καθορισμένου ανεπιθύμητου συμβάντος. Δεύτερον, η

ανάγκη ποσοτικής ιεράρχησης πολλαπλών, ετερογενών κινδύνων —από μηχανολογικές αστοχίες έως ανθρώπινο σφάλμα— εξυπηρετείται καλύτερα από το ενιαίο αριθμητικό σύστημα βαθμολόγησης της FMEA παρά από τη διχοτομική λογική «κρίσιμο σημείο ελέγχου / όχι» της HACCP. Τρίτον, η ευρεία αποδοχή και τυποποίηση της FMEA στον κλάδο διευκολύνει τη συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων με άλλες δημοσιευμένες μελέτες και διευκολύνει την επικοινωνία των ευρημάτων σε ένα ευρύ ακροατήριο εξοικειωμένο με τη μεθοδολογία.

4.5 Δημιουργία Ομάδας Αξιολόγησης Κινδύνου

Η αξιολόγηση κινδύνου πραγματοποιείται από διεπιστημονική ομάδα, της οποίας η σύνθεση παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.1.

Πίνακας 4.1: Σύνθεση Διεπιστημονικής Ομάδας Αξιολόγησης Κινδύνου (FMEA)

Θέση	Ρόλος στην Ομάδα
Υπεύθυνος Διασφάλισης Ποιότητας (Quality Assurance Manager)	Συντονισμός της ομάδας
Επόπτης Παραγωγής (Production Supervisor)	Γνώση της παραγωγικής διεργασίας
Μηχανικός Επικύρωσης (Validation Engineer)	Τεχνική αξιολόγηση
Ειδικός Μικροβιολόγος (Microbiology Specialist)	Αξιολόγηση μικροβιολογικού κινδύνου
Μηχανικός Συντήρησης (Maintenance Engineer)	Αξιολόγηση εξοπλισμού
Ειδικός Κανονιστικών Θεμάτων (Regulatory Affairs Specialist)	Κανονιστική συμμόρφωση

Η διεπιστημονική προσέγγιση θεωρείται απαραίτητη σύμφωνα με το ICH Q9(R1), καθώς μειώνει την υποκειμενικότητα της αξιολόγησης και εξασφαλίζει ότι κάθε πιθανός τρόπος αστοχίας εξετάζεται από την οπτική διαφορετικών ειδικοτήτων. Ο ρόλος κάθε μέλους δεν περιορίζεται στην απλή παροχή πληροφοριών· ο Επόπτης Παραγωγής, για παράδειγμα,

συμβάλλει στην ρεαλιστική εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης (Occurrence) με βάση την πραγματική, καθημερινή εμπειρία λειτουργίας της γραμμής, ενώ ο Ειδικός Μικροβιολόγος συμβάλλει καθοριστικά στην αξιολόγηση της σοβαρότητας (Severity) των μικροβιολογικών επιπτώσεων κάθε τρόπου αστοχίας.

4.6 Ανάπτυξη Φύλλου Εργασίας FMEA

Η ανάπτυξη της FMEA πραγματοποιήθηκε σε επτά διαδοχικά βήματα, σύμφωνα με τις αρχές που προτείνονται από τους McDermott et al. (2020).

Το πρώτο βήμα αφορά τη χαρτογράφηση της διεργασίας, δηλαδή την αναλυτική καταγραφή όλων των σταδίων, του εξοπλισμού και των ζωνών καθαρότητας εντός των οποίων εκτελείται κάθε δραστηριότητα, όπως παρουσιάζεται στην Ενότητα 5.2. Το δεύτερο βήμα αφορά την αναγνώριση των πιθανών τρόπων αστοχίας για κάθε στάδιο, μέσω δομημένης συζήτησης της ομάδας αξιολόγησης, συχνά με τη βοήθεια τεχνικών καταιγισμού ιδεών (brainstorming) και επισκόπησης ιστορικών αποκλίσεων. Το τρίτο βήμα αφορά τον προσδιορισμό των πιθανών επιπτώσεων κάθε τρόπου αστοχίας στον ασθενή και στο προϊόν, ενώ το τέταρτο βήμα αφορά τον προσδιορισμό των πιθανών αιτιών, δηλαδή των βαθύτερων μηχανισμών που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην εμφάνιση του τρόπου αστοχίας.

Το πέμπτο βήμα αφορά την καταγραφή των υφιστάμενων μέτρων ελέγχου, δηλαδή των διαδικασιών, εξοπλισμού ή συστημάτων παρακολούθησης που ήδη λειτουργούν ως φραγμός έναντι του συγκεκριμένου κινδύνου. Το έκτο βήμα αφορά τον υπολογισμό του επιπέδου κινδύνου μέσω της βαθμολόγησης Severity–Occurrence–Detection και του δείκτη RPN. Το έβδομο και τελευταίο βήμα αφορά τον καθορισμό διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών για τους τρόπους αστοχίας με υψηλό ή κρίσιμο RPN, καθώς και τον προσδιορισμό της αναμενόμενης επίδρασής τους στο υπολειπόμενο επίπεδο κινδύνου. Τα αποτελέσματα κάθε βήματος συγκεντρώνονται σε ένα ενιαίο φύλλο εργασίας (FMEA worksheet), το οποίο παρουσιάζεται συγκεντρωτικά στην Ενότητα 5.6.

4.7 Κριτήρια Αξιολόγησης Κινδύνου

Η αξιολόγηση κάθε τρόπου αστοχίας βασίζεται σε τρεις παραμέτρους (Stamatis, 2019).

Η Σοβαρότητα (Severity – S) αξιολογεί τη σοβαρότητα των συνεπειών σε κλίμακα από 1 (αμελητέα επίπτωση) έως 10 (καταστροφική επίπτωση για τον ασθενή). Κατά τη βαθμολόγηση της Σοβαρότητας, η ομάδα αξιολόγησης λαμβάνει υπόψη τη χειρότερη ρεαλιστικά αναμενόμενη επίπτωση του τρόπου αστοχίας, ανεξάρτητα από την πιθανότητα εμφάνισής της, αρχή που αντικατοπτρίζει τη λογική προφύλαξης (precautionary principle) που διέπει τη φαρμακευτική κανονιστική πρακτική.

Η Πιθανότητα Εμφάνισης (Occurrence – O) αξιολογεί την πιθανότητα εμφάνισης της αστοχίας σε κλίμακα από 1 (εξαιρετικά σπάνια) έως 10 (πολύ συχνή). Η εκτίμηση αυτή στηρίζεται, όπου είναι διαθέσιμα, σε ιστορικά δεδομένα αποκλίσεων και ευρημάτων επιθεωρήσεων της συγκεκριμένης ή αντίστοιχων γραμμών παραγωγής, και, όπου τέτοια δεδομένα δεν είναι διαθέσιμα, στην τεκμηριωμένη κρίση της διεπιστημονικής ομάδας.

Η Ανιχνευσιμότητα (Detection – D) αξιολογεί την πιθανότητα έγκαιρης ανίχνευσης της αστοχίας πριν αυτή οδηγήσει σε επίπτωση, σε κλίμακα από 1 (σχεδόν βέβαιη ανίχνευση) έως 10 (μη ανιχνεύσιμη αστοχία). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η βαθμολόγηση της Ανιχνευσιμότητας αναφέρεται στην ικανότητα ανίχνευσης της αστοχίας πριν αυτή επηρεάσει τον ασθενή —όχι απλώς πριν η παρτίδα απελευθερωθεί— γεγονός που σημαίνει ότι ακόμη και ισχυροί μηχανισμοί ελέγχου εντός διεργασίας μπορεί να λάβουν ενδιάμεση, όχι άριστη, βαθμολογία εάν δεν παρέχουν απόλυτη βεβαιότητα ανίχνευσης. Οι αναλυτικές κλίμακες βαθμολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη περίπτωσης παρουσιάζονται στην Ενότητα 5.5.

4.8 Υπολογισμός του Δείκτη Προτεραιότητας Κινδύνου (RPN)

Το επίπεδο κινδύνου κάθε τρόπου αστοχίας υπολογίζεται ως το γινόμενο των τριών παραμέτρων:

$$RPN = S \times O \times D$$

όπου S η Σοβαρότητα, O η Πιθανότητα Εμφάνισης και D η Ανιχνευσιμότητα. Το RPN κυμαίνεται θεωρητικά από 1 έως 1.000. Στην παρούσα εργασία υιοθετούνται τα όρια κατηγοριοποίησης του Πίνακα 4.2, τα οποία βασίζονται σε προσαρμογή προτύπων της PDA και βιομηχανικών πρακτικών.

Πίνακας 4.2: Κατηγοριοποίηση Επιπέδου Κινδύνου βάσει RPN

Εύρος RPN	Κατηγορία Κινδύνου
1–49	Χαμηλός
50–124	Μέτριος
125–199	Υψηλός
≥ 200	Κρίσιμος

Είναι σημαντικό να επισημανθεί ένας γνωστός μεθοδολογικός περιορισμός του δείκτη RPN, ο οποίος αναγνωρίζεται ευρέως στη βιβλιογραφία (Stamatis, 2019): καθώς πρόκειται για γινόμενο τριών παραγόντων με κλίμακα 1–10 έκαστος, διαφορετικοί συνδυασμοί τιμών μπορούν να καταλήξουν στο ίδιο RPN, χωρίς αυτό να σημαίνει απαραίτητα ισοδύναμο επίπεδο κινδύνου από κλινική άποψη. Για παράδειγμα, ένας τρόπος αστοχίας με $S=10$, $O=2$, $D=5$ ($RPN=100$) δεν είναι κατ' ανάγκη ισοδύναμος, ως προς την πραγματική επικινδυνότητα για τον ασθενή, με έναν τρόπο αστοχίας $S=5$, $O=4$, $D=5$ ($RPN=100$), καθώς ο πρώτος ενέχει δυνητικά καταστροφική επίπτωση. Για τον λόγο αυτό, στην παρούσα εργασία η ιεράρχηση βάσει RPN συμπληρώνεται πάντοτε με ξεχωριστή εξέταση των τρόπων αστοχίας με ιδιαίτερα υψηλή βαθμολογία Σοβαρότητας ($S \geq 9$), ανεξάρτητα από το τελικό RPN, όπως αναδεικνύεται στην ανάλυση της Ενότητας 5.6.

4.9 Συλλογή Δεδομένων

Η ανάλυση βασίζεται σε πρωτογενή δεδομένα, τα οποία προέρχονται από συνεδρίες αξιολόγησης κινδύνου (risk assessment workshops), την κρίση ειδικών (expert judgment) και τη συσσωρευμένη εμπειρία εφαρμογής GMP, καθώς και σε δευτερογενή δεδομένα από τις κατευθυντήριες οδηγίες ICH, το Annex 1 της Ευρωπαϊκής Ένωσης, τις οδηγίες του FDA, τις

τεχνικές αναφορές της PDA και τη διεθνή επιστημονική βιβλιογραφία. Η χρήση πολλαπλών πηγών ενισχύει την εγκυρότητα της μελέτης, καθώς επιτρέπει τη διασταύρωση των εκτιμήσεων της ομάδας αξιολόγησης με τεκμηριωμένα ευρήματα από συγκρίσιμες εγκαταστάσεις και δημοσιευμένη πρακτική.

4.10 Ανάλυση Δεδομένων

Η ανάλυση πραγματοποιείται σε δύο επίπεδα. Η ποιοτική ανάλυση αφορά την αναγνώριση των τρόπων αστοχίας, των αιτιών και των συνεπειών τους, μέσω δομημένης συζήτησης και τεκμηρίωσης από τη διεπιστημονική ομάδα. Η ημιποσοτική ανάλυση αφορά τον υπολογισμό των τιμών Σοβαρότητας, Πιθανότητας Εμφάνισης, Ανιχνευσιμότητας και του τελικού RPN για κάθε τρόπο αστοχίας. Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει τη συγκριτική αξιολόγηση και ιεράρχηση των κινδύνων της γραμμής παραγωγής, καθώς και τη στατιστική σύγκριση του επιπέδου κινδύνου πριν και μετά την εφαρμογή διορθωτικών ενεργειών, όπως παρουσιάζεται στην Ενότητα 5.10.

4.11 Ανάπτυξη CAPA

Για κάθε τρόπο αστοχίας με υψηλό ή κρίσιμο RPN αναπτύσσονται διορθωτικές ενέργειες (corrective actions), οι οποίες αντιμετωπίζουν το υφιστάμενο πρόβλημα, και προληπτικές ενέργειες (preventive actions), οι οποίες αποσκοπούν στην αποφυγή επανεμφάνισής του. Η διάκριση μεταξύ των δύο κατηγοριών είναι σημαντική: οι διορθωτικές ενέργειες απευθύνονται στην άμεση αιτία ενός συγκεκριμένου, ήδη αναγνωρισμένου κινδύνου, ενώ οι προληπτικές ενέργειες επιδιώκουν την ενίσχυση των γενικότερων συστημικών φραγμών, ώστε να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης παρόμοιων προβλημάτων σε άλλα σημεία της διεργασίας που δεν έχουν ακόμη εκδηλώσει προβλήματα.

Οι προτεινόμενες ενέργειες CAPA συνδέονται άμεσα με τη Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων, την περιβαλλοντική παρακολούθηση, τα προγράμματα εκπαίδευσης και την προληπτική συντήρηση εξοπλισμού. Κατά τον σχεδιασμό τους, δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή

ώστε οι προτεινόμενες ενέργειες να είναι ρεαλιστικά εφαρμόσιμες σε πραγματικό βιομηχανικό περιβάλλον, αποφεύγοντας γενικόλογες συστάσεις όπως «ενίσχυση της εκπαίδευσης» χωρίς συγκεκριμενοποίηση της συχνότητας, του περιεχομένου ή του τρόπου αξιολόγησης της αποτελεσματικότητάς της.

4.12 Αξιολόγηση Υπολειπόμενου Κινδύνου

Μετά την εφαρμογή των CAPA πραγματοποιείται νέα αξιολόγηση, κατά την οποία επαναπροσδιορίζονται οι τιμές Σοβαρότητας, Πιθανότητας Εμφάνισης και Ανιχνευσιμότητας για κάθε τρόπο αστοχίας. Κατά κανόνα, η τιμή της Σοβαρότητας δεν μεταβάλλεται από τα μέτρα ελέγχου, καθώς αποτελεί εγγενές χαρακτηριστικό της δυνητικής επίπτωσης του τρόπου αστοχίας και όχι της πιθανότητας ή της ανιχνευσιμότητάς του· αντίθετα, οι τιμές Πιθανότητας Εμφάνισης και Ανιχνευσιμότητας αναμένεται να βελτιωθούν (μειωθούν) ως αποτέλεσμα των προληπτικών και διορθωτικών ενεργειών αντίστοιχα. Η διαδικασία αυτή επιτρέπει τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας των προτεινόμενων μέτρων μέσω της σύγκρισης του αρχικού με το υπολειπόμενο RPN, όπως παρουσιάζεται στην Ενότητα 5.10.

4.13 Εγκυρότητα και Αξιοπιστία της Έρευνας

Η αξιοπιστία της μελέτης ενισχύεται μέσω της χρήσης μιας διεθνώς αναγνωρισμένης μεθόδου, της αξιοποίησης διεπιστημονικής ομάδας, της συστηματικής τεκμηρίωσης των αποφάσεων και της χρήσης επίσημων κανονιστικών πηγών. Η εγκυρότητα διασφαλίζεται μέσω της άμεσης σύνδεσης της αξιολόγησης με τις απαιτήσεις του ICH Q9(R1), του Annex 1 και της κατευθυντήριας οδηγίας του FDA για άσηπτη παραγωγή.

Πρέπει, ωστόσο, να αναγνωριστεί ότι η εγγενής υποκειμενικότητα της βαθμολόγησης Severity–Occurrence–Detection, όπως συζητήθηκε στην Ενότητα 3.7, αποτελεί σταθερό χαρακτηριστικό της μεθοδολογίας FMEA και όχι ιδιαίτερο μειονέκτημα της παρούσας εφαρμογής της. Η χρήση σαφώς καθορισμένων κλιμάκων αξιολόγησης (Ενότητα 5.5) και η συμμετοχή διεπιστημονικής ομάδας αποτελούν τα βασικά μέτρα μετριασμού αυτού του

περιορισμού που υιοθετούνται στην παρούσα εργασία, σύμφωνα με τις συστάσεις της σχετικής βιβλιογραφίας (McDermott et al., 2020).

4.14 Ηθικά και Κανονιστικά Ζητήματα

Η παρούσα εργασία βασίζεται σε θεωρητική μελέτη περίπτωσης και δεν περιλαμβάνει προσωπικά δεδομένα, κλινικά δεδομένα ή εμπορικά ευαίσθητες πληροφορίες πραγματικής εταιρείας. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται έγκριση επιτροπής βιοηθικής. Η επιλογή αντιπροσωπευτικής, μη επώνυμης γραμμής παραγωγής, όπως αναφέρθηκε στην Ενότητα 4.2, εξυπηρετεί ακριβώς αυτόν τον σκοπό, επιτρέποντας την ελεύθερη ακαδημαϊκή δημοσίευση των ευρημάτων χωρίς περιορισμούς εμπιστευτικότητας.

4.15 Τεκμηρίωση και Διαχείριση Δεδομένων της Ανάλυσης

Η τεκμηρίωση της ανάλυσης FMEA ακολούθησε τις αρχές ακεραιότητας δεδομένων ALCOA+ που παρουσιάζονται στο Παράρτημα ΣΤ, ώστε το σύνολο της διαδικασίας —από τη χαρτογράφηση της διεργασίας έως την τελική επαναξιολόγηση κινδύνου— να είναι πλήρως ιχνηλάσιμο και ελέγξιμο. Κάθε συνεδρία της ομάδας αξιολόγησης τεκμηριώθηκε με πρακτικά που περιλάμβαναν τα ονόματα των συμμετεχόντων, την ημερομηνία, τα θέματα που συζητήθηκαν και τις αποφάσεις που ελήφθησαν, σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική τεκμηρίωσης συνεδριάσεων αξιολόγησης κινδύνου (McDermott et al., 2020).

Το τελικό φύλλο εργασίας FMEA (Πίνακας 5.7, Ενότητα 5.6) αποτελεί το επίσημο έγγραφο αναφοράς της ανάλυσης και προτείνεται να αποθηκεύεται τόσο σε έντυπη όσο και σε ηλεκτρονική μορφή, με σαφή έκδοση (version) και ημερομηνία, ώστε να είναι δυνατή η παρακολούθηση της εξέλιξής του σε επόμενες επαναληπτικές αξιολογήσεις, όπως προτείνεται και στο κενό πρότυπο του Παραρτήματος Α.

4.16 Χρονοδιάγραμμα Εκπόνησης της Έρευνας

Η εκπόνηση της παρούσας εργασίας ακολούθησε μια δομημένη χρονική αλληλουχία φάσεων, η οποία συνοψίζεται παρακάτω για λόγους πληρότητας της μεθοδολογικής τεκμηρίωσης. Η πρώτη φάση αφορούσε τη βιβλιογραφική έρευνα και τη διαμόρφωση του θεωρητικού πλαισίου (Κεφάλαια 2 και 3), κατά τη διάρκεια της οποίας συλλέχθηκε και αξιολογήθηκε το σύνολο των πηγών που παρουσιάστηκαν στις προηγούμενες ενότητες.

Η δεύτερη φάση αφορούσε την ανάπτυξη του μεθοδολογικού πλαισίου εφαρμογής της FMEA (παρόν κεφάλαιο), συμπεριλαμβανομένου του καθορισμού των κλιμάκων αξιολόγησης και της σύνθεσης της διεπιστημονικής ομάδας. Η τρίτη φάση αφορούσε την αναλυτική περιγραφή της υπό μελέτη γραμμής παραγωγής και τη χαρτογράφηση της διεργασίας (Ενότητες 5.2–5.4), η οποία αποτέλεσε προαπαιτούμενο για την τέταρτη φάση, δηλαδή την ίδια την εφαρμογή της ανάλυσης FMEA, τη βαθμολόγηση των τρόπων αστοχίας και τον υπολογισμό του RPN (Ενότητες 5.5–5.6).

Η πέμπτη φάση αφορούσε την ανάπτυξη των ενεργειών CAPA και την επαναξιολόγηση του υπολειπόμενου κινδύνου (Ενότητες 5.9–5.10), ενώ η έκτη και τελευταία φάση αφορούσε τη συζήτηση των ευρημάτων, τη σύνδεσή τους με τη διεθνή βιβλιογραφία και το κανονιστικό πλαίσιο, και τη διατύπωση των τελικών συμπερασμάτων και προτάσεων (Κεφάλαια 6 και 7). Η διαδοχική αυτή δομή διασφάλισε ότι κάθε επόμενη φάση στηριζόταν σε στέρεα θεμέλια από τις προηγούμενες, σύμφωνα με την αρχή που διατυπώθηκε στην Ενότητα 3.3 σχετικά με τη σημασία της προηγούμενης κατανόησης του συστήματος.

4.17 Συμπεράσματα Κεφαλαίου 4

Το παρόν κεφάλαιο παρουσίασε τη μεθοδολογική προσέγγιση της έρευνας. Η χρήση της FMEA παρέχει ένα συστηματικό και τεκμηριωμένο πλαίσιο αξιολόγησης κινδύνων στη γραμμή πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών. Μέσω της ποιοτικής και ημιποσοτικής αξιολόγησης των πιθανών τρόπων αστοχίας, της ανάπτυξης CAPA και της επανεκτίμησης του υπολειπόμενου κινδύνου, δημιουργούνται οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή ενός ολοκληρωμένου συστήματος Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας. Η μεθοδολογία αυτή

εφαρμόζεται στο επόμενο κεφάλαιο, όπου παρουσιάζεται αρχικά η αναλυτική περιγραφή της γραμμής πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών και, στη συνέχεια, το πλήρες φύλλο εργασίας και τα αποτελέσματα της FMEA.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ: ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΓΡΑΜΜΗ ΠΛΗΡΩΣΗΣ ΣΤΕΙΡΩΝ ΕΝΕΣΙΜΩΝ ΑΜΠΟΥΛΩΝ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΗ FMEA

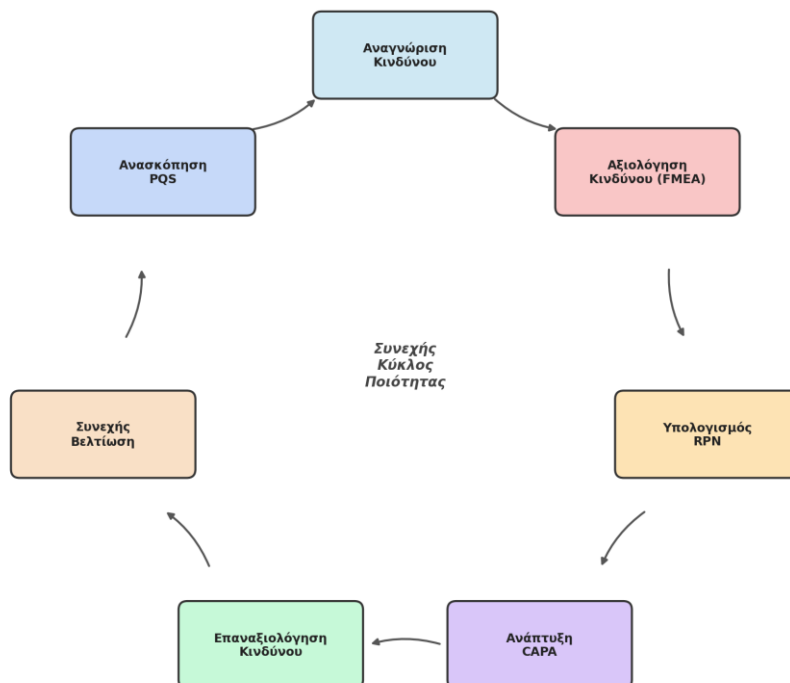
5.1 Εισαγωγή

Η εφαρμογή των αρχών της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας (QRM) στις διεργασίες παραγωγής στείρων φαρμακευτικών προϊόντων αποτελεί βασική απαίτηση των σύγχρονων συστημάτων ποιότητας και των κανονιστικών πλαισίων που διέπουν τη φαρμακευτική βιομηχανία. Η παραγωγή στείρων ενέσιμων αμπουλών χαρακτηρίζεται από υψηλή πολυπλοκότητα, καθώς περιλαμβάνει κρίσιμα στάδια στα οποία ακόμη και μικρές αποκλίσεις μπορούν να επηρεάσουν τη στειρότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του τελικού προϊόντος (EMA, 2022).

Το παρόν κεφάλαιο παρουσιάζει μια ολοκληρωμένη εφαρμογή της μεθόδου FMEA σε γραμμή πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών, ακολουθώντας τη λογική διαδοχή που υπαγορεύει η ίδια η μέθοδος: πριν από οποιαδήποτε αξιολόγηση κινδύνου, είναι απαραίτητο το σύστημα που εξετάζεται —η γραμμή παραγωγής, ο εξοπλισμός της και οι καθαροί χώροι στους οποίους λειτουργεί— να περιγραφεί με σαφήνεια και επαρκή λεπτομέρεια. Για τον λόγο αυτό, η Ενότητα 5.2 παρουσιάζει αναλυτικά την υπό μελέτη γραμμή παραγωγής, με τη χρήση σχηματικών διαγραμμάτων, πριν από την παρουσίαση της ίδιας της ανάλυσης FMEA στις Ενότητες 5.3 έως 5.9.

Η συνολική λογική της προσέγγισης που ακολουθείται στο κεφάλαιο αυτό αποτυπώνεται στον κύκλο διαχείρισης κινδύνου της Εικόνας 5.1: από την περιγραφή του συστήματος και την αναγνώριση κινδύνου, στην αξιολόγηση μέσω FMEA, στον υπολογισμό του RPN, στην ανάπτυξη CAPA, στην επαναξιολόγηση και τελικά στην ανασκόπηση από το Σύστημα Φαρμακευτικής Ποιότητας (PQS) — μια συνεχή διαδικασία και όχι μια εφάπαξ άσκηση.

Κύκλος Διαχείρισης Κινδύνου στη Γραμμή Πλήρωσης (QRM-FMEA-CAPA)



Εικόνα 5.1: Κύκλος Διαχείρισης Κινδύνου που Ακολουθείται στη Μελέτη Περίπτωσης (QRM-FMEA-CAPA)

5.2 Περιγραφή της Υπό Μελέτη Γραμμής Παραγωγής

5.2.1 Γενικά Χαρακτηριστικά της Εγκατάστασης

Η γραμμή παραγωγής που εξετάζεται στην παρούσα μελέτη αποτελεί τυπική γραμμή πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών μικρού όγκου (Small Volume Parenterals – SVPs), αντιπροσωπευτική των γραμμών που απαντώνται σε μονάδες παραγωγής άσηπτων φαρμακευτικών προϊόντων. Επιλέχθηκε μια τυπική, αντιπροσωπευτική διάταξη —και όχι τα δεδομένα συγκεκριμένης εμπορικής εγκατάστασης— ώστε τα ευρήματα να έχουν γενικευμένη εφαρμοσιμότητα και να μπορούν να αξιοποιηθούν ως υπόδειγμα ανάλυσης από οποιαδήποτε μονάδα άσηπτης παραγωγής, χωρίς περιορισμούς εμπιστευτικότητας. Η περιγραφή που ακολουθεί βασίζεται στις τυπικές απαιτήσεις σχεδιασμού που προβλέπουν το Annex 1 της Ευρωπαϊκής Ένωσης (EMA, 2022) και η κατευθυντήρια οδηγία του FDA για άσηπτη

παραγωγή (FDA, 2004), καθώς και σε καθιερωμένη βιομηχανική πρακτική (Agalloco & Akers, 2021· Whyte, 2010).

Η ονομαστική παραγωγική ικανότητα της γραμμής ανέρχεται σε περίπου 12.000 αμπούλες ανά ώρα, με τυπικό όγκο πλήρωσης 1–10 ml ανά αμπούλα. Η γραμμή λειτουργεί σε βάρδιες και εξυπηρετεί την παραγωγή τόσο εμπορικών παρτίδων όσο και παρτίδων κλινικών δοκιμών, γεγονός που ενισχύει τις απαιτήσεις ευελιξίας και ελέγχου. Η εγκατάσταση είναι πιστοποιημένη σύμφωνα με τις EU GMP και υπόκειται σε τακτικές επιθεωρήσεις από τις αρμόδιες κανονιστικές αρχές.

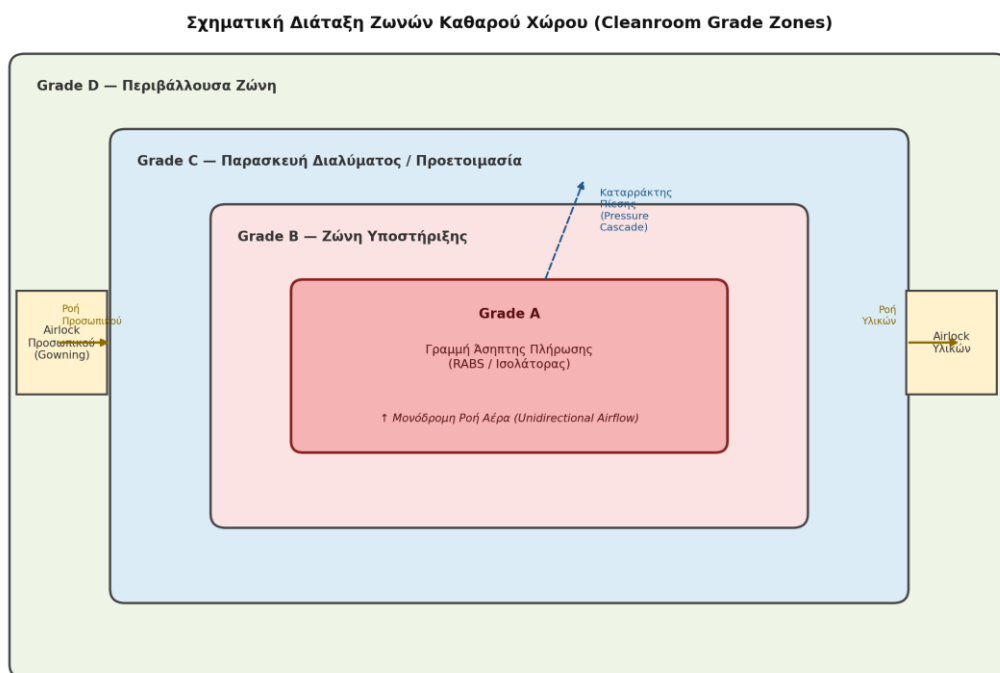
Το τυπικό μέγεθος παρτίδας κυμαίνεται από 20.000 έως 80.000 αμπούλες, ανάλογα με το προϊόν και τη ζήτηση, ενώ ο μέγιστος χρόνος συνεχούς λειτουργίας ανά κύκλο πλήρωσης δεν υπερβαίνει τις οκτώ έως δώδεκα ώρες, όριο που καθορίζεται τόσο από πρακτικούς λόγους διαχείρισης βαρδιών όσο και από τη μέγιστη τεκμηριωμένη διάρκεια ισχύος της άσηπτης κατάστασης του εξοπλισμού πλήρωσης μεταξύ διαδοχικών κύκλων αποστείρωσης εν τόπω (Sterilization-in-Place – SIP). Η γραμμή διαθέτει επίσης σύστημα καθαρισμού εν τόπω (Cleaning-in-Place – CIP) για τον αυτοματοποιημένο καθαρισμό των επιφανειών επαφής με το προϊόν μεταξύ διαδοχικών παρτίδων, μειώνοντας την ανάγκη χειροκίνητης παρέμβασης και τον συνεπακόλουθο κίνδυνο επιμόλυνσης.

5.2.2 Ταξινόμηση Καθαρών Χώρων και Διάταξη της Εγκατάστασης

Η γραμμή είναι εγκατεστημένη εντός συστοιχίας καθαρών χώρων που ταξινομούνται σε τέσσερις ζώνες καθαρότητας, σύμφωνα με το πρότυπο ISO 14644 και τις απαιτήσεις του Annex 1, όπως απεικονίζεται σχηματικά στην Εικόνα 5.2. Η κρίσιμη ζώνη πλήρωσης (Grade A) βρίσκεται στο κέντρο της διάταξης και υλοποιείται μέσω Συστήματος Φραγμού Περιορισμένης Πρόσβασης (Restricted Access Barrier System – RABS), το οποίο εξασφαλίζει μονόδρομη ροή αέρα (unidirectional airflow) με ταχύτητα περίπου 0,45 m/s και φυσικό ή αερολογικό διαχωρισμό από τον χειριστή. Γύρω από τη Grade A εκτείνεται η ζώνη υποστήριξης Grade B, η οποία λειτουργεί ως ενδιάμεση προστατευτική ζώνη. Η ζώνη Grade C περιλαμβάνει τον χώρο παρασκευής του διαλύματος και προετοιμασίας υλικών, ενώ η περιβάλλουσα ζώνη Grade D φιλοξενεί δραστηριότητες χαμηλότερης κρισιμότητας, όπως ο τελικός οπτικός έλεγχος και η δευτερογενής συσκευασία.

Η πρόσβαση προσωπικού στις κρίσιμες ζώνες πραγματοποιείται αποκλειστικά μέσω αεροφραγμάτων ένδυσης (gowning airlocks), όπου ακολουθείται διαβαθμισμένη διαδικασία αλλαγής ενδυμασίας ανάλογα με τη ζώνη προορισμού, ενώ τα υλικά και ο εξοπλισμός εισέρχονται μέσω ξεχωριστών αεροφραγμάτων υλικών (material airlocks), συχνά εφοδιασμένων με συστήματα μεταφοράς τύπου rapid transfer port. Μεταξύ των διαδοχικών ζωνών διατηρείται καταρράκτης θετικής πίεσης (pressure cascade), με τη Grade A να βρίσκεται στη μεγαλύτερη σχετική πίεση, ώστε τυχόν διαρροή αέρα να κατευθύνεται πάντοτε από τις καθαρότερες προς τις λιγότερο καθαρές ζώνες και όχι αντίστροφα. Η ξεχωριστή και ελεγχόμενη ροή προσωπικού και υλικών αποτελεί θεμελιώδη αρχή σχεδιασμού για τη μείωση του κινδύνου διασταυρούμενης επιμόλυνσης.

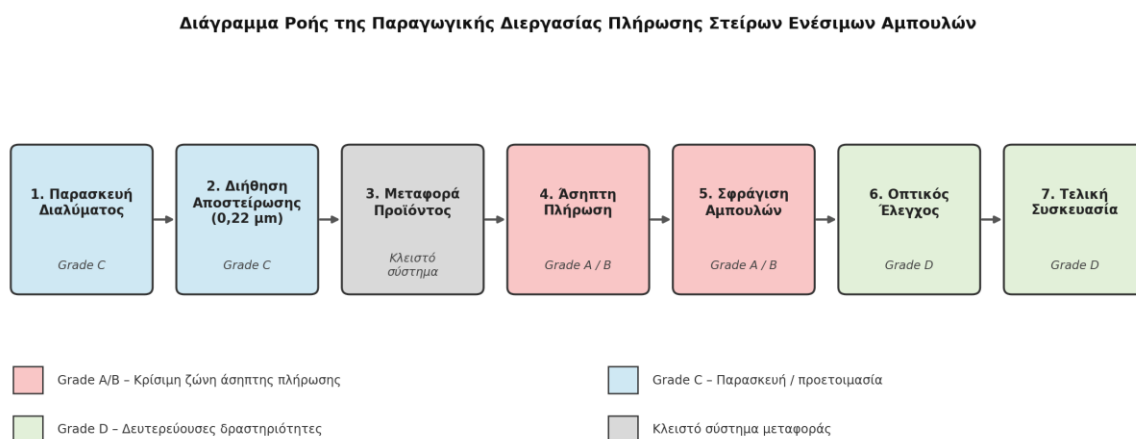
Η τυπική διαφορά πίεσης μεταξύ διαδοχικών ζωνών διατηρείται στα 10–15 Pascal, με συνεχή παρακολούθηση μέσω διαφορικών μανομέτρων συνδεδεμένων σε σύστημα διαχείρισης κτιρίου (Building Management System – BMS), το οποίο ενεργοποιεί οπτικοακουστικό συναγερμό σε περίπτωση απόκλισης εκτός των προκαθορισμένων ορίων. Ο ρυθμός εναλλαγών αέρα (air changes per hour) κυμαίνεται από περίπου 20 στη ζώνη Grade D έως άνω των 400–600 στη ζώνη Grade A εντός του RABS, ανάλογα με τις απαιτήσεις διατήρησης της μονόδρομης ροής και της ταχείας αυτοκάθαρσης του χώρου από τυχόν σωματίδια.



Εικόνα 5.2: Σχηματική Διάταξη Ζωνών Καθαρού Χώρου (Cleanroom Grade Zones) της Υπό Μελέτη Γραμμής

5.2.3 Στάδια της Παραγωγικής Διεργασίας

Η παραγωγική διεργασία περιλαμβάνει επτά διαδοχικά στάδια, τα οποία απεικονίζονται στο διάγραμμα ροής της Εικόνας 5.3 μαζί με την αντίστοιχη ζώνη καθαρότητας στην οποία εκτελείται κάθε στάδιο.



Εικόνα 5.3: Διάγραμμα Ροής της Παραγωγικής Διεργασίας Πλήρωσης Στείρων Ενέσιμων Αμπουλών

Παρασκευή Διαλύματος (Compounding). Το στάδιο αυτό εκτελείται σε ζώνη Grade C και περιλαμβάνει τη ζύγιση των πρώτων υλών, τη διάλυση των δραστικών ουσιών σε δοχείο ανάμειξης από ανοξείδωτο χάλυβα (mixing vessel) χωρητικότητας συνήθως 200–500 λίτρων, τη ρύθμιση του pH και την τελική ομογενοποίηση του διαλύματος υπό συνεχή ανάδευση χαμηλής διατμητικής τάσης, ώστε να αποφεύγεται τυχόν υποβάθμιση ευαίσθητων δραστικών ουσιών. Το δοχείο ανάμειξης διαθέτει διπλό τοίχωμα για τη ρύθμιση της θερμοκρασίας και συνδέεται με σύστημα CIP/SIP για αυτοματοποιημένο καθαρισμό και αποστείρωση μεταξύ παρτίδων.

Διήθηση Αποστείρωσης. Το ομογενοποιημένο διάλυμα διέρχεται μέσω φίλτρου πόρου 0,22 μm για την απομάκρυνση πιθανών μικροοργανισμών. Πριν και μετά τη χρήση του, το φίλτρο υποβάλλεται σε δοκιμή ακεραιότητας (integrity test, π.χ. bubble-point ή diffusive-flow), καθώς το στάδιο αυτό αποτελεί κρίσιμο σημείο ελέγχου: η αστοχία του φίλτρου μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη απώλεια στείροτητας του προϊόντος (Agalloco & Akers, 2021). Ο χρόνος παραμονής του διαλύματος από την ολοκλήρωση της παρασκευής έως την έναρξη της διήθησης αποστείρωσης (bioburden hold time) αποτελεί τεκμηριωμένη κρίσιμη παράμετρο, καθώς παρατεταμένη παραμονή αυξάνει το μικροβιακό φορτίο και ενδέχεται να υπερβεί την ικανότητα συγκράτησης του φίλτρου.

Μεταφορά του Προϊόντος. Το αποστειρωμένο διάλυμα μεταφέρεται στο δοχείο τροφοδοσίας (buffer tank) της γραμμής πλήρωσης μέσω κλειστού συστήματος σωληνώσεων από ανοξείδωτο χάλυβα, χωρίς έκθεση στο περιβάλλον, ώστε να διατηρείται η στείροτητα που εξασφαλίστηκε στο προηγούμενο στάδιο. Οι σωληνώσεις είναι προηγουμένως αποστειρωμένες in situ και η σύνδεσή τους με τη γραμμή πλήρωσης πραγματοποιείται μέσω αποστειρωμένων συνδέσμων ασηπτικής σύζευξης (aseptic connectors), οι οποίοι αποτρέπουν την έκθεση των εσωτερικών επιφανειών στο περιβάλλον κατά τη σύνδεση.

Άσηπτη Πλήρωση. Η πλήρωση πραγματοποιείται εντός του RABS της ζώνης Grade A, με υποστήριξη Grade B, μέσω αυτόματης μηχανής πλήρωσης περισταλτικού ή εμβολοφόρου τύπου (peristaltic ή piston-type filling machine), εξοπλισμένης με πολλαπλές κεφαλές πλήρωσης (τυπικά 8 έως 16, ανάλογα με την παραγωγική ικανότητα) και σύστημα ζύγισης ή οπτικού ελέγχου όγκου εντός διεργασίας (in-process control), το οποίο ελέγχει δειγματοληπτικά τον όγκο πλήρωσης ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Το στάδιο αυτό

θεωρείται το πλέον κρίσιμο της συνολικής διεργασίας, καθώς το προϊόν και οι εσωτερικές επιφάνειες των αμπουλών εκτίθενται άμεσα στο περιβάλλον της Grade A, έστω και για ελάχιστο χρόνο (Whyte, 2010).

Σφράγιση Αμπουλών. Οι αμπούλες σφραγίζονται με τήξη του γυάλινου λαιμού τους μέσω φλόγας υψηλής θερμοκρασίας (flame sealing), αμέσως μετά την πλήρωση και εντός της ίδιας κρίσιμης ζώνης. Η θερμοκρασία και η διάρκεια έκθεσης στη φλόγα αποτελούν κρίσιμες παραμέτρους διεργασίας, καθώς ανεπαρκής θέρμανση οδηγεί σε ατελή σφράγιση ενώ υπερβολική θέρμανση μπορεί να προκαλέσει θερμική υποβάθμιση του προϊόντος κοντά στον λαιμό της αμπούλας. Η ακεραιότητα της σφράγισης επηρεάζει άμεσα το επίπεδο προστασίας του προϊόντος καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του και ελέγχεται δειγματοληπτικά μέσω δοκιμών ακεραιότητας περιέκτη-πώματος (container closure integrity testing), συνήθως με μέθοδο διαρροής υπό κενό (vacuum decay) ή δοκιμή χρωστικής εμβύθισης (dye ingress).

Οπτικός Έλεγχος. Στη ζώνη Grade D πραγματοποιείται 100% οπτικός έλεγχος των αμπουλών, αυτοματοποιημένος ή ημιαυτοματοποιημένος, για την ανίχνευση σωματιδίων, ατελειών του περιέκτη, ελλειπούς πλήρωσης και χρωματικών αποκλίσεων. Τα αυτοματοποιημένα συστήματα οπτικού ελέγχου χρησιμοποιούν κάμερες υψηλής ταχύτητας και αλγορίθμους επεξεργασίας εικόνας για την ανίχνευση σωματιδίων μεγέθους ήδη από 50–100 μm, ενώ η απόδοσή τους επικυρώνεται περιοδικά μέσω δοκιμών με πρότυπες αμπούλες γνωστών ατελειών (γνωστές ως «kit ελέγχου» ή knapp test sets), ώστε να τεκμηριώνεται η ικανότητα ανίχνευσης του συστήματος.

Τελική Συσκευασία. Οι αμπούλες που γίνονται αποδεκτές από τον οπτικό έλεγχο οδηγούνται προς δευτερογενή συσκευασία, επισήμανση και αποθήκευση υπό ελεγχόμενες συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας, με πλήρη ιχνηλασιμότητα ανά παρτίδα μέσω συστήματος barcode ή data matrix κωδικοποίησης.

5.2.4 Βασικός Εξοπλισμός της Γραμμής

Ο Πίνακας 5.1 συνοψίζει τον βασικό εξοπλισμό κάθε σταδίου, τη λειτουργία του και τη ζώνη καθαρότητας εντός της οποίας είναι εγκατεστημένος, στοιχεία που αποτελούν την αφετηρία της χαρτογράφησης διεργασίας (Ενότητα 5.4) και της ανάλυσης FMEA που ακολουθεί.

Πίνακας 5.1: Βασικός Εξοπλισμός ανά Στάδιο της Γραμμής Παραγωγής

Στάδιο	Κύριος Εξοπλισμός	Ζώνη
Παρασκευή Διαλύματος	Δοχείο ανάμειξης ανοξείδωτου χάλυβα με CIP/SIP, ζυγοί ακριβείας, pH-μετρο	Grade C
Διήθηση Αποστείρωσης	Φίλτρο πόρου 0,22 μm, σύστημα δοκιμής ακεραιότητας φίλτρου	Grade C
Μεταφορά Προϊόντος	Κλειστό σύστημα σωληνώσεων, αποστειρωμένοι σύνδεσμοι, δοχείο τροφοδοσίας (buffer tank)	Κλειστό σύστημα
Ασηπτη Πλήρωση	Αυτόματη μηχανή πλήρωσης εντός RABS, σύστημα ζύγισης/ελέγχου όγκου	Grade A εντός B
Σφράγιση Αμπουλών	Σταθμός σφράγισης με φλόγα (flame-sealing station)	Grade A εντός B
Οπτικός Έλεγχος	Αυτοματοποιημένος/ημιαυτόματος οπτικός επιθεωρητής με σύστημα κάμερας	Grade D
Τελική Συσκευασία	Γραμμή επισήμανσης και δευτερογενούς συσκευασίας με barcode/data matrix	Grade D
Υποστηρικτικά Συστήματα	HVAC με φίλτρα HEPA, σύστημα παρακολούθησης σωματιδίων σε πραγματικό χρόνο, BMS	Όλες οι ζώνες

5.2.5 Συστήματα Υποστήριξης

Πέραν του κύριου παραγωγικού εξοπλισμού, η λειτουργία της γραμμής υποστηρίζεται από τρία βασικά συστήματα υποδομής, τα οποία, αν και δεν εμπλέκονται άμεσα στην επεξεργασία του προϊόντος, επηρεάζουν καθοριστικά τη διατήρηση της στεριότητας.

Το σύστημα Ύδατος για Ενέσιμα (Water for Injection – WFI) τροφοδοτεί το στάδιο παρασκευής διαλύματος και το σύστημα CIP με νερό υψηλής καθαρότητας, παραγόμενο μέσω απόσταξης ή αντίστροφης ώσμωσης σε συνδυασμό με υπερδιήθηση, και διανέμεται μέσω βρόχου συνεχούς κυκλοφορίας σε θερμοκρασία άνω των 70°C, ώστε να αποτρέπεται ο

σχηματισμός βιοφίλμ εντός των σωληνώσεων. Το σύστημα HVAC (Heating, Ventilation and Air Conditioning) είναι υπεύθυνο για τη διατήρηση της κατάλληλης κατηγορίας καθαρότητας σε κάθε ζώνη, μέσω φίλτρων HEPA τελικού σταδίου, τον έλεγχο της θερμοκρασίας και της σχετικής υγρασίας εντός στενών ορίων, και τη διατήρηση του καταρράκτη πίεσης που περιγράφηκε στην Ενότητα 5.2.2.

Τέλος, το σύστημα καθαρισμού και απολύμανσης περιλαμβάνει τόσο αυτοματοποιημένες διαδικασίες CIP για τον κύριο εξοπλισμό όσο και χειροκίνητες διαδικασίες απολύμανσης επιφανειών εντός των καθαρών χώρων, με εναλλασσόμενη χρήση απολυμαντικών διαφορετικού μηχανισμού δράσης (π.χ. sporicidal agents σε περιοδική βάση), ώστε να αποφεύγεται η ανάπτυξη ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών. Η αποτελεσματικότητα όλων των παραπάνω συστημάτων υποστήριξης παρακολουθείται έμμεσα μέσω του προγράμματος περιβαλλοντικής παρακολούθησης που περιγράφηκε θεωρητικά στην Ενότητα 2.5.

Η αναλυτική αυτή περιγραφή της γραμμής παραγωγής —γενικά χαρακτηριστικά, διάταξη καθαρών χώρων, στάδια διεργασίας, εξοπλισμός και συστήματα υποστήριξης— αποτελεί την απαραίτητη βάση πάνω στην οποία στηρίζεται η ανάλυση FMEA που παρουσιάζεται στις επόμενες ενότητες, σύμφωνα και με τη μεθοδολογία χαρτογράφησης διεργασίας που περιγράφηκε στο Κεφάλαιο 4.

5.2.6 Ενδεικτικές Τεχνικές Προδιαγραφές Κύριου Εξοπλισμού

Συμπληρωματικά προς τον Πίνακα 5.1, ο Πίνακας 5.2 παρουσιάζει ενδεικτικές τεχνικές προδιαγραφές του κύριου εξοπλισμού της γραμμής, οι οποίες συμπληρώνουν την περιγραφή της Ενότητας 5.2.3 και παρέχουν το αναγκαίο τεχνικό υπόβαθρο για την κατανόηση των πηγών κινδύνου που αναλύονται στην Ενότητα 5.6.

Πίνακας 5.2: Ενδεικτικές Τεχνικές Προδιαγραφές Κύριου Εξοπλισμού

Εξοπλισμός	Ενδεικτική Προδιαγραφή
Δοχείο ανάμειξης	Χωρητικότητα 200–500 L, υλικό AISI 316L, με διπλό τοίχωμα θέρμανσης/ψύξης
Φίλτρο αποστείρωσης	Μέγεθος πόρου 0,22 μm, υλικό PVDF ή PES, πιστοποιημένο κατά ASTM F838

Εξοπλισμός	Ενδεικτική Προδιαγραφή
Μηχανή πλήρωσης	8–16 κεφαλές πλήρωσης, ταχύτητα έως 12.000 αμπούλες/ώρα, ακρίβεια πλήρωσης $\pm 1\%$
Σταθμός σφράγισης	Φλόγα φυσικού αερίου/οξυγόνου, ρυθμιζόμενη θερμοκρασία 900–1.100°C
Οπτικός επιθεωρητής	Ανάλυση κάμερας $\geq 5\text{MP}$, ικανότητα ανίχνευσης σωματιδίων $\geq 50\text{ }\mu\text{m}$
Σύστημα HVAC	Τελικά φίλτρα HEPA H14, απόδοση συγκράτησης $\geq 99,995\%$

Οι προδιαγραφές αυτές είναι ενδεικτικές μιας τυπικής σύγχρονης γραμμής πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών και ενδέχεται να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ πραγματικών εγκαταστάσεων, ανάλογα με τον κατασκευαστή του εξοπλισμού, την ηλικία της εγκατάστασης και τις ειδικές απαιτήσεις του παραγόμενου προϊόντος. Παρόλα αυτά, παρέχουν ρεαλιστικό τεχνικό πλαίσιο αναφοράς για την κατανόηση της κλίμακας και της πολυπλοκότητας του εξοπλισμού που εμπλέκεται σε κάθε στάδιο, στοιχείο απαραίτητο για την ουσιαστική αξιολόγηση των τρόπων αστοχίας που παρουσιάζονται στην Ενότητα 5.6.

5.3 Δημιουργία Ομάδας FMEA

Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε από διεπιστημονική ομάδα, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του ICH Q9(R1) και τη γενική σύνθεση που παρουσιάστηκε στην Ενότητα 4.5. Η συγκεκριμένη σύνθεση της ομάδας για τη μελέτη περίπτωσης παρουσιάζεται στον Πίνακα 5.3.

Πίνακας 5.3: Σύνθεση Ομάδας FMEA της Μελέτης Περίπτωσης

Ειδικότητα	Ρόλος
Υπεύθυνος Διασφάλισης Ποιότητας	Συντονιστής
Επόπτης Παραγωγής	Γνώση διεργασίας
Μηχανικός Επικύρωσης	Τεχνική αξιολόγηση
Ειδικός Μικροβιολόγος	Μικροβιολογικός κίνδυνος
Μηχανικός Συντήρησης	Αξιολόγηση εξοπλισμού

Ειδικότητα	Ρόλος
Ειδικός Κανονιστικών Θεμάτων	Κανονιστική συμμόρφωση

Η συμμετοχή πολλαπλών ειδικοτήτων θεωρείται απαραίτητη για τη μείωση της υποκειμενικότητας και τη βελτίωση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων (McDermott et al., 2020). Οι συνεδρίες αξιολόγησης πραγματοποιήθηκαν σε τρεις φάσεις: μία αρχική συνεδρία χαρτογράφησης της διεργασίας και αναγνώρισης τρόπων αστοχίας, μία δεύτερη συνεδρία βαθμολόγησης και υπολογισμού RPN, και μία τρίτη συνεδρία ανάπτυξης CAPA και επαναξιολόγησης, ώστε να διασφαλιστεί επαρκής χρόνος αναστοχασμού μεταξύ των φάσεων και να αποφευχθεί η βεβιασμένη λήψη αποφάσεων σε μία και μόνη συνεδρία.

5.4 Χαρτογράφηση της Διεργασίας

Με βάση την αναλυτική περιγραφή της γραμμής παραγωγής στην Ενότητα 5.2, η ομάδα FMEA προχώρησε σε λεπτομερή χαρτογράφηση της παραγωγικής διαδικασίας, με στόχο τον εντοπισμό κρίσιμων σημείων, την αναγνώριση πιθανών πηγών επιμόλυνσης και την αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ εξοπλισμού, προσωπικού και περιβάλλοντος σε κάθε στάδιο.

Η χαρτογράφηση ακολούθησε τη ροή της διεργασίας όπως παρουσιάστηκε στην Εικόνα 5.3, με την ομάδα να εξετάζει συστηματικά, για κάθε στάδιο, τις εισόδους (πρώτες ύλες, ενέργεια, προσωπικό), τις εκροές (ενδιάμεσο ή τελικό προϊόν, απόβλητα), τον εξοπλισμό που εμπλέκεται, τις κρίσιμες παραμέτρους διεργασίας που πρέπει να ελέγχονται, και τα υφιστάμενα σημεία ελέγχου. Η ανάλυση επικεντρώθηκε κυρίως στα στάδια της διήθησης αποστείρωσης, της άσηπτης πλήρωσης και της σφράγισης αμπουλών, καθώς και στην επάρκεια της περιβαλλοντικής παρακολούθησης της κρίσιμης ζώνης, δεδομένου ότι τα στάδια αυτά έχουν αναγνωριστεί από τη βιβλιογραφία ως οι σημαντικότερες πηγές κινδύνου στις γραμμές πλήρωσης στείρων προϊόντων (Agalloco & Akers, 2021· Sandle, 2021), χωρίς ωστόσο να παραβλεφθούν οι υποστηρικτικές λειτουργίες που περιγράφηκαν στην Ενότητα 5.2.5, από τις οποίες προέκυψαν δύο επιπλέον τρόποι αστοχίας που παρουσιάζονται στην Ενότητα 5.6.

5.5 Κλίμακες Αξιολόγησης FMEA

Η αξιολόγηση βασίστηκε στις τρεις κλασικές παραμέτρους της FMEA που παρουσιάστηκαν στην Ενότητα 4.7: τη Σοβαρότητα (Severity), την Πιθανότητα Εμφάνισης (Occurrence) και την Ανιχνευσιμότητα (Detection). Οι αναλυτικές κλίμακες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη περίπτωσης παρουσιάζονται στους Πίνακες 5.4 έως 5.6.

Πίνακας 5.4: Κλίμακα Αξιολόγησης Σοβαρότητας (Severity)

Βαθμός	Περιγραφή
1–3	Μικρή επίπτωση
4–6	Μέτρια επίπτωση
7–8	Σημαντική επίπτωση
9–10	Κρίσιμη επίπτωση για τον ασθενή

Πίνακας 5.5: Κλίμακα Αξιολόγησης Πιθανότητας Εμφάνισης (Occurrence)

Βαθμός	Περιγραφή
1–2	Σπάνια
3–4	Χαμηλή
5–6	Μέτρια
7–8	Υψηλή
9–10	Πολύ υψηλή

Πίνακας 5.6: Κλίμακα Αξιολόγησης Ανίχνευσης (Detection)

Βαθμός	Περιγραφή
1–2	Πολύ εύκολη ανίχνευση
3–4	Εύκολη
5–6	Μέτρια
7–8	Δύσκολη
9–10	Πολύ δύσκολη

Το επίπεδο κινδύνου κάθε τρόπου αστοχίας υπολογίστηκε μέσω του δείκτη $RPN = S \times O \times D$ (Stamatis, 2019), με τα όρια κατηγοριοποίησης του Πίνακα 4.2 (Ενότητα 4.8).

5.6 Ανάλυση FMEA: Ενιαίο Φύλλο Εργασίας και Αποτελέσματα

Με βάση τη χαρτογράφηση της διεργασίας, η ομάδα FMEA αναγνώρισε επτά κρίσιμους τρόπους αστοχίας, ο καθένας εντοπισμένος σε συγκεκριμένο στάδιο ή σύστημα υποστήριξης της γραμμής παραγωγής που περιγράφηκε στην Ενότητα 5.2. Για κάθε τρόπο αστοχίας καταγράφηκαν η πιθανή επίπτωση, η πιθανή αιτία, ο υφιστάμενος έλεγχος, η βαθμολόγηση Σοβαρότητας–Πιθανότητας Εμφάνισης–Ανιχνευσιμότητας, ο δείκτης RPN και η προτεινόμενη ενέργεια CAPA, σε ένα ενιαίο φύλλο εργασίας (Πίνακας 5.7), σύμφωνα με τα επτά βήματα της μεθοδολογίας που περιγράφηκαν στην Ενότητα 4.6.

Πίνακας 5.7: Ενιαίο Φύλλο Εργασίας FMEA - Γραμμή Πλήρωσης Στείρων Ενέσιμων Αμπουλών

Στάδιο Διεργασίας	Τρόπος Αστοχίας	Πιθανή Επίπτωση	Πιθανή Αιτία	Υφιστάμενος Έλεγχος	S	O	D	RPN	Προτεινόμενη CAPA
Διήθηση Αποστείρωσης	Αστοχία φίλτρου αποστείρωσης (0,22 μm)	Απώλεια στείροτητας προϊόντος	Ρήξη ή ελάττωμα φίλτρου, εσφαλμένη εγκατάσταση	Δοκιμή ακεραιότητας φίλτρου (integrity test)	10	4	5	200	Ενισχυμένος διπλός έλεγχος ακεραιότητας, προληπτική αντικατάσταση φίλτρων
Άσηπτη Πλήρωση (RABS)	Μη ορθή άσηπτη συμπεριφορά χειριστή	Άμεση μικροβιακή επιμόλυνση προϊόντος	Ανεπαρκής εκπαίδευση, εσφαλμένη παρέμβαση/gowning	SOPs, οπτική επιτήρηση	10	6	5	300	Επανεκπαίδευση προσωπικού, συχνότερα media fills, παρατηρήσεις άσηπτης συμπεριφοράς, πιστοποίηση χειριστών
Άσηπτη Πλήρωση / HVAC	Απώλεια μονόδρομης ροής αέρα (Grade A)	Αυξημένα σωματίδια και μικροβιακή επιβάρυνση	Βλάβη φίλτρων HEPA, απόκλιση ταχύτητας αέρα	Πρόγραμμα περιβαλλοντικής παρακολούθησης (EM)	9	5	4	180	Συνεχής (online) παρακολούθηση ταχύτητας αέρα, προληπτική συντήρηση HVAC
Σφράγιση Αμπουλών	Ανεπαρκής σφράγιση (flame sealing)	Απώλεια ακεραιότητας περιέκτη, μεταγενέστερη επιμόλυνση	Εσφαλμένη θερμοκρασία/παράμετροι φλόγας	Έλεγχοι εντός διεργασίας (IPC)	9	4	6	216	Αυτόματος έλεγχος παραμέτρων σφράγισης, δοκιμή ακεραιότητας περιέκτη-πώματος (CCIT), SPC
Grade A/B – Καθ' όλη τη γραμμή	Ανεπαρκής περιβαλλοντική παρακολούθηση	Καθυστερημένη ανίχνευση μικροβιακής επιμόλυνσης	Χαμηλή συχνότητα/περιορισμένα σημεία δειγματοληψίας	Δειγματοληψία κατά ISO 14644 / Annex 1	8	5	5	200	Αύξηση συχνότητας δειγματοληψιών, real-time παρακολούθηση σωματιδίων, ανάλυση τάσεων
Παρασκευή Διαλύματος /	Υπέρβαση μέγιστου χρόνου	Αυξημένο μικροβιακό	Καθυστέρηση ροής παραγωγής, μη	Μελέτες επικύρωσης	8	3	6	144	Αυτοματοποιημένη καταγραφή/συναγερμός

Στάδιο Διεργασίας	Τρόπος Αστοχίας	Πιθανή Επίπτωση	Πιθανή Αιτία	Υφιστάμενος Έλεγχος	S	O	D	RPN	Προτεινόμενη CAPA
Πριν τη Διήθηση	παραμονής διαλύματος (bioburden hold time)	φορτίο πριν τη διήθηση αποστείρωσης	τεκμηριωμένος μέγιστος χρόνος	χρόνου παραμονής (Hold Time Studies)					χρόνου παραμονής, περιοδική επανεπικύρωση
Καθ' όλη τη γραμμή / Παρασκευή-Πλήρωση	Σφάλμα βαθμονόμησης οργάνων μέτρησης (ζυγοί/αισθητήρες πίεσης)	Εσφαλμένη δοσολογία ή όγκος πλήρωσης, εσφαλμένη ένδειξη πίεσης	Παρέκκλιση βαθμονόμησης (calibration drift)	Πρόγραμμα περιοδικής βαθμονόμησης	7	3	4	84	Αύξηση συχνότητας βαθμονόμησης, όργανα με αυτόματη ειδοποίηση απόκλισης

Η μη ορθή άσηπτη συμπεριφορά του χειριστή κατά την άσηπτη πλήρωση αναδείχθηκε ως ο σημαντικότερος κίνδυνος της γραμμής (RPN = 300), εύρημα που συμφωνεί με τη βιβλιογραφία, σύμφωνα με την οποία οι ανθρώπινες παρεμβάσεις αποτελούν τη σημαντικότερη πηγή κινδύνου στις άσηπτες διεργασίες (Agalloco & Akers, 2021· EMA, 2022). Η αστοχία σφράγισης αμπουλών (RPN = 216) ακολουθεί ως δεύτερος σημαντικότερος κίνδυνος, καθώς η απώλεια ακεραιότητας περιέκτη μπορεί να οδηγήσει σε μεταγενέστερη επιμόλυνση του προϊόντος μετά την πλήρωση. Η αστοχία του φίλτρου αποστείρωσης και η ανεπαρκής περιβαλλοντική παρακολούθηση παρουσίασαν και οι δύο RPN = 200, οριακά εντός της κρίσιμης κατηγορίας κινδύνου (Πίνακας 4.2), ενώ η απώλεια της μονόδρομης ροής αέρα καταγράφηκε με RPN = 180, στην κατηγορία υψηλού κινδύνου.

Οι δύο πρόσθετοι τρόποι αστοχίας που προέκυψαν από την εξέταση των συστημάτων υποστήριξης —η υπέρβαση του μέγιστου χρόνου παραμονής διαλύματος και το σφάλμα βαθμονόμησης οργάνων— παρουσίασαν χαμηλότερα, αλλά μη αμελητέα, επίπεδα κινδύνου (RPN 144 και 84 αντίστοιχα), κατατασσόμενα στις κατηγορίες υψηλού και μέτριου κινδύνου. Η συμπερίληψή τους στο φύλλο εργασίας, παρότι δεν κατατάσσονται μεταξύ των τριών σημαντικότερων κινδύνων, κρίθηκε σημαντική διότι αναδεικνύει τη σημασία μιας ολιστικής προσέγγισης FMEA που δεν περιορίζεται μόνο στα προφανή, «κρίσιμα» στάδια της διεργασίας αλλά εξετάζει συστηματικά και τα υποστηρικτικά συστήματα, τα οποία θα μπορούσαν διαφορετικά να παραβλεφθούν.

Αξίζει να σημειωθεί η υψηλή βαθμολογία Σοβαρότητας (S = 8–10) που αποδόθηκε σε πέντε από τους επτά τρόπους αστοχίας, γεγονός που αντανακλά τη θεμελιώδη σημασία της στειρότητας για την ασφάλεια του ασθενούς: ακόμη και τρόποι αστοχίας με σχετικά χαμηλή πιθανότητα εμφάνισης (Occurrence) κατατάσσονται σε υψηλό ή κρίσιμο επίπεδο κινδύνου

λόγω των δυνητικά καταστροφικών επιπτώσεών τους, αρχή που συζητήθηκε θεωρητικά στην Ενότητα 4.8 σε σχέση με τους περιορισμούς του δείκτη RPN.

5.7 Αιτιολόγηση της Βαθμολόγησης των Κρίσιμων Τρόπων Αστοχίας

Πριν από τη συνολική ανάλυση των αποτελεσμάτων, κρίνεται σκόπιμη μια σύντομη επεξήγηση της αιτιολογίας πίσω από τη βαθμολόγηση των τριών σημαντικότερων τρόπων αστοχίας του Πίνακα 5.7, ώστε να γίνει σαφής η λογική που ακολούθησε η ομάδα αξιολόγησης.

Στην περίπτωση της μη ορθής άσηπτης συμπεριφοράς χειριστή, η μέγιστη βαθμολογία Σοβαρότητας ($S=10$) αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι μια απευθείας παρέμβαση εντός της ζώνης Grade A μπορεί να μεταφέρει μικροοργανισμούς απευθείας στο ανοιχτό προϊόν, χωρίς κανένα μεσολαβούν φραγμό. Η σχετικά υψηλή βαθμολογία Πιθανότητας Εμφάνισης ($O=6$) αντανακλά την αναπόφευκτη συχνότητα ανθρώπινων παρεμβάσεων σε μια γραμμή που λειτουργεί επί ώρες, ακόμη και υπό άριστες συνθήκες εκπαίδευσης, ενώ η βαθμολογία Ανιχνευσιμότητας ($D=5$) αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι η οπτική επιτήρηση εντοπίζει προφανείς παραβάσεις αλλά όχι απαραίτητα λεπτές αποκλίσεις τεχνικής.

Στην περίπτωση της αστοχίας σφράγισης αμπουλών, η υψηλή βαθμολογία Ανιχνευσιμότητας ($D=6$) —η υψηλότερη μεταξύ όλων των τρόπων αστοχίας— αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι οι έλεγχοι εντός διεργασίας (IPC) ελέγχουν συνήθως δειγματοληπτικά και όχι το σύνολο των αμπουλών, με αποτέλεσμα μεμονωμένες ατελείς σφραγίσεις να μπορούν να διαφύγουν του ελέγχου μέχρι τον οπτικό έλεγχο ή, στη χειρότερη περίπτωση, να μην ανιχνευθούν καθόλου εάν η ατέλεια δεν είναι οπτικά εμφανής. Η παρατήρηση αυτή αιτιολογεί την πρόταση αυτοματοποιημένου, συνεχούς ελέγχου παραμέτρων σφράγισης που αναπτύχθηκε στην Ενότητα 5.9, ο οποίος στοχεύει ακριβώς στη βελτίωση αυτής της αδύναμης ανιχνευσιμότητας.

Στην περίπτωση της αστοχίας φίλτρου αποστείρωσης, η μέγιστη Σοβαρότητα ($S=10$) σε συνδυασμό με σχετικά χαμηλή Πιθανότητα Εμφάνισης ($O=4$) απεικονίζει έναν «κλασικό» κίνδυνο χαμηλής πιθανότητας αλλά καταστροφικής επίπτωσης, ο οποίος παραμένει στην κρίσιμη κατηγορία ($RPN=200$) ακριβώς λόγω της σοβαρότητάς του και όχι λόγω της

συχνότητάς του —μια διάκριση σημαντική για την ορθή διαχειριστική προτεραιοποίηση, όπως συζητήθηκε θεωρητικά στην Ενότητα 4.8.

5.8 Ανάλυση Αποτελεσμάτων

Η αρχική αξιολόγηση έδειξε ότι οι σημαντικότεροι κίνδυνοι της γραμμής σχετίζονται, κατά φθίνουσα σειρά επικινδυνότητας, με τις ανθρώπινες παρεμβάσεις κατά την άσηπτη πλήρωση, την αστοχία σφράγισης αμπουλών, την αστοχία του φίλτρου αποστείρωσης, την ανεπάρκεια της περιβαλλοντικής παρακολούθησης, την απώλεια της μονόδρομης ροής αέρα, την υπέρβαση του χρόνου παραμονής διαλύματος και το σφάλμα βαθμονόμησης οργάνων. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα των Agalloco και Akers (2021), οι οποίοι υποστηρίζουν ότι οι ανθρώπινες δραστηριότητες παραμένουν η κυριότερη πηγή μικροβιακού κινδύνου στις γραμμές πλήρωσης στείρων προϊόντων, ακόμη και όταν αυτές λειτουργούν εντός συστημάτων φραγμού όπως το RABS που περιγράφηκε στην Ενότητα 5.2.2.

Παρατηρείται επίσης ότι οι τρεις πρώτοι σε επικινδυνότητα τρόποι αστοχίας (άσηπτη συμπεριφορά, σφράγιση, φίλτρο αποστείρωσης) εντοπίζονται όλοι εντός ή αμέσως μετά την κρίσιμη ζώνη Grade A, γεγονός που επιβεβαιώνει την ορθότητα της απόφασης να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση σε αυτά τα στάδια κατά τη χαρτογράφηση της διεργασίας (Ενότητα 5.4), σε συμφωνία με τις κατευθύνσεις της σχετικής βιβλιογραφίας (Sandle, 2021).

5.9 Ανάπτυξη Διορθωτικών και Προληπτικών Ενεργειών (CAPA)

Για κάθε κρίσιμο τρόπο αστοχίας του Πίνακα 5.7 αναπτύχθηκαν στοχευμένα μέτρα ελέγχου, τα οποία συνδυάζουν διορθωτικές ενέργειες (αντιμετώπιση του υφιστάμενου κινδύνου) και προληπτικές ενέργειες (αποτροπή επανεμφάνισης).

Για τη μη ορθή άσηπτη συμπεριφορά, προτάθηκε συνδυασμός επανεκπαίδευσης του προσωπικού, συχνότερων δοκιμών προσομοίωσης πλήρωσης (media fills), συστηματικών παρατηρήσεων άσηπτης συμπεριφοράς (aseptic behavior observations) και προγράμματος περιοδικής πιστοποίησης χειριστών. Για την αστοχία του φίλτρου αποστείρωσης, προτάθηκαν

ενισχυμένες δοκιμές ακεραιότητας με διπλή επαλήθευση της εγκατάστασης και πρόγραμμα προληπτικής αντικατάστασης φίλτρων. Για την αστοχία σφράγισης, προτάθηκε αυτόματος έλεγχος των παραμέτρων σφράγισης σε πραγματικό χρόνο, δοκιμή ακεραιότητας περιέκτη-πώματος και στατιστικός έλεγχος διεργασίας (SPC). Για την απώλεια της μονόδρομης ροής αέρα, προτάθηκε συνεχής ηλεκτρονική παρακολούθηση (online monitoring) της ταχύτητας αέρα.

Για την ανεπαρκή περιβαλλοντική παρακολούθηση, προτάθηκε αύξηση της συχνότητας δειγματοληψιών, εγκατάσταση συστημάτων παρακολούθησης σωματιδίων σε πραγματικό χρόνο και συστηματική ανάλυση τάσεων. Για την υπέρβαση του χρόνου παραμονής διαλύματος, προτάθηκε αυτοματοποιημένη καταγραφή του χρόνου από την ολοκλήρωση της παρασκευής με ενσωματωμένο συναγερμό απόκλισης, καθώς και περιοδική επανεπικύρωση της μέγιστης επιτρεπόμενης διάρκειας παραμονής. Τέλος, για το σφάλμα βαθμονόμησης οργάνων μέτρησης, προτάθηκε αύξηση της συχνότητας του προγράμματος βαθμονόμησης και σταδιακή αντικατάσταση κρίσιμων οργάνων με εκδόσεις που διαθέτουν αυτόματη ειδοποίηση απόκλισης εκτός ανοχής (out-of-tolerance alert), μειώνοντας την εξάρτηση από τον προγραμματισμένο, περιοδικό έλεγχο.

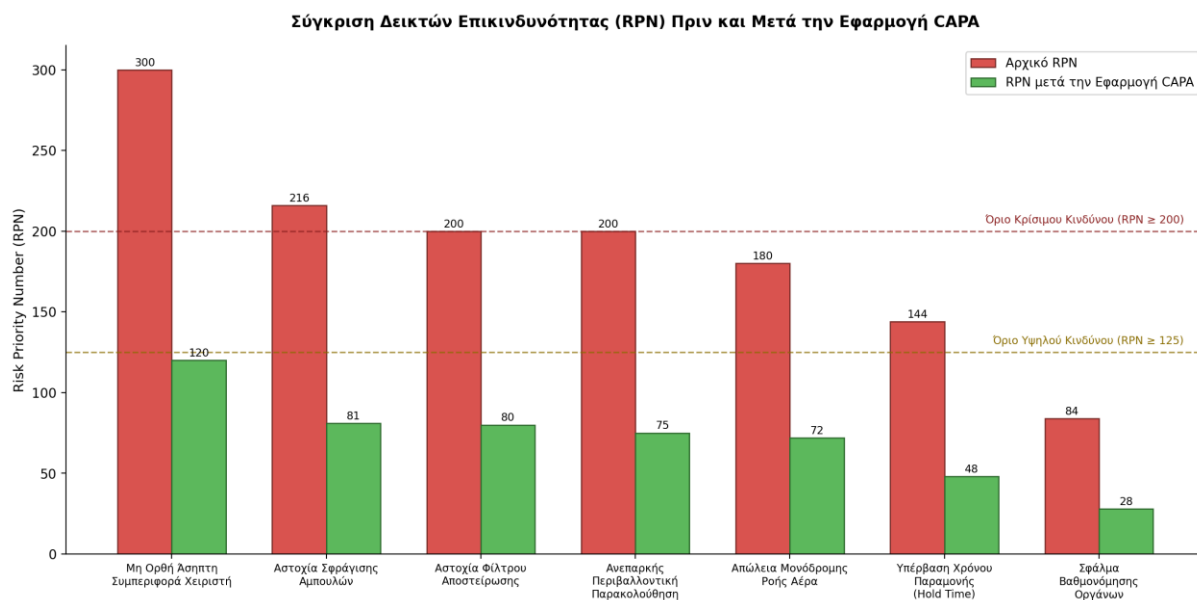
5.10 Επαναξιολόγηση Κινδύνων

Μετά την υποθετική εφαρμογή των προτεινόμενων ενεργειών CAPA, πραγματοποιήθηκε νέα αξιολόγηση των επτά τρόπων αστοχίας, με επαναπροσδιορισμό κυρίως της πιθανότητας εμφάνισης και της ανιχνευσιμότητας, δεδομένου ότι η σοβαρότητα μιας δυνητικής αστοχίας παραμένει εγγενές χαρακτηριστικό της και δεν μεταβάλλεται από τα μέτρα ελέγχου, όπως συζητήθηκε στην Ενότητα 4.12. Τα αποτελέσματα της επαναξιολόγησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.8 και απεικονίζονται συγκριτικά στην Εικόνα 5.4.

Πίνακας 5.8: Επαναξιολόγηση Κινδύνου (RPN) μετά την Εφαρμογή CAPA

Τρόπος Αστοχίας	Αρχικό RPN	RPN μετά CAPA	Ποσοστό Μείωσης
Μη ορθή άσηπτη συμπεριφορά χειριστή	300	120	60,0%

Τρόπος Αστοχίας	Αρχικό RPN	RPN μετά CAPA	Ποσοστό Μείωσης
Αστοχία σφράγισης αμπουλών	216	81	62,5%
Αστοχία φίλτρου αποστείρωσης	200	80	60,0%
Ανεπαρκής περιβαλλοντική παρακολούθηση	200	75	62,5%
Απώλεια μονόδρομης ροής αέρα	180	72	60,0%
Υπέρβαση χρόνου παραμονής (hold time)	144	48	66,7%
Σφάλμα βαθμονόμησης οργάνων	84	28	66,7%



Εικόνα 5.4: Σύγκριση Δεικτών RPN Πριν και Μετά την Εφαρμογή CAPA

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 5.4, όλοι οι κίνδυνοι μειώθηκαν σε ποσοστό μεγαλύτερο του 60% και μετατοπίστηκαν σε χαμηλότερη κατηγορία επικινδυνότητας βάσει του Πίνακα 4.2 (Ενότητα 4.8). Κανένας τρόπος αστοχίας δεν παραμένει πλέον πάνω από το όριο κρίσιμου κινδύνου ($RPN \geq 200$), γεγονός που καταδεικνύει την αποτελεσματικότητα των

προτεινόμενων μέτρων ελέγχου. Η μη ορθή άσηπτη συμπεριφορά χειριστή, παρά τη μεγαλύτερη απόλυτη μείωση (από 300 σε 120), παραμένει ο κίνδυνος με το υψηλότερο υπολειπόμενο RPN, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι ο ανθρώπινος παράγοντας εξακολουθεί να απαιτεί συνεχή προσοχή, ακόμη και μετά την εφαρμογή διορθωτικών μέτρων. Αντίθετα, οι δύο τρόποι αστοχίας που σχετίζονται με τα συστήματα υποστήριξης (χρόνος παραμονής, βαθμονόμηση) παρουσίασαν την υψηλότερη ποσοστιαία μείωση (66,7%), καθώς επρόκειτο για κινδύνους με σχετικά απλή, καλά καθορισμένη τεχνική λύση (αυτοματοποιημένη καταγραφή και ειδοποίηση), σε αντίθεση με τους κινδύνους που σχετίζονται με ανθρώπινη συμπεριφορά, η μεταβολή της οποίας απαιτεί συστηματικότερη και μακροπρόθεσμη προσπάθεια.

5.11 Συζήτηση των Ευρημάτων

Η εφαρμογή της FMEA απέδειξε ότι η συστηματική αξιολόγηση κινδύνου, όταν στηρίζεται σε σαφή και λεπτομερή περιγραφή του υπό εξέταση συστήματος, μπορεί να αναγνωρίσει αποτελεσματικά τις πλέον κρίσιμες πηγές επικινδυνότητας σε μια γραμμή πλήρωσης στείρων προϊόντων. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν τα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τη σημασία του ανθρώπινου παράγοντα, της περιβαλλοντικής παρακολούθησης και της ακεραιότητας των συστημάτων αποστείρωσης (Agalloco & Akers, 2021 · Sandle, 2021 · EMA, 2022).

Παράλληλα, η σύνδεση της FMEA με τη Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων και το Σύστημα Φαρμακευτικής Ποιότητας, όπως παρουσιάστηκε στο θεωρητικό πλαίσιο του Κεφαλαίου 2, ενίσχυσε σημαντικά την ερμηνεία και την πρακτική αξιοποίηση των προτεινόμενων μέτρων. Η αναλυτική περιγραφή της γραμμής παραγωγής (Ενότητα 5.2) αποδείχθηκε καθοριστική για την ποιότητα της ανάλυσης, καθώς επέτρεψε την ακριβή σύνδεση κάθε τρόπου αστοχίας με συγκεκριμένο εξοπλισμό, ζώνη καθαρότητας και στάδιο της διεργασίας, αντί για γενικές και αποσπασματικές παρατηρήσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η αναγνώριση των δύο πρόσθετων τρόπων αστοχίας που σχετίζονται με τα συστήματα υποστήριξης (Ενότητα 5.2.5), οι οποίοι δύσκολα θα είχαν εντοπιστεί χωρίς την προηγηθείσα λεπτομερή τεκμηρίωση αυτών των συστημάτων.

Η ανάλυση ανέδειξε επίσης μια σαφή ιεράρχηση μεταξύ κινδύνων που σχετίζονται με τον εξοπλισμό και το περιβάλλον, αφενός, και κινδύνων που σχετίζονται με την ανθρώπινη συμπεριφορά, αφετέρου. Ενώ οι πρώτοι αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά μέσω τεχνικών λύσεων —αυτοματισμού, βελτιωμένης παρακολούθησης, συχνότερης συντήρησης— οι δεύτεροι απαιτούν μακροπρόθεσμη επένδυση σε εκπαίδευση, κουλτούρα ποιότητας και συστηματική παρακολούθηση συμπεριφοράς, θέμα που αναπτύσσεται περαιτέρω στην Ενότητα 6.3 και στην Ενότητα 7.3.

5.12 Ανάλυση Ευαισθησίας της Βαθμολόγησης

Δεδομένου του υποκειμενικού στοιχείου που ενυπάρχει στη βαθμολόγηση Severity–Occurrence–Detection, όπως συζητήθηκε στην Ενότητα 4.13, κρίθηκε σκόπιμο να εξεταστεί η ευαισθησία των συμπερασμάτων της ανάλυσης σε πιθανές μικρές αποκλίσεις της βαθμολόγησης. Για τον σκοπό αυτό, εξετάστηκε η επίδραση μιας υποθετικής μεταβολής ± 1 μονάδας σε κάθε παράμετρο (S, O, D) των επτά τρόπων αστοχίας του Πίνακα 5.7 στην τελική τους ιεράρχηση.

Η ανάλυση έδειξε ότι η πρώτη θέση της μη ορθής άσηπτης συμπεριφοράς χειριστή (RPN=300) παραμένει σταθερή για κάθε ρεαλιστική συνδυαστική μεταβολή των παραμέτρων της εντός του εύρους ± 1 , καθώς η απόστασή της από τον επόμενο σε κατάταξη τρόπο αστοχίας (RPN=216) είναι αρκετά μεγάλη ώστε να απορροφά τέτοιες μικρές διακυμάνσεις. Αντίθετα, η σχετική κατάταξη μεταξύ της αστοχίας φίλτρου αποστείρωσης και της ανεπαρκούς περιβαλλοντικής παρακολούθησης, οι οποίες παρουσίασαν πανομοιότυπο RPN=200, αποδείχθηκε ευαίσθητη σε μικρές μεταβολές βαθμολόγησης, γεγονός αναμενόμενο δεδομένης της ισοβαθμίας τους.

Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνει τη σημασία της συστάσης που διατυπώθηκε στην Ενότητα 4.8, σύμφωνα με την οποία η ιεράρχηση βάσει RPN πρέπει να συμπληρώνεται με ξεχωριστή εξέταση της βαθμολογίας Σοβαρότητας, ιδίως σε περιπτώσεις ισοβαθμίας ή οριακής διαφοράς RPN μεταξύ τρόπων αστοχίας, ώστε η τελική ιεράρχηση προτεραιοτήτων να μην εξαρτάται υπερβολικά από μικρές, ενδεχομένως υποκειμενικές διαφορές στη βαθμολόγηση μεμονωμένων παραμέτρων.

5.13 Συμπεράσματα Κεφαλαίου 5

Η μελέτη περίπτωσης κατέδειξε ότι η εφαρμογή της FMEA αποτελεί αποτελεσματικό εργαλείο αναγνώρισης και διαχείρισης κινδύνων σε γραμμές πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών, υπό την προϋπόθεση ότι στηρίζεται σε λεπτομερή περιγραφή του συστήματος που εξετάζεται. Η ανάλυση, μέσω του ενιαίου φύλλου εργασίας του Πίνακα 5.7, επέτρεψε την ιεράρχηση επτά κρίσιμων κινδύνων, την ανάπτυξη στοχευμένων ενεργειών CAPA και τη σημαντική μείωση του υπολειπόμενου κινδύνου κατά περισσότερο από 60% σε όλους τους εξετασθέντες τρόπους αστοχίας. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των αρχών Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας και επιβεβαιώνουν τη σημασία της ολοκληρωμένης εφαρμογής GMP, QRM, QbD και CCS στη διασφάλιση της στείροτητας των φαρμακευτικών προϊόντων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 - ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

6.1 Εισαγωγή

Η αποτελεσματική διαχείριση κινδύνων αποτελεί βασική προϋπόθεση για τη διασφάλιση της ποιότητας και της ασφάλειας των φαρμακευτικών προϊόντων. Στο προηγούμενο κεφάλαιο παρουσιάστηκε η αναλυτική περιγραφή της γραμμής παραγωγής και η εφαρμογή της μεθόδου FMEA σε αυτήν, με στόχο την αναγνώριση και αξιολόγηση των σημαντικότερων κινδύνων που ενδέχεται να επηρεάσουν τη στεριότητα του προϊόντος.

Σκοπός του παρόντος κεφαλαίου είναι η κριτική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης περίπτωσης, η σύγκρισή τους με τα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας και η αξιολόγησή τους υπό το πρίσμα των σύγχρονων κανονιστικών απαιτήσεων, συμπεριλαμβανομένων των ICH Q9(R1), ICH Q10 και του νέου Annex 1 (EMA, 2022· ICH, 2023).

Η συζήτηση εστιάζει ιδιαίτερα στη σημασία του ανθρώπινου παράγοντα, της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμολύνσεων, της περιβαλλοντικής παρακολούθησης, των συστημάτων υποστήριξης και των σύγχρονων ψηφιακών συστημάτων ποιότητας στο πλαίσιο της σύγχρονης φαρμακευτικής παραγωγής, ακολουθώντας τη σειρά με την οποία αναδείχθηκαν οι επτά τρόποι αστοχίας στο ενιαίο φύλλο εργασίας FMEA της Ενότητας 5.6.

6.2 Ερμηνεία των Αποτελεσμάτων της FMEA

Η εφαρμογή της FMEA κατέδειξε ότι οι σημαντικότεροι κίνδυνοι της υπό μελέτη γραμμής παραγωγής σχετίζονται κυρίως με τις ανθρώπινες παρεμβάσεις, την ακεραιότητα του συστήματος αποστείρωσης, τη διατήρηση της στεριότητας κατά την πλήρωση, τη λειτουργία των συστημάτων HVAC και την αποτελεσματικότητα της περιβαλλοντικής παρακολούθησης. Το σημαντικότερο εύρημα της ανάλυσης ήταν ότι η μη ορθή άσηπτη συμπεριφορά των χειριστών παρουσίασε τον υψηλότερο δείκτη επικινδυνότητας ($RPN = 300$).

Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί πλήρως με τη διεθνή βιβλιογραφία. Οι Agalloco και Akers (2021) υποστηρίζουν ότι ο άνθρωπος αποτελεί τη σημαντικότερη πηγή μικροβιακής επιμόλυνσης στις άσηπτες διεργασίες, καθώς ακόμη και μικρές αποκλίσεις από τις

καθιερωμένες πρακτικές μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά το μικροβιακό φορτίο των καθαρών χώρων. Ανάλογα συμπεράσματα παρουσιάζουν οι Whyte (2010) και Sandle (2021), οι οποίοι αναφέρουν ότι οι περισσότερες αποκλίσεις σε περιβάλλοντα άσηπτης παραγωγής συνδέονται άμεσα με ανθρώπινες δραστηριότητες, όπως η λανθασμένη ένδυση, οι ακατάλληλες παρεμβάσεις, η παραβίαση της μονόδρομης ροής αέρα και η ανεπαρκής εκπαίδευση προσωπικού.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν επομένως τη θέση της βιβλιογραφίας ότι η τεχνολογία από μόνη της —ακόμη και σε γραμμές εξοπλισμένες με RABS, όπως αυτή που περιγράφηκε στην Ενότητα 5.2— δεν επαρκεί για τη διασφάλιση της στειρότητας εάν δεν συνοδεύεται από υψηλό επίπεδο συμμόρφωσης του προσωπικού. Το εύρημα αυτό έχει σημαντικές πρακτικές προεκτάσεις για τον σχεδιασμό προγραμμάτων επένδυσης σε ποιότητα: μια φαρμακευτική επιχείρηση που επενδύει αποκλειστικά σε τεχνολογικό εκσυγχρονισμό, παραβλέποντας παράλληλα τα προγράμματα εκπαίδευσης και συμπεριφορικής παρακολούθησης του προσωπικού, ενδέχεται να μην επιτύχει την αναμενόμενη μείωση κινδύνου.

6.3 Ανάλυση Κινδύνων που Σχετίζονται με τον Ανθρώπινο Παράγοντα

Η αναθεώρηση του Annex 1 το 2022 έδωσε ιδιαίτερη έμφαση στον ανθρώπινο παράγοντα ως κρίσιμο στοιχείο της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμολύνσεων (EMA, 2022). Η υψηλή τιμή RPN που καταγράφηκε για τις ανθρώπινες παρεμβάσεις αντανάκλα τρεις βασικές πραγματικότητες: πρώτον, οι χειριστές αποτελούν τη σημαντικότερη πηγή σωματιδιακής και μικροβιακής επιβάρυνσης των καθαρών χώρων, όπως αναλύθηκε θεωρητικά στην Ενότητα 2.6· δεύτερον, οι ανθρώπινες παρεμβάσεις είναι δύσκολο να εξαλειφθούν πλήρως ακόμη και σε αυτοματοποιημένες γραμμές παραγωγής· και τρίτον, η ανίχνευση μιας λανθασμένης άσηπτης πρακτικής πριν επηρεάσει το προϊόν είναι συχνά ιδιαίτερα δύσκολη, γεγονός που αντικατοπτρίστηκε στη σχετικά υψηλή βαθμολογία Ανιχνευσιμότητας ($D=5$) που αποδόθηκε σε αυτόν τον τρόπο αστοχίας στον Πίνακα 5.7.

Οι Agalloco και Akers (2021) υποστηρίζουν ότι η αποτελεσματικότερη στρατηγική μείωσης του συγκεκριμένου κινδύνου είναι ο συνδυασμός εντατικής εκπαίδευσης, δοκιμών

προσομοίωσης πλήρωσης (media fills), προσομοίωσης άσηπτης διεργασίας, συστηματικών παρατηρήσεων συμπεριφοράς και συνεχούς αξιολόγησης προσωπικού. Η εφαρμογή των συγκεκριμένων CAPA στην παρούσα μελέτη οδήγησε σε μείωση του RPN από 300 σε 120, γεγονός που καταδεικνύει τη σημαντική αποτελεσματικότητα των προτεινόμενων μέτρων, χωρίς ωστόσο να μηδενίζει τον κίνδυνο, όπως συζητήθηκε στην Ενότητα 5.10.

Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι η μείωση του κινδύνου που σχετίζεται με τον άνθρωπο δεν μπορεί ποτέ να είναι τόσο απόλυτη όσο η μείωση κινδύνων που σχετίζονται αμιγώς με εξοπλισμό, καθώς η ανθρώπινη συμπεριφορά υπόκειται σε φυσική διακύμανση που δεν εξαλείφεται πλήρως μέσω εκπαίδευσης. Η παρατήρηση αυτή δικαιολογεί τη συνεχή, μακροπρόθεσμη επένδυση σε προγράμματα συμπεριφορικής παρακολούθησης, αντί για μια εφάπαξ διορθωτική παρέμβαση.

6.4 Συζήτηση των Κινδύνων που Συνδέονται με τη Διήθηση Αποστείρωσης

Η αστοχία του φίλτρου αποστείρωσης αναδείχθηκε ως ένας από τους σημαντικότερους κινδύνους της διεργασίας. Η βιβλιογραφία αναγνωρίζει ότι η διήθηση αποστείρωσης αποτελεί κρίσιμο σημείο ελέγχου στις διεργασίες παραγωγής στείρων φαρμακευτικών προϊόντων (FDA, 2004). Οι Sandle (2021) και Agalloco και Akers (2021) υποστηρίζουν ότι η αποτελεσματικότητα της διεργασίας εξαρτάται από την ακεραιότητα των φίλτρων, τη σωστή εγκατάσταση, τις δοκιμές ακεραιότητας και τη διατήρηση των κατάλληλων συνθηκών λειτουργίας.

Η υψηλή βαθμολογία σοβαρότητας (Severity = 10) που αποδόθηκε στον συγκεκριμένο κίνδυνο θεωρείται απόλυτα δικαιολογημένη, καθώς οποιαδήποτε αστοχία του φίλτρου μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη απώλεια στείροτητας του προϊόντος. Η σημαντική μείωση του RPN μετά την εφαρμογή των CAPA υποδεικνύει ότι τα μέτρα ελέγχου που βασίζονται σε ενισχυμένες δοκιμές ακεραιότητας και προληπτική συντήρηση μπορούν να μειώσουν ουσιαστικά το επίπεδο κινδύνου. Ο κίνδυνος αυτός συνδέεται στενά και με τον τρόπο αστοχίας της υπέρβασης χρόνου παραμονής διαλύματος (Ενότητα 5.6), καθώς και οι δύο επηρεάζουν άμεσα το αποτέλεσμα του ίδιου κρίσιμου σημείου ελέγχου, γεγονός που αναδεικνύει τη

σημασία της αντιμετώπισής τους ως ενιαίου συστήματος και όχι ως μεμονωμένων, ανεξάρτητων κινδύνων.

6.5 Συζήτηση των Κινδύνων HVAC και Μονόδρομης Ροής Αέρα

Η μονόδρομη ροή αέρα αποτελεί θεμελιώδη προϋπόθεση για τη διατήρηση της στεριότητας σε περιβάλλοντα Grade A. Σύμφωνα με τον Whyte (2010), η αποτελεσματικότητα των συστημάτων HVAC επηρεάζει άμεσα τη συγκέντρωση σωματιδίων, τη μικροβιακή επιβάρυνση και την αποτελεσματικότητα της άσηπτης επεξεργασίας. Η παρούσα μελέτη ανέδειξε ότι η απώλεια της μονόδρομης ροής αέρα αποτελεί σημαντικό κίνδυνο (RPN = 180), εύρημα συμβατό με τα αποτελέσματα των Sandle (2015) και της EMA (2022), οι οποίοι επισημαίνουν ότι οι αποκλίσεις HVAC συγκαταλέγονται στις συχνότερες αιτίες περιβαλλοντικών αποκλίσεων σε εγκαταστάσεις στείρας παραγωγής.

Η εφαρμογή συνεχούς παρακολούθησης κρίσιμων παραμέτρων μέσω αυτοματοποιημένων συστημάτων θεωρείται πλέον βέλτιστη πρακτική σύμφωνα με το Annex 1 (EMA, 2022). Η σύνδεση του συγκεκριμένου κινδύνου με τα συστήματα υποστήριξης που περιγράφηκαν στην Ενότητα 5.2.5 —και ειδικότερα με το σύστημα διαχείρισης κτιρίου (BMS) και τον καταρράκτη πίεσης— καταδεικνύει ότι η αξιοπιστία μιας γραμμής άσηπτης παραγωγής δεν εξαρτάται αποκλειστικά από τον κύριο παραγωγικό εξοπλισμό αλλά, εξίσου σημαντικά, από την απρόσκοπτη λειτουργία των υποστηρικτικών υποδομών της εγκατάστασης.

6.6 Περιβαλλοντική Παρακολούθηση και Διαχείριση Κινδύνου

Η περιβαλλοντική παρακολούθηση αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς επιβεβαίωσης της κατάστασης ελέγχου (state of control). Σύμφωνα με το κεφάλαιο <1116> της Αμερικανικής Φαρμακοποιίας, τα δεδομένα περιβαλλοντικής παρακολούθησης δεν πρέπει να αξιολογούνται αποσπασματικά αλλά μέσω ανάλυσης τάσεων και στατιστικής επεξεργασίας (USP, 2023). Η ανάλυση FMEA ανέδειξε ότι η ανεπαρκής περιβαλλοντική παρακολούθηση

συνιστά σημαντικό κίνδυνο ($RPN = 200$), καθώς ενδέχεται να καθυστερήσει την αναγνώριση μικροβιακών αποκλίσεων.

Οι Sandle (2015) και η PDA (2014) υποστηρίζουν ότι η αξιοποίηση των τάσεων περιβαλλοντικής παρακολούθησης επιτρέπει την έγκαιρη ανίχνευση προβλημάτων, την προληπτική λήψη μέτρων και την αποτελεσματικότερη διαχείριση κινδύνων. Η διαπίστωση αυτή υποστηρίζει την αυξανόμενη τάση ενσωμάτωσης των δεδομένων περιβαλλοντικής παρακολούθησης στις αξιολογήσεις FMEA και στα συστήματα CCS, όπως συζητήθηκε ήδη στην Ενότητα 2.5. Αξίζει να σημειωθεί ότι η περιβαλλοντική παρακολούθηση λειτουργεί, ουσιαστικά, ως ο μηχανισμός ανίχνευσης (Detection) για πολλούς από τους υπόλοιπους έξι τρόπους αστοχίας του Πίνακα 5.7· η αδυναμία του ίδιου του συστήματος παρακολούθησης δημιουργεί, επομένως, ένα είδος «μετα-κινδύνου» που επιδεινώνει έμμεσα την ανιχνευσιμότητα όλων των υπόλοιπων κινδύνων της γραμμής.

6.7 Συσχέτιση των Αποτελεσμάτων με το Νέο Annex 1

Ένα από τα σημαντικότερα ευρήματα της μελέτης είναι ότι οι κρίσιμοι κίνδυνοι που αναγνωρίστηκαν μέσω της FMEA συμπίπτουν σε μεγάλο βαθμό με τους τομείς που δίνει έμφαση το νέο Annex 1, δηλαδή τις ανθρώπινες παρεμβάσεις, τη Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων, την περιβαλλοντική παρακολούθηση, την προσομοίωση της διεργασίας και τη διαχείριση κινδύνου εν γένει (EMA, 2022). Η σύμπτωση αυτή επιβεβαιώνει ότι η εφαρμογή της FMEA αποτελεί αποτελεσματικό εργαλείο συμμόρφωσης με τις σύγχρονες κανονιστικές απαιτήσεις.

Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει ότι η αξιολόγηση κινδύνου μπορεί να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο ως εργαλείο ποιότητας αλλά και ως μηχανισμός υποστήριξης της κανονιστικής συμμόρφωσης, καθώς παρέχει την τεκμηρίωση που απαιτείται για την απόδειξη της αποτελεσματικότητας της CCS κατά τη διάρκεια κανονιστικών επιθεωρήσεων. Στην πράξη, ένα ενιαίο, καλά τεκμηριωμένο φύλλο εργασίας FMEA, όπως αυτό της Ενότητας 5.6, μπορεί να λειτουργήσει ως άμεσο αποδεικτικό στοιχείο προς τους επιθεωρητές ότι η εγκατάσταση διαθέτει ουσιαστική, όχι απλώς τυπική, κατανόηση των κινδύνων της.

6.8 Συσχέτιση με τις Αρχές του Σχεδιασμού Ποιότητας από την Αρχή

Τα αποτελέσματα της FMEA παρουσιάζουν ισχυρή σύνδεση με τις αρχές του QbD. Σύμφωνα με το ICH Q8(R2), η κατανόηση των σχέσεων μεταξύ Κρίσιμων Χαρακτηριστικών Ποιότητας (CQAs) και Κρίσιμων Παραμέτρων Διεργασίας (CPPs) αποτελεί βασική προϋπόθεση για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών ελέγχου (ICH, 2009a). Η ανάλυση κινδύνου επέτρεψε την αναγνώριση κρίσιμων CPPs, όπως η ταχύτητα πλήρωσης, η ακεραιότητα των φίλτρων, η ταχύτητα της μονόδρομης ροής αέρα, η θερμοκρασία σφράγισης, ο χρόνος παραμονής διαλύματος και η ακρίβεια βαθμονόμησης οργάνων μέτρησης.

Η γνώση αυτή μπορεί να αξιοποιηθεί για την ανάπτυξη Σχεδιαστικού Χώρου και Στρατηγικής Ελέγχου, ενισχύοντας την αξιοπιστία της παραγωγικής διαδικασίας. Ειδικότερα, η ρητή σύνδεση κάθε CPP με έναν συγκεκριμένο τρόπο αστοχίας του Πίνακα 5.7 παρέχει ένα έτοιμο πλαίσιο ιεράρχησης για το ποιες παράμετροι πρέπει να συμπεριληφθούν με προτεραιότητα σε ένα μελλοντικό πρόγραμμα ανάπτυξης Σχεδιαστικού Χώρου, αποφεύγοντας τη σπατάλη πόρων σε λιγότερο κρίσιμες μεταβλητές.

6.9 Συσχέτιση με την Ψηφιακή Μετάβαση (Pharma 4.0)

Η σύγχρονη βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η αξιολόγηση κινδύνου εξελίσσεται σταδιακά από στατική διαδικασία σε δυναμικό και ψηφιακά υποστηριζόμενο σύστημα λήψης αποφάσεων (ISPE, 2023). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αναδεικνύουν πολλαπλές δυνατότητες ενσωμάτωσης τεχνολογιών Pharma 4.0, όπως η περιβαλλοντική παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο, η προγνωστική συντήρηση εξοπλισμού, η ανάλυση τάσεων με τεχνητή νοημοσύνη, οι ψηφιακές πλατφόρμες FMEA και τα αυτοματοποιημένα συστήματα CAPA.

Οι ISPE (2023) και Sandle (2023) υποστηρίζουν ότι οι τεχνολογίες αυτές μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά την ακρίβεια και την αποτελεσματικότητα των αναλύσεων κινδύνου, μια μετάβαση που αναμένεται να αποτελέσει βασική κατεύθυνση ανάπτυξης των Συστημάτων Φαρμακευτικής Ποιότητας κατά την επόμενη δεκαετία. Δύο από τους τρόπους αστοχίας που

αναγνωρίστηκαν στην παρούσα μελέτη —η απώλεια μονόδρομης ροής αέρα και το σφάλμα βαθμονόμησης οργάνων— αποτελούν ήδη σήμερα υποψήφιους για πλήρη αυτοματοποίηση της παρακολούθησής τους μέσω αισθητήρων IoT (Internet of Things) και προγνωστικών αλγορίθμων συντήρησης, γεγονός που θα μπορούσε να μειώσει περαιτέρω το υπολειπόμενο RPN τους πέραν όσων επιτεύχθηκαν με τα συμβατικά μέτρα CAPA της Ενότητας 5.8.

6.10 Περιορισμοί της Μελέτης

Παρά τα σημαντικά ευρήματα, η παρούσα εργασία παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, η μελέτη βασίζεται σε αντιπροσωπευτική, τυπική γραμμή παραγωγής και όχι σε πραγματικά βιομηχανικά δεδομένα συγκεκριμένης εγκατάστασης. Δεύτερον, οι βαθμολογίες Σοβαρότητας, Πιθανότητας Εμφάνισης και Ανιχνευσιμότητας βασίζονται σε αξιολόγηση ειδικών και ενδέχεται να επηρεάζονται από υποκειμενικούς παράγοντες, όπως συζητήθηκε στην Ενότητα 4.13. Τρίτον, η ανάλυση δεν ενσωματώνει πραγματικά ιστορικά δεδομένα περιβαλλοντικής παρακολούθησης ή τάσεων από δοκιμές προσομοίωσης πλήρωσης.

Τέταρτον, η επαναξιολόγηση του υπολειπόμενου κινδύνου μετά τα CAPA (Ενότητα 5.10) βασίζεται σε εκτιμήσεις της αναμενόμενης αποτελεσματικότητας των προτεινόμενων μέτρων και όχι σε πραγματικά μετρημένα αποτελέσματα εφαρμογής τους σε βάθος χρόνου, καθώς κάτι τέτοιο θα απαιτούσε παρακολούθηση πολλών μηνών ή ετών μετά την υλοθέτησή τους σε πραγματική εγκατάσταση. Ωστόσο, οι περιορισμοί αυτοί δεν μειώνουν τη χρησιμότητα της μελέτης ως υποδείγματος εφαρμογής της FMEA σε περιβάλλοντα στείρας παραγωγής, ιδίως δεδομένης της αναλυτικής περιγραφής του συστήματος στην οποία στηρίχθηκε η ανάλυση.

6.11 Συνολική Αποτίμηση των Ευρημάτων

Η εφαρμογή της FMEA απέδειξε ότι η συστηματική αξιολόγηση κινδύνου μπορεί να εντοπίσει αποτελεσματικά τις σημαντικότερες πηγές επικινδυνότητας σε μια γραμμή πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών. Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν ότι ο ανθρώπινος παράγοντας αποτελεί τον σημαντικότερο κίνδυνο, ότι η αποτελεσματική Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων είναι

απαραίτητη, ότι τα συστήματα περιβαλλοντικής παρακολούθησης αποτελούν κρίσιμο μηχανισμό πρόληψης, ότι τα υποστηρικτικά συστήματα της εγκατάστασης συνεισφέρουν επίσης μετρήσιμο κίνδυνο, ότι η εφαρμογή CAPA μειώνει σημαντικά το επίπεδο επικινδυνότητας και ότι οι αρχές QRM και QbD λειτουργούν συμπληρωματικά. Τα συμπεράσματα αυτά συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία και υποστηρίζουν την περαιτέρω ενσωμάτωση προσεγγίσεων βασισμένων στον κίνδυνο στη φαρμακευτική παραγωγή.

6.12 Σύγκριση με Δείκτες Απόδοσης του Κλάδου

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης με δημοσιευμένους δείκτες απόδοσης του κλάδου παρέχει επιπλέον πλαίσιο ερμηνείας. Σύμφωνα με στοιχεία που δημοσιεύονται περιοδικά από κανονιστικές αρχές, οι αποκλίσεις που σχετίζονται με τον ανθρώπινο παράγοντα αντιπροσωπεύουν σταθερά τη μεγαλύτερη κατηγορία ευρημάτων επιθεωρήσεων σε εγκαταστάσεις άσηπτης παραγωγής παγκοσμίως, εύρημα πλήρως συμβατό με την ιεράρχηση κινδύνων που προέκυψε από την ανάλυση FMEA του Κεφαλαίου 5, όπου η άσηπτη συμπεριφορά χειριστή κατέλαβε την πρώτη θέση με μεγάλη διαφορά από τους υπόλοιπους τρόπους αστοχίας.

Παρόμοια, οι αποκλίσεις που σχετίζονται με συστήματα HVAC και περιβαλλοντική παρακολούθηση αναφέρονται συχνά στη δεύτερη και τρίτη θέση δημοσιευμένων κατατάξεων ευρημάτων επιθεωρήσεων, μια σειρά που αντιστοιχεί σε γενικές γραμμές με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, όπου οι δύο αυτές κατηγορίες κινδύνου κατατάχθηκαν επίσης μεταξύ των πλέον σημαντικών. Η συνέπεια αυτή μεταξύ των ευρημάτων της μελέτης περίπτωσης και των γενικότερων τάσεων του κλάδου ενισχύει την εμπιστοσύνη στην εγκυρότητα της προσέγγισης που ακολουθήθηκε, χωρίς ωστόσο να υποκαθιστά την ανάγκη για επικύρωση με πραγματικά δεδομένα συγκεκριμένης εγκατάστασης, όπως επισημάνθηκε στην Ενότητα 6.10.

6.13 Ενσωμάτωση με Άλλα Εργαλεία Ποιότητας

Τα ευρήματα της FMEA δεν λειτουργούν απομονωμένα αλλά μπορούν να τροφοδοτήσουν και να τροφοδοτηθούν από άλλα εργαλεία ποιότητας που χρησιμοποιούνται ευρέως στη φαρμακοβιομηχανία. Ο Στατιστικός Έλεγχος Διεργασίας (Statistical Process Control – SPC), ο οποίος προτάθηκε ως μέτρο CAPA για τον τρόπο αστοχίας της σφράγισης αμπουλών στην Ενότητα 5.9, μπορεί να παρέχει συνεχή, ποσοτική ανατροφοδότηση σχετικά με τη σταθερότητα μιας διεργασίας, επιτρέποντας την έγκαιρη ανίχνευση τάσεων μετατόπισης πριν αυτές οδηγήσουν σε πραγματική απόκλιση εκτός προδιαγραφών (Montgomery, 2020).

Αντίστοιχα, η ανάλυση βασικής αιτίας (Root Cause Analysis), η οποία εφαρμόζεται συνήθως μετά την εμφάνιση μιας πραγματικής απόκλισης, μπορεί να χρησιμοποιήσει το φύλλο εργασίας FMEA του Πίνακα 5.7 ως σημείο εκκίνησης, καθώς οι ήδη τεκμηριωμένες πιθανές αιτίες κάθε τρόπου αστοχίας παρέχουν έναν κατάλογο πρώτων υποθέσεων προς διερεύνηση, επιταχύνοντας τη διαδικασία διερεύνησης. Η αμφίδρομη αυτή σχέση μεταξύ προληπτικής ανάλυσης κινδύνου (FMEA) και αντιδραστικής διερεύνησης αποκλίσεων (root cause analysis) αντικατοπτρίζει την ευρύτερη φιλοσοφία του συνεχούς κύκλου ποιότητας που παρουσιάστηκε στην Εικόνα 5.1 του Κεφαλαίου 5.

6.14 Επιπτώσεις για Επιχειρήσεις Διαφορετικού Μεγέθους

Η πρακτική εφαρμοσιμότητα των ευρημάτων της παρούσας μελέτης διαφοροποιείται ανάλογα με το μέγεθος και τους διαθέσιμους πόρους της φαρμακευτικής επιχείρησης. Μεγάλοι πολυεθνικοί οργανισμοί διαθέτουν συνήθως εξειδικευμένα τμήματα διαχείρισης κινδύνου, προηγμένα συστήματα ψηφιακής παρακολούθησης και σημαντικούς πόρους για την υλοποίηση του πλήρους φάσματος των προτεινόμενων ενεργειών CAPA της Ενότητας 5.9, συμπεριλαμβανομένων και των πλέον απαιτητικών σε επενδύσεις, όπως η εγκατάσταση συστημάτων συνεχούς παρακολούθησης σωματιδίων σε πραγματικό χρόνο.

Αντίθετα, μικρότερες φαρμακευτικές επιχειρήσεις ή μονάδες παραγωγής με περιορισμένους πόρους ενδέχεται να χρειαστεί να ιεραρχήσουν την υλοποίηση των προτεινόμενων μέτρων με βάση το λόγο κόστους-οφέλους, δίνοντας προτεραιότητα σε παρεμβάσεις χαμηλού κόστους

αλλά υψηλής επίδρασης, όπως η ενίσχυση των προγραμμάτων εκπαίδευσης προσωπικού (Παράρτημα Η), η οποία αντιμετωπίζει τον σημαντικότερο μεμονωμένο κίνδυνο της ανάλυσης χωρίς να απαιτεί σημαντική επένδυση σε νέο εξοπλισμό. Η προσέγγιση αυτή αντικατοπτρίζει τη λογική αναλογικότητας που διέπει το ίδιο το ICH Q9(R1), σύμφωνα με το οποίο το επίπεδο προσπάθειας μιας δραστηριότητας διαχείρισης κινδύνου πρέπει να είναι ανάλογο του επιπέδου κινδύνου (ICH, 2023), αλλά και ρεαλιστικά προσαρμοσμένο στις δυνατότητες κάθε οργανισμού.

Σε κάθε περίπτωση, η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε στην παρούσα εργασία —αναλυτική περιγραφή συστήματος πριν την ανάλυση κινδύνου— δεν απαιτεί σημαντική επένδυση πόρων καθαυτή, καθώς βασίζεται κυρίως σε οργανωτική πειθαρχία και συστηματική τεκμηρίωση παρά σε νέες τεχνολογικές επενδύσεις, καθιστώντας την προσιτή για οργανισμούς κάθε μεγέθους.

6.15 Προοπτικές Εξέλιξης της Ανάλυσης

Η στατική εικόνα που παρέχει η ανάλυση FMEA του Κεφαλαίου 5 αντιπροσωπεύει ένα συγκεκριμένο χρονικό στιγμιότυπο της γραμμής παραγωγής, με βάση τα δεδομένα και τις παραδοχές που ίσχυαν κατά τον χρόνο διεξαγωγής της. Στην πράξη, μια εγκατάσταση που υιοθετεί τη μεθοδολογία αυτή θα πρέπει να προβλέψει μηχανισμούς περιοδικής επανεξέτασης, όπως προτάθηκε στο Παράρτημα Α, ώστε η ανάλυση να παραμένει επίκαιρη καθώς μεταβάλλονται ο εξοπλισμός, οι διαδικασίες ή η κανονιστική απαίτηση.

Μακροπρόθεσμα, όπως συζητήθηκε στην Ενότητα 6.9, αναμένεται η σταδιακή μετάβαση από αυτή τη «στατική» λογική περιοδικής επανεξέτασης προς πιο δυναμικά μοντέλα, στα οποία η βαθμολόγηση Occurrence και Detection ενημερώνεται σχεδόν αυτόματα με βάση εισερχόμενα δεδομένα από συστήματα περιβαλλοντικής παρακολούθησης σε πραγματικό χρόνο, αισθητήρες κατάστασης εξοπλισμού, και ιστορικά αρχεία αποκλίσεων. Μια τέτοια εξέλιξη δεν θα καταργούσε την ανάγκη για τη θεμελιώδη, αναλυτική περιγραφή του συστήματος που αναπτύχθηκε στην Ενότητα 5.2 της παρούσας εργασίας, αλλά θα την αξιοποιούσε ως σταθερή βάση πάνω στην οποία θα εφαρμόζονταν δυναμικοί, αυτοματοποιημένοι μηχανισμοί επικαιροποίησης της βαθμολόγησης κινδύνου, συνδυάζοντας το καλύτερο και των δύο

προσεγγίσεων: τη σταθερότητα και τεκμηρίωση μιας προσεκτικά δομημένης ανάλυσης με την επικαιρότητα δεδομένων πραγματικού χρόνου.

6.16 Συμπεράσματα Κεφαλαίου 6

Η συζήτηση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι η FMEA αποτελεί ένα αποτελεσματικό εργαλείο εφαρμογής των αρχών Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας στις διεργασίες παραγωγής στείρων φαρμακευτικών προϊόντων. Η μελέτη επιβεβαίωσε τη σημασία του ανθρώπινου παράγοντα, της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμολύνσεων και της περιβαλλοντικής παρακολούθησης ως κρίσιμων στοιχείων διασφάλισης της στείρας, ενώ ανέδειξε επιπλέον τη σημασία των υποστηρικτικών συστημάτων της εγκατάστασης, τα οποία συχνά παραβλέπονται σε λιγότερο ολιστικές αναλύσεις κινδύνου. Παράλληλα, κατέδειξε ότι η ενσωμάτωση των αρχών QRM, QbD και Pharma 4.0 μπορεί να ενισχύσει σημαντικά την αποτελεσματικότητα των συστημάτων ποιότητας και να συμβάλει στη διατήρηση υψηλού επιπέδου προστασίας των ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

7.1 Εισαγωγή

Η φαρμακευτική βιομηχανία συγκαταλέγεται μεταξύ των πλέον αυστηρά ρυθμιζόμενων βιομηχανικών κλάδων παγκοσμίως, καθώς η ποιότητα των παραγόμενων προϊόντων συνδέεται άμεσα με την προστασία της ανθρώπινης ζωής και της δημόσιας υγείας. Η παραγωγή στείρων ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων αποτελεί μία από τις πιο απαιτητικές και κρίσιμες διεργασίες της σύγχρονης φαρμακοβιομηχανίας, δεδομένου ότι ακόμη και μικρές αποκλίσεις από τις προκαθορισμένες προδιαγραφές μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές επιπτώσεις για τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων μικροβιακών λοιμώξεων, σηπτικών επεισοδίων ή θεραπευτικής αποτυχίας (EMA, 2022).

Η παρούσα διπλωματική εργασία είχε ως αντικείμενο τη διερεύνηση και εφαρμογή των αρχών της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας σε γραμμή πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών, αξιοποιώντας τη μεθοδολογία FMEA. Μέσα από τη σύνθεση του θεωρητικού υποβάθρου, τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, την ανάπτυξη μεθοδολογικού πλαισίου, την αναλυτική περιγραφή της γραμμής παραγωγής και την εφαρμογή της μελέτης περίπτωσης, επιδιώχθηκε η συστηματική αναγνώριση, αξιολόγηση και αντιμετώπιση πιθανών πηγών κινδύνου που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη στεριότητα και την ποιότητα του τελικού προϊόντος.

Τα αποτελέσματα της εργασίας καταδεικνύουν ότι η σύγχρονη φαρμακευτική ποιότητα δεν μπορεί πλέον να βασίζεται αποκλειστικά στη συμμόρφωση με τις Ορθές Πρακτικές Παραγωγής, αλλά απαιτεί συνδυασμένη εφαρμογή των αρχών Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας, Σχεδιασμού Ποιότητας από την Αρχή, Συστήματος Φαρμακευτικής Ποιότητας, Στρατηγικής Ελέγχου Επιμολύνσεων και ψηφιακής μετάβασης (Pharma 4.0).

7.2 Συνολική Αποτίμηση των Ερευνητικών Ευρημάτων

Η ανάλυση της διεθνούς βιβλιογραφίας ανέδειξε ότι η έννοια της ποιότητας στη φαρμακοβιομηχανία έχει εξελιχθεί σημαντικά κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Οι σύγχρονες κανονιστικές απαιτήσεις δεν περιορίζονται πλέον στον έλεγχο του τελικού προϊόντος αλλά

εστιάζουν στην επιστημονική κατανόηση των διεργασιών, στη συστηματική αξιολόγηση κινδύνων και στη συνεχή βελτίωση των παραγωγικών συστημάτων (ICH, 2009a, 2009b, 2023).

Η ενσωμάτωση των αρχών QRM στο Σύστημα Φαρμακευτικής Ποιότητας επιτρέπει τη λήψη αποφάσεων βασισμένων στον κίνδυνο και την αποτελεσματικότερη κατανομή πόρων στις περιοχές που παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη πιθανότητα επηρεασμού της ποιότητας του προϊόντος. Παράλληλα, η φιλοσοφία του QbD συμβάλλει στην κατανόηση των σχέσεων μεταξύ CQAs και CPPs, επιτρέποντας την ανάπτυξη περισσότερο ανθεκτικών και αξιόπιστων διεργασιών (Rathore & Winkle, 2009).

Η μελέτη περίπτωσης απέδειξε ότι η εφαρμογή της FMEA, στηριγμένη σε αναλυτική περιγραφή της γραμμής παραγωγής, μπορεί να λειτουργήσει αποτελεσματικά ως εργαλείο αναγνώρισης και ιεράρχησης κινδύνων στις γραμμές πλήρωσης στείρων ενέσιμων προϊόντων. Η ανάλυση κατέδειξε ότι οι σημαντικότεροι κίνδυνοι σχετίζονται με τον ανθρώπινο παράγοντα, τη διατήρηση της στείροτητας κατά την πλήρωση, την ακεραιότητα των φίλτρων αποστείρωσης, την αποτελεσματικότητα των συστημάτων HVAC και την αξιοπιστία της περιβαλλοντικής παρακολούθησης, ενώ ανέδειξε επιπλέον δύο λιγότερο προφανείς αλλά μη αμελητέους κινδύνους που σχετίζονται με τα υποστηρικτικά συστήματα της εγκατάστασης.

7.3 Ο Ανθρώπινος Παράγοντας ως Κυρίαρχη Πηγή Κινδύνου

Ένα από τα σημαντικότερα συμπεράσματα της εργασίας είναι ότι ο ανθρώπινος παράγοντας εξακολουθεί να αποτελεί τη σημαντικότερη πηγή κινδύνου στις άσηπτες διεργασίες παραγωγής. Παρά την τεχνολογική πρόοδο, την αυτοματοποίηση των διεργασιών και τη χρήση προηγμένων συστημάτων απομόνωσης (ισολάτορες και Συστήματα Φραγμού Περιορισμένης Πρόσβασης – RABS), οι ανθρώπινες παρεμβάσεις εξακολουθούν να συνδέονται με μεγάλο ποσοστό μικροβιακών αποκλίσεων και συμβάντων επιμόλυνσης (Agalloco & Akers, 2021).

Η ανάλυση FMEA ανέδειξε ότι η μη ορθή άσηπτη συμπεριφορά των χειριστών παρουσίασε τον υψηλότερο δείκτη επικινδυνότητας. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνει τα συμπεράσματα των Whyte (2010), Sandle (2021) και της EMA (2022), σύμφωνα με τα οποία η συμμόρφωση με

τις απαιτήσεις ένδυσης, η σωστή εκτέλεση παρεμβάσεων και η κατανόηση των αρχών άσηπτης επεξεργασίας αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες διατήρησης της στειρότητας.

Η διαπίστωση αυτή αναδεικνύει τη σημασία της συνεχούς εκπαίδευσης, της αξιολόγησης προσωπικού και της ανάπτυξης ισχυρής κουλτούρας ποιότητας. Οι οργανισμοί που επιτυγχάνουν υψηλά επίπεδα ποιότητας δεν βασίζονται αποκλειστικά σε τεχνικά μέτρα ελέγχου αλλά καλλιεργούν περιβάλλον στο οποίο οι εργαζόμενοι αντιλαμβάνονται τη σημασία της ποιότητας και αναλαμβάνουν ενεργό ρόλο στην πρόληψη κινδύνων (Mahoney, 2024).

7.4 Η Σημασία της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμολύνσεων

Η αναθεώρηση του Annex 1 το 2022 εισήγαγε μία από τις σημαντικότερες αλλαγές στη σύγχρονη φαρμακευτική νομοθεσία, καθιστώντας υποχρεωτική την ανάπτυξη ολοκληρωμένης Στρατηγικής Ελέγχου Επιμολύνσεων (EMA, 2022).

Η παρούσα εργασία επιβεβαιώνει ότι η Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων αποτελεί τον κεντρικό μηχανισμό σύνδεσης των Ορθών Πρακτικών Παραγωγής, της Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας και του Σχεδιασμού Ποιότητας από την Αρχή. Η αποτελεσματική Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων ενσωματώνει πληροφορίες από την περιβαλλοντική παρακολούθηση, τις δοκιμές προσομοίωσης πλήρωσης, την επικύρωση διεργασιών, την πιστοποίηση προσωπικού, την παρακολούθηση των συστημάτων κλιματισμού και τα συστήματα διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών. Η συστηματική αξιοποίηση των δεδομένων αυτών επιτρέπει την έγκαιρη αναγνώριση τάσεων και τη λήψη προληπτικών μέτρων πριν οι αποκλίσεις επηρεάσουν την ποιότητα του προϊόντος.

Η μελέτη ανέδειξε ότι η CCS δεν αποτελεί απλή κανονιστική απαίτηση αλλά στρατηγικό εργαλείο διασφάλισης της ποιότητας, ιδιαίτερα σε περιβάλλοντα υψηλής επικινδυνότητας όπως οι γραμμές πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών.

7.5 Η Συμβολή της FMEA στη Διαχείριση Κινδύνου

Η εφαρμογή της FMEA απέδειξε ότι η μέθοδος μπορεί να προσφέρει σημαντική αξία στις διεργασίες στείρας παραγωγής, ιδίως όταν στηρίζεται σε λεπτομερή περιγραφή του συστήματος, όπως επιχειρήθηκε στην παρούσα εργασία. Η FMEA ενισχύει τη συστηματική σκέψη, διευκολύνει τη συνεργασία μεταξύ διαφορετικών τμημάτων, επιτρέπει ποσοτική αξιολόγηση κινδύνων, υποστηρίζει τη λήψη αποφάσεων και συμβάλλει στην ανάπτυξη αποτελεσματικών CAPA. Παράλληλα, η χρήση της επιτρέπει τη σύνδεση της διαχείρισης κινδύνου με τις απαιτήσεις του ICH Q9(R1), του Annex 1 και των σύγχρονων Συστημάτων Φαρμακευτικής Ποιότητας.

Η ανάλυση απέδειξε ότι η εφαρμογή διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών οδήγησε σε σημαντική μείωση των δεικτών επικινδυνότητας άνω του 60% σε όλους τους επτά τρόπους αστοχίας που εξετάστηκαν, επιβεβαιώνοντας την αποτελεσματικότητα της προσέγγισης βασισμένης στον κίνδυνο ακόμη και όταν αυτή επεκτείνεται πέρα από τα προφανή, «κρίσιμα» στάδια της διεργασίας ώστε να καλύψει και τα υποστηρικτικά συστήματα της εγκατάστασης.

7.6 Κουλτούρα Ποιότητας και Οργανωσιακή Ωριμότητα

Η βιβλιογραφική ανάλυση κατέδειξε ότι η ποιότητα δεν εξαρτάται αποκλειστικά από διαδικασίες και τεχνολογίες αλλά επηρεάζεται καθοριστικά από την οργανωσιακή κουλτούρα. Οι σύγχρονες προσεγγίσεις Κουλτούρας Ποιότητας (Quality Culture) και Ωριμότητας Ποιότητας (Quality Maturity) υποστηρίζουν ότι οι οργανισμοί υψηλής απόδοσης χαρακτηρίζονται από διαφάνεια, ενεργή αναφορά αποκλίσεων, συνεχή μάθηση, ουσιαστική συμμετοχή του προσωπικού και ηγεσία προσανατολισμένη στην ποιότητα (FDA, 2022· Mahoney, 2024). Η ανάπτυξη ώριμων συστημάτων ποιότητας αποτελεί βασική προϋπόθεση για την επιτυχή εφαρμογή των αρχών QRM και QbD, και ιδιαίτερα για τη διαχείριση κινδύνων που σχετίζονται με τον ανθρώπινο παράγοντα, όπως αναδείχθηκε στην Ενότητα 7.3.

7.7 Η Ψηφιακή Μετάβαση και το Pharma 4.0

Η ανάλυση της βιβλιογραφίας ανέδειξε ότι η φαρμακοβιομηχανία εισέρχεται σε νέα εποχή ψηφιακού μετασχηματισμού μέσω της πρωτοβουλίας Pharma 4.0 (ISPE, 2023). Η αξιοποίηση τεχνολογιών όπως το Βιομηχανικό Διαδίκτυο των Πραγμάτων (Industrial Internet of Things), η Τεχνητή Νοημοσύνη, η Μηχανική Μάθηση, τα Ψηφιακά Δίδυμα (Digital Twins) και η ανάλυση Μεγάλων Δεδομένων (Big Data Analytics) αναμένεται να μετασχηματίσει ριζικά τον τρόπο με τον οποίο διαχειρίζονται οι φαρμακευτικές επιχειρήσεις την ποιότητα και τον κίνδυνο.

Η παρούσα εργασία υποστηρίζει ότι το μέλλον της διαχείρισης κινδύνου βρίσκεται στη μετάβαση από στατικά μοντέλα FMEA, όπως αυτό που εφαρμόστηκε στο Κεφάλαιο 5, προς δυναμικά συστήματα αξιολόγησης κινδύνου που αξιοποιούν δεδομένα πραγματικού χρόνου και προγνωστικά μοντέλα ανάλυσης, ιδίως για κινδύνους που σχετίζονται με εξοπλισμό και περιβάλλον, όπου η τεχνολογική ωριμότητα είναι ήδη υψηλή.

7.8 Πρακτικές Προτάσεις για τη Φαρμακοβιομηχανία

Με βάση τα ευρήματα της έρευνας προτείνονται οι ακόλουθες δράσεις για τις φαρμακευτικές επιχειρήσεις που λειτουργούν γραμμές πλήρωσης στείρων προϊόντων.

Ενίσχυση προγραμμάτων εκπαίδευσης: επένδυση σε εκπαίδευση άσηπτης συμπεριφοράς, πιστοποίηση μέσω δοκιμών προσομοίωσης πλήρωσης, πρακτικές προσομοιώσεις και συνεχή αξιολόγηση δεξιοτήτων του προσωπικού, με ιδιαίτερη έμφαση στη διαχείριση μη προγραμματισμένων παρεμβάσεων, οι οποίες αναγνωρίστηκαν στην Ενότητα 2.6 ως εγγενώς πιο επικίνδυνες.

Ενσωμάτωση δυναμικών συστημάτων διαχείρισης κινδύνου: μετατροπή της FMEA από εφάπαξ άσκηση σε δυναμική διαδικασία που ενημερώνεται συνεχώς μέσω των τάσεων περιβαλλοντικής παρακολούθησης, των δεδομένων CAPA, των διερευνήσεων αποκλίσεων και των δεικτών ποιότητας.

Ενίσχυση της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμολύνσεων, ώστε να λειτουργεί ως ενιαίο πλαίσιο διαχείρισης όλων των πηγών κινδύνου επιμόλυνσης, συμπεριλαμβανομένων και των

υποστηρικτικών συστημάτων της εγκατάστασης, και όχι μόνο των προφανών, κύριων σταδίων της διεργασίας.

Ψηφιοποίηση των συστημάτων ποιότητας μέσω ηλεκτρονικών συστημάτων (eQMS) και αισθητήρων πραγματικού χρόνου, τα οποία μπορούν να βελτιώσουν την ιχνηλασιμότητα, την αξιοπιστία των δεδομένων, την ταχύτητα λήψης αποφάσεων και την έγκαιρη ανίχνευση αποκλίσεων σε κρίσιμες παραμέτρους όπως ο χρόνος παραμονής διαλύματος και η βαθμονόμηση οργάνων.

7.9 Συμβολή στη Χάραξη Πολιτικής Ποιότητας

Πέρα από τις πρακτικές προτάσεις της Ενότητας 7.8, τα ευρήματα της παρούσας εργασίας μπορούν να αξιοποιηθούν και σε επίπεδο χάραξης εσωτερικής πολιτικής ποιότητας φαρμακευτικών επιχειρήσεων. Η σαφής ιεράρχηση των επτά τρόπων αστοχίας που αναγνωρίστηκαν στο Κεφάλαιο 5 παρέχει ένα συγκεκριμένο, τεκμηριωμένο σημείο εκκίνησης για την κατανομή του ετήσιου προϋπολογισμού ποιότητας μιας εγκατάστασης άσηπτης παραγωγής, υποδεικνύοντας ότι οι επενδύσεις σε εκπαίδευση και συμπεριφορική παρακολούθηση προσωπικού θα πρέπει να λαμβάνουν προτεραιότητα έναντι επενδύσεων αποκλειστικά σε νέο εξοπλισμό, χωρίς φυσικά αυτό να σημαίνει παραμέληση του δεύτερου.

Η προσέγγιση που αναπτύχθηκε στην παρούσα εργασία —αναλυτική περιγραφή συστήματος, ακολουθούμενη από ενιαίο φύλλο εργασίας FMEA που καλύπτει τόσο τα κύρια στάδια όσο και τα υποστηρικτικά συστήματα— μπορεί να υιοθετηθεί ως πρότυπο εσωτερικής διαδικασίας (SOP) για τη διεξαγωγή αναλύσεων κινδύνου σε άλλες γραμμές παραγωγής της ίδιας ή αντίστοιχων εγκαταστάσεων, συμβάλλοντας στην τυποποίηση και τη συγκρισιμότητα των αναλύσεων κινδύνου σε επίπεδο οργανισμού.

7.10 Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα

Η παρούσα εργασία δημιουργεί προοπτικές για περαιτέρω ερευνητική δραστηριότητα. Προτείνονται ενδεικτικά η εφαρμογή της FMEA σε πραγματικά βιομηχανικά δεδομένα

συγκεκριμένης εγκατάστασης, ώστε τα ευρήματα να επικυρωθούν με πραγματικά δεδομένα αποκλίσεων και περιβαλλοντικής παρακολούθησης· η συγκριτική αξιολόγηση της FMEA με την HACCP και την Ανάλυση Δέντρου Σφαλμάτων σε κοινό σύνολο δεδομένων· η ανάπτυξη δυναμικών μοντέλων FMEA με χρήση τεχνητής νοημοσύνης, τα οποία θα ενημερώνουν αυτόματα τις τιμές Occurrence και Detection με βάση εισερχόμενα δεδομένα παρακολούθησης· η μελέτη της ποσοτικής σχέσης μεταξύ δεικτών κουλτούρας ποιότητας και πραγματικών δεικτών απόδοσης παραγωγής· η διερεύνηση της εφαρμογής Ψηφιακών Διδύμων σε γραμμές πλήρωσης στείρων προϊόντων· και η ανάπτυξη ποσοτικών μοντέλων αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της CCS στο σύνολό της. Η έρευνα στους τομείς αυτούς αναμένεται να συμβάλει ουσιαστικά στη βελτίωση των συστημάτων ποιότητας και στη μείωση των κινδύνων παραγωγής.

7.11 Συνεισφορά στη Διεθνή Βιβλιογραφία

Επιστρέφοντας στα ερευνητικά κενά που εντοπίστηκαν στην Ενότητα 3.12, η παρούσα εργασία συνεισφέρει συγκεκριμένα στη διεθνή βιβλιογραφία με τρεις τρόπους. Πρώτον, παρέχει ένα πλήρως τεκμηριωμένο παράδειγμα εφαρμογής της FMEA σε ολόκληρη γραμμή παραγωγής —και όχι σε μεμονωμένο στάδιο— με ρητή, αναλυτική περιγραφή του συστήματος πριν από την ανάλυση κινδύνου, καλύπτοντας το πρώτο κενό που εντοπίστηκε στην ανασκόπηση.

Δεύτερον, ενσωματώνει ρητά τον ανθρώπινο παράγοντα ως αυτοτελή, ποσοτικά αξιολογημένο τρόπο αστοχίας εντός ενός ενιαίου φύλλου εργασίας, αντί να τον αντιμετωπίζει ως γενική, ποιοτική παρατήρηση, όπως συνηθίζεται σε μεγάλο μέρος της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, καλύπτοντας το τέταρτο κενό της Ενότητας 3.12. Τρίτον, επεκτείνει την ανάλυση πέραν των προφανών, «κρίσιμων» σταδίων της διεργασίας ώστε να καλύψει και τα υποστηρικτικά συστήματα της γραμμής παραγωγής, αναδεικνύοντας δύο πρόσθετους, λιγότερο προφανείς αλλά μη αμελητέους κινδύνους (χρόνος παραμονής διαλύματος, βαθμονόμηση οργάνων), οι οποίοι σπάνια συζητούνται ρητά στη σχετική βιβλιογραφία FMEA για στείρα προϊόντα.

Η συνδυαστική αυτή προσέγγιση —αναλυτική περιγραφή συστήματος, ρητή ενσωμάτωση ανθρώπινου παράγοντα, και ολιστική κάλυψη κύριων και υποστηρικτικών συστημάτων—

αποτελεί, κατά την κρίση του συγγραφέα, το κύριο μεθοδολογικό συνεισφορά της παρούσας εργασίας στο πεδίο της εφαρμοσμένης Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας στη φαρμακοβιομηχανία.

7.12 Τελικό Συμπέρασμα

Η παρούσα διπλωματική εργασία κατέδειξε ότι η αποτελεσματική διαχείριση κινδύνων στις γραμμές πλήρωσης στείρων ενέσιμων αμπουλών απαιτεί την ολοκληρωμένη εφαρμογή των αρχών GMP, Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας και Σχεδιασμού Ποιότητας από την Αρχή, υποστηριζόμενων από ισχυρά συστήματα Στρατηγικής Ελέγχου Επιμολύνσεων, περιβαλλοντικής παρακολούθησης και Συστήματος Φαρμακευτικής Ποιότητας.

Η εφαρμογή της μεθόδου FMEA, στηριγμένη σε αναλυτική περιγραφή της γραμμής παραγωγής με σχηματικά διαγράμματα και σε ενιαίο, πλήρως τεκμηριωμένο φύλλο εργασίας επτά τρόπων αστοχίας, απέδειξε ότι η συστηματική αξιολόγηση κινδύνου μπορεί να αναγνωρίσει έγκαιρα κρίσιμες πηγές επικινδυνότητας —τόσο στα προφανή κρίσιμα στάδια όσο και στα λιγότερο προφανή υποστηρικτικά συστήματα— και να υποστηρίξει την ανάπτυξη αποτελεσματικών μέτρων ελέγχου. Παράλληλα, η εξέλιξη προς το Pharma 4.0 δημιουργεί νέες δυνατότητες για δυναμική, προγνωστική και ψηφιακά υποστηριζόμενη διαχείριση ποιότητας, η οποία αναμένεται να αποτελέσει το κυρίαρχο μοντέλο λειτουργίας της φαρμακοβιομηχανίας κατά τις επόμενες δεκαετίες.

7.13 Κλείνοντας

Η παρούσα διπλωματική εργασία ξεκίνησε από μια απλή, αλλά ουσιώδη παρατήρηση: ότι η αξία μιας ανάλυσης FMEA είναι τόσο μεγάλη όσο και η ποιότητα της κατανόησης του συστήματος πάνω στο οποίο εφαρμόζεται. Η παρατήρηση αυτή, αν και φαινομενικά αυτονόητη, δεν αντικατοπτρίζεται πάντοτε επαρκώς στην πρακτική εφαρμογή της μεθόδου, όπου η πίεση χρόνου ή η εξοικείωση με μια διεργασία μπορεί να οδηγήσει σε παράλειψη του κρίσιμου προπαρασκευαστικού βήματος της αναλυτικής περιγραφής του συστήματος.

Η προσπάθεια να τηρηθεί με συνέπεια αυτή η αρχή σε όλη την έκταση της παρούσας εργασίας —από τη λεπτομερή περιγραφή της γραμμής παραγωγής στην Ενότητα 5.2, μέχρι την τεκμηριωμένη αιτιολόγηση κάθε βαθμολογίας στην Ενότητα 5.7— αποτέλεσε τον βασικό άξονα γύρω από τον οποίο οργανώθηκε το σύνολο της εργασίας. Ελπίδα του συγγραφέα είναι ότι η προσέγγιση αυτή θα φανεί χρήσιμη τόσο σε ακαδημαϊκό όσο και σε πρακτικό επίπεδο, συμβάλλοντας έστω και λίγο στη συνεχή βελτίωση της ασφάλειας των στείρων φαρμακευτικών προϊόντων προς όφελος των ασθενών που τα χρησιμοποιούν.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Τα παραρτήματα που ακολουθούν περιλαμβάνουν συμπληρωματικό υλικό αναφοράς, το οποίο υποστηρίζει αλλά δεν επαναλαμβάνει την ανάλυση FMEA που παρουσιάστηκε αναλυτικά στο Κεφάλαιο 5. Οι κλίμακες αξιολόγησης (Severity, Occurrence, Detection), τα όρια κατηγοριοποίησης του RPN και το πλήρες φύλλο εργασίας FMEA με τα αποτελέσματα της μελέτης περίπτωσης παρουσιάζονται στα Κεφάλαια 4 και 5 και δεν επαναλαμβάνονται εδώ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α - Κενό Πρότυπο Φύλλου Εργασίας FMEA για Μελλοντική Χρήση

Το ακόλουθο κενό πρότυπο (template) παρέχεται ως εργαλείο για τη διεξαγωγή μελλοντικών αξιολογήσεων FMEA σε άλλες γραμμές παραγωγής ή σε επόμενες επαναληπτικές αξιολογήσεις της ίδιας γραμμής, ακολουθώντας την ίδια δομή στηλών με το συμπληρωμένο φύλλο εργασίας του Πίνακα 5.7 (Ενότητα 5.6).

Πίνακας Α.1: Κενό Πρότυπο Φύλλου Εργασίας FMEA (Παράρτημα Α)

Στάδιο Διεργασίας	Τρόπος Αστοχίας	Πιθανή Επίπτωση	Πιθανή Αιτία	Υφιστάμενος Έλεγχος	S	O	D	RPN	Προτεινόμενη CAPA
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

Συνιστάται η επανάληψη της πλήρους διαδικασίας FMEA —χαρτογράφηση διεργασίας, αναγνώριση τρόπων αστοχίας, βαθμολόγηση και ανάπτυξη CAPA, όπως περιγράφηκε στην Ενότητα 4.6— σε ετήσια βάση ή μετά από κάθε σημαντική αλλαγή στη γραμμή παραγωγής, τον εξοπλισμό ή τη διάταξη των καθαρών χώρων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β - Πλαίσιο Στρατηγικής Ελέγχου Επιμολύνσεων (CCS)

Η Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων αποτελεί βασική απαίτηση του Annex 1 (2022) και περιλαμβάνει ολοκληρωμένη προσέγγιση διαχείρισης κινδύνων επιμόλυνσης, όπως

παρουσιάστηκε θεωρητικά στην Ενότητα 2.4. Ο Πίνακας Β.1 συνοψίζει τα βασικά στοιχεία μιας τυπικής CCS και τη σύνδεσή τους με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης.

Πίνακας Β.1: Στοιχεία Στρατηγικής Ελέγχου Επιμολύνσεων και Σύνδεση με τα Ευρήματα της FMEA (Παράρτημα Β)

Πυλώνας CCS	Βασικά Στοιχεία	Σχετικός Τρόπος Αστοχίας (Πίνακας 5.7)
Εγκαταστάσεις	Καθαροί χώροι, HVAC, καταρράκτες πίεσης, ροές προσωπικού/υλικών	Απώλεια μονόδρομης ροής αέρα
Εξοπλισμός	Πιστοποίηση, συντήρηση, βαθμονόμηση, καθαρισμός	Σφάλμα βαθμονόμησης οργάνων
Προσωπικό	Εκπαίδευση, πιστοποίηση ένδυσης, άσηπτη συμπεριφορά	Μη ορθή άσηπτη συμπεριφορά χειριστή
Περιβάλλον	Παρακολούθηση βιώσιμων/μη βιώσιμων σωματιδίων, ανάλυση τάσεων	Ανεπαρκής περιβαλλοντική παρακολούθηση
Διεργασίες	Επικύρωση διεργασίας, media fills, επικύρωση καθαρισμού, hold time studies	Αστοχία φίλτρου· Υπέρβαση χρόνου παραμονής
Συστήματα Ποιότητας	CAPA, έλεγχος αλλαγών, διαχείριση αποκλίσεων, διαχείριση κινδύνου	Όλοι οι τρόποι αστοχίας (μηχανισμός ανάδρασης)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ - Πρόγραμμα Περιβαλλοντικής Παρακολούθησης

Ο ακόλουθος πίνακας παρουσιάζει ενδεικτικά σημεία δειγματοληψίας για το πρόγραμμα περιβαλλοντικής παρακολούθησης της υπό μελέτη γραμμής, σε συνέχεια της περιγραφής της Ενότητας 5.2.2.

Πίνακας Γ.1: Σημεία Δειγματοληψίας Περιβαλλοντικής Παρακολούθησης (Παράρτημα Γ)

Περιοχή	Κατηγορία Καθαρότητας	Ενδεικτική Συχνότητα
Βελόνες πλήρωσης (filling needles)	Grade A	Κάθε παρτίδα
Ανοιχτές αμπούλες	Grade A	Κάθε παρτίδα
Περιβάλλουσα περιοχή πλήρωσης	Grade B	Κάθε βάρδια
Θυρίδα μεταφοράς (transfer hatch)	Grade C	Ημερησίως
Χώρος παρασκευής διαλύματος	Grade C	Ημερησίως
Αίθουσα δευτερογενούς συσκευασίας	Grade D	Εβδομαδιαίως

Πίνακας Γ.2: Παρακολουθούμενες Παράμετροι Περιβαλλοντικής Παρακολούθησης (Παράρτημα Γ)

Παράμετρος	Μέθοδος
Αερομεταφερόμενα σωματίδια	Μετρητής σωματιδίων (particle counter)
Ενεργητική δειγματοληψία αέρα	Μικροβιολογικός δειγματολήπτης
Πλάκες καθίζησης (settle plates)	Παθητική παρακολούθηση
Πλάκες επαφής (contact plates)	Παρακολούθηση επιφανειών
Παρακολούθηση προσωπικού	Αποτύπωμα δακτύλων (finger dabs) και γαντιών

Η ενδεικτική συχνότητα δειγματοληψίας που παρουσιάζεται στον Πίνακα Γ.1 αντιστοιχεί στο πρόγραμμα πριν την εφαρμογή της CAPA «αύξηση συχνότητας δειγματοληψιών» που προτάθηκε στην Ενότητα 5.9 για τον τρόπο αστοχίας της ανεπαρκούς περιβαλλοντικής παρακολούθησης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ - Πρόγραμμα Δοκιμών Προσομοίωσης Πλήρωσης (Media Fill)

Οι δοκιμές προσομοίωσης άσηπτης πλήρωσης (media fills) πραγματοποιούνται ανά εξάμηνο, μετά από κάθε σημαντική αλλαγή στη γραμμή παραγωγής και μετά από κάθε σοβαρή απόκλιση. Κάθε χειριστής που εργάζεται εντός της κρίσιμης ζώνης Grade A οφείλει να συμμετέχει επιτυχώς σε τουλάχιστον μία δοκιμή media fill ετησίως, ως προϋπόθεση διατήρησης της πιστοποίησής του, σύμφωνα με την προτεινόμενη CAPA της Ενότητας 5.8 για τον τρόπο αστοχίας της μη ορθής άσηπτης συμπεριφοράς.

Τα κριτήρια αποδοχής ακολουθούν την τεχνική αναφορά PDA TR 22 και το Annex 1: μηδέν θετικές μονάδες για μικρές παρτίδες, υποχρεωτική διερεύνηση κάθε θετικής μονάδας, ανάλυση βασικής αιτίας (root cause analysis) και εφαρμογή CAPA όπου απαιτείται. Η δοκιμή σχεδιάζεται ώστε να προσομοιώνει τις χειρότερες ρεαλιστικά αναμενόμενες συνθήκες λειτουργίας (worst-case conditions), συμπεριλαμβανομένου του μέγιστου αριθμού παρεμβάσεων, της μέγιστης διάρκειας λειτουργίας και αλλαγών βάρδιας, ώστε να παρέχει ουσιαστική διασφάλιση και όχι απλή τυπική συμμόρφωση.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ε - Πίνακας Δεικτών Ποιότητας (KPI Dashboard)

Ο Πίνακας Ε.1 παρουσιάζει ενδεικτικούς δείκτες απόδοσης ποιότητας (Key Performance Indicators) που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη συνεχή παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων CAPA που αναπτύχθηκαν στην Ενότητα 5.9.

Πίνακας Ε.1: Πίνακας Δεικτών Ποιότητας (Παράρτημα Ε)

Δείκτης Απόδοσης (KPI)	Στόχος	Σχετικός Τρόπος Αστοχίας
Ποσοστό επιτυχίας Media Fill	>99%	Άσηπτη συμπεριφορά χειριστή
Περιβαλλοντικές αποκλίσεις	<2 / μήνα	Περιβαλλοντική παρακολούθηση
Αστοχίες δοκιμής ακεραιότητας φίλτρου	0 / έτος	Αστοχία φίλτρου αποστείρωσης

Δείκτης Απόδοσης (KPI)	Στόχος	Σχετικός Τρόπος Αστοχίας
Αποκλίσεις χρόνου παραμονής (hold time)	0 / έτος	Υπέρβαση χρόνου παραμονής
Εκπρόθεσμες βαθμονομήσεις οργάνων	0 / τρίμηνο	Σφάλμα βαθμονόμησης οργάνων
Χρόνος κλεισίματος αποκλίσεων	<30 ημέρες	Όλοι
Αποτελεσματικότητα CAPA	>90%	Όλοι
Συμμόρφωση εκπαίδευσης	100%	Άσηπτη συμπεριφορά χειριστή

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΤ - Πλαίσιο Ακεραιότητας Δεδομένων (ALCOA+)

Οι αρχές ALCOA+ αποτελούν το θεμέλιο της ακεραιότητας δεδομένων στη φαρμακευτική βιομηχανία και είναι ιδιαίτερα κρίσιμες για την τεκμηρίωση των αποτελεσμάτων περιβαλλοντικής παρακολούθησης, βαθμονόμησης και δοκιμών ακεραιότητας φίλτρων που περιγράφηκαν στο Κεφάλαιο 5.

Πίνακας ΣΤ.1: Αρχές ALCOA+ Ακεραιότητας Δεδομένων (Παράρτημα ΣΤ)

Αρχή	Επεξήγηση
Attributable (Αποδιδόμενα)	Κάθε καταχώρηση αποδίδεται σε συγκεκριμένο υπεύθυνο και χρόνο
Legible (Ευανάγνωστα)	Τα δεδομένα παραμένουν ευανάγνωστα καθ' όλη τη διάρκεια ζωής τους
Contemporaneous (Σύγχρονα)	Καταγράφονται τη στιγμή της δραστηριότητας
Original (Πρωτογενή)	Διατηρείται η πρώτη καταγραφή ή επικυρωμένο αντίγραφο
Accurate (Ακριβή)	Χωρίς σφάλματα, σύμφωνα με εγκεκριμένες διαδικασίες
Complete (Πλήρη)	Περιλαμβάνουν όλα τα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων επαναλήψεων

Αρχή	Επεξήγηση
Consistent (Συνεπής)	Χρονολογική σειρά και συνέπεια σε όλο το σύστημα
Enduring (Διαρκής)	Διατηρούνται καθ' όλη την απαιτούμενη περίοδο φύλαξης
Available (Διαθέσιμα)	Προσβάσιμα για ανασκόπηση ή επιθεώρηση όποτε απαιτηθεί

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ζ - Κύκλος Επικύρωσης GMP (DQ–IQ–OQ–PQ)

Ο κύκλος επικύρωσης εξοπλισμού και εγκαταστάσεων περιλαμβάνει τέσσερα διαδοχικά στάδια, τα οποία εφαρμόζονται σε όλον τον κύριο εξοπλισμό της γραμμής παραγωγής που περιγράφηκε στην Ενότητα 5.2.4.

Πίνακας Ζ.1: Στάδια Κύκλου Επικύρωσης GMP (Παράρτημα Ζ)

Στάδιο	Περιγραφή
Design Qualification (DQ)	Τεκμηρίωση ότι ο σχεδιασμός του εξοπλισμού ικανοποιεί τις απαιτήσεις χρήστη
Installation Qualification (IQ)	Επαλήθευση ορθής εγκατάστασης σύμφωνα με τις προδιαγραφές
Operational Qualification (OQ)	Επαλήθευση λειτουργίας εντός των προδιαγεγραμμένων ορίων
Performance Qualification (PQ)	Επαλήθευση σταθερής απόδοσης υπό πραγματικές συνθήκες παραγωγής

Ο πλήρης κύκλος επικύρωσης επαναλαμβάνεται περιοδικά (re-qualification) σε τακτά χρονικά διαστήματα ή μετά από σημαντικές αλλαγές, ενώ για κρίσιμο εξοπλισμό όπως η μηχανή πλήρωσης και το σύστημα διήθησης αποστείρωσης, η Επικύρωση Απόδοσης συνδέεται άμεσα με τις δοκιμές προσομοίωσης πλήρωσης του Παραρτήματος Δ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Η - Ενδεικτικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης Προσωπικού Άσηπτης Παραγωγής

Σε συνέχεια της συζήτησης του Κεφαλαίου 6 σχετικά με τη σημασία του ανθρώπινου παράγοντα, ο Πίνακας Η.1 παρουσιάζει ενδεικτική δομή προγράμματος εκπαίδευσης για προσωπικό που εργάζεται σε κρίσιμες ζώνες άσηπτης παραγωγής.

Πίνακας Η.1: Ενδεικτικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης Προσωπικού Άσηπτης Παραγωγής (Παράρτημα Η)

Ενότητα Εκπαίδευσης	Ενδεικτική Συχνότητα
Θεωρητική εκπαίδευση αρχών μικροβιολογίας και άσηπτης τεχνικής	Κατά την πρόσληψη, ανανέωση ετησίως
Πρακτική εκπαίδευση διαδικασίας ένδυσης (gowning)	Κατά την πρόσληψη, επαναξιολόγηση εξαμηνιαίως
Συμμετοχή σε δοκιμή προσομοίωσης πλήρωσης (media fill)	Τουλάχιστον ετησίως
Παρατήρηση άσηπτης συμπεριφοράς από επόπτη (behavioral observation)	Κάθε βάρδια δειγματοληπτικά
Εκπαίδευση διαχείρισης μη προγραμματισμένων παρεμβάσεων	Ετησίως
Ανασκόπηση αποκλίσεων και εξαγόμενων διδαγμάτων (lessons learned)	Τριμηνιαίως

Το πρόγραμμα αυτό αποτελεί άμεση πρακτική εφαρμογή της προτεινόμενης CAPA «επανεκπαίδευση προσωπικού» που αναπτύχθηκε στην Ενότητα 5.9 για τον σημαντικότερο τρόπο αστοχίας της μελέτης περίπτωσης, τη μη ορθή άσηπτη συμπεριφορά χειριστή.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Θ - Ενδεικτικός Κατάλογος Ελέγχου Επιθεώρησης (Self-Inspection Checklist)

Ο Πίνακας Θ.1 παρουσιάζει ενδεικτικό κατάλογο ελέγχου που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την περιοδική εσωτερική επιθεώρηση (self-inspection) της γραμμής παραγωγής, με βάση τους επτά τρόπους αστοχίας που αναγνωρίστηκαν στην ανάλυση FMEA του Κεφαλαίου 5. Η χρήση

ενός τέτοιου καταλόγου συμβάλλει στη διατήρηση της «κατάστασης ελέγχου» της γραμμής μεταξύ διαδοχικών πλήρων επαναληπτικών αξιολογήσεων FMEA.

Πίνακας Θ.1: Ενδεικτικός Κατάλογος Ελέγχου Εσωτερικής Επιθεώρησης (Παράρτημα Θ)

Σημείο Ελέγχου	Συχνότητα	Σχετικός Τρόπος Αστοχίας
Επισκόπηση αρχείων παρατήρησης άσηπτης συμπεριφοράς	Μηνιαίως	Άσηπτη συμπεριφορά χειριστή
Επαλήθευση εγκυρότητας πιστοποιητικών δοκιμής ακεραιότητας φίλτρων	Ανά παρτίδα	Αστοχία φίλτρου αποστείρωσης
Επισκόπηση τάσεων ταχύτητας αέρα Grade A	Μηνιαίως	Απώλεια μονόδρομης ροής αέρα
Επαλήθευση αρχείων παραμέτρων σφράγισης	Εβδομαδιαίως	Αστοχία σφράγισης αμπουλών
Ανάλυση τάσεων περιβαλλοντικής παρακολούθησης	Μηνιαίως	Ανεπαρκής περιβαλλοντική παρακολούθηση
Επαλήθευση τήρησης ορίων χρόνου παραμονής	Ανά παρτίδα	Υπέρβαση χρόνου παραμονής
Επισκόπηση κατάστασης βαθμονόμησης κρίσιμων οργάνων	Τριμηνιαίως	Σφάλμα βαθμονόμησης οργάνων

Ο κατάλογος αυτός δεν υποκαθιστά την πλήρη επαναληπτική αξιολόγηση FMEA που συνιστάται σε ετήσια βάση ή μετά από σημαντικές αλλαγές, όπως αναφέρθηκε στο Παράρτημα Α, αλλά λειτουργεί συμπληρωματικά ως μηχανισμός συνεχούς παρακολούθησης μεταξύ των πλήρων επαναξιολογήσεων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι - Γλωσσάριο Βασικών Όρων

Για διευκόλυνση του αναγνώστη, ο Πίνακας Ι.1 παραθέτει σύντομους ορισμούς βασικών όρων που χρησιμοποιούνται στην παρούσα εργασία, σε αύξουσα αλφαβητική σειρά.

Πίνακας Ι.1: Γλωσσάριο Βασικών Όρων (Παράρτημα Ι)

Όρος	Ορισμός
Άσηπτη Επεξεργασία (Aseptic Processing)	Επεξεργασία στείρου προϊόντος χωρίς δυνατότητα τελικής αποστείρωσης εντός του περιέκτη του
Δείκτης Προτεραιότητας Κινδύνου (RPN)	Το γινόμενο Σοβαρότητας × Πιθανότητας Εμφάνισης × Ανιχνευσιμότητας
Καταρράκτης Πίεσης (Pressure Cascade)	Διαβαθμισμένη διαφορά θετικής πίεσης μεταξύ διαδοχικών ζωνών καθαρότητας
Κατάσταση Ελέγχου (State of Control)	Κατάσταση κατά την οποία μια διεργασία λειτουργεί εντός των εγκεκριμένων ορίων της με συνέπεια
Μονόδρομη Ροή Αέρα (Unidirectional Airflow)	Ελεγχόμενη ροή αέρα σε μία κατεύθυνση, χωρίς στροβιλισμούς, που παρασύρει σωματίδια μακριά από το προϊόν
Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων (CCS)	Ολοκληρωμένο σύστημα πρόληψης και ελέγχου κινδύνων επιμόλυνσης βασισμένο στη διαχείριση κινδύνου
Τρόπος Αστοχίας (Failure Mode)	Ο συγκεκριμένος τρόπος με τον οποίο μια διεργασία ή ένα στοιχείο της ενδέχεται να αποτύχει να επιτελέσει τη λειτουργία του

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΑ - Ενδεικτικές Κρίσιμες Παράμετροι Διεργασίας ανά Στάδιο

Σε συνέχεια της συζήτησης της Ενότητας 2.3 σχετικά με τη σχέση CQA–CPP, ο Πίνακας ΙΑ.1 παρουσιάζει αναλυτικά τις κρίσιμες παραμέτρους διεργασίας που αναγνωρίστηκαν για κάθε στάδιο της υπό μελέτη γραμμής παραγωγής, μαζί με το ενδεικτικό εύρος λειτουργίας τους και τη μέθοδο παρακολούθησής τους.

Πίνακας ΙΑ.1: Ενδεικτικές Κρίσιμες Παράμετροι Διεργασίας ανά Στάδιο (Παράρτημα ΙΑ)

Στάδιο	Κρίσιμη Παράμετρος Διεργασίας (CPP)	Ενδεικτικό Εύρος Λειτουργίας	Μέθοδος Παρακολούθησης
Παρασκευή Διαλύματος	pH διαλύματος	Σύμφωνα με προδιαγραφή προϊόντος $\pm 0,2$ μονάδες	Ενσωματωμένο pH-μετρο
Παρασκευή Διαλύματος	Ταχύτητα και διάρκεια ανάδευσης	Καθορίζεται ανά προϊόν	Αυτοματοποιημένος έλεγχος κινητήρα ανάδευσης
Διήθηση Αποστείρωσης	Χρόνος παραμονής πριν τη διήθηση (bioburden hold time)	Έως το μέγιστο εγκεκριμένο όριο ανά προϊόν	Αυτοματοποιημένη καταγραφή χρόνου
Διήθηση Αποστείρωσης	Πίεση δοκιμής ακεραιότητας φίλτρου	Σύμφωνα με προδιαγραφή κατασκευαστή φίλτρου	Αυτοματοποιημένος δοκιμαστής ακεραιότητας
Άσηπτη Πλήρωση	Ταχύτητα μονόδρομης ροής αέρα (Grade A)	0,36–0,54 m/s	Ανεμόμετρο θερμικού νήματος
Άσηπτη Πλήρωση	Ακρίβεια όγκου πλήρωσης	Σύμφωνα με προδιαγραφή προϊόντος $\pm 2\%$	Σύστημα ζύγισης εντός διεργασίας
Σφράγιση Αμπουλών	Θερμοκρασία φλόγας σφράγισης	Καθορίζεται ανά τύπο αμπούλας	Θερμοστοιχείο σταθμού σφράγισης
Καθ' όλη τη γραμμή	Διαφορική πίεση μεταξύ ζωνών	10–15 Pa	Διαφορικά μανόμετρα BMS

Ο πίνακας αυτός δεν υποκαθιστά τις συγκεκριμένες προδιαγραφές διεργασίας μιας πραγματικής εγκατάστασης, οι οποίες καθορίζονται μέσω τεκμηριωμένων μελετών επικύρωσης και χαρακτηρισμού διεργασίας (process characterization studies), αλλά παρέχει ενδεικτικό πλαίσιο αναφοράς συμβατό με τις παραδοχές σχεδιασμού που περιγράφηκαν στην Ενότητα 5.2.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IB - Ενδεικτικός Πίνακας Ρόλων και Αρμοδιοτήτων (RACI)

Ο Πίνακας IB.1 παρουσιάζει ενδεικτική κατανομή ρόλων και αρμοδιοτήτων (RACI: Responsible, Accountable, Consulted, Informed) για τις βασικές δραστηριότητες διαχείρισης κινδύνου που περιγράφηκαν στα Κεφάλαια 4 και 5, ώστε να διευκρινίζεται ποιος εκτελεί, ποιος είναι υπόλογος, ποιος συμβουλευέται και ποιος ενημερώνεται για κάθε δραστηριότητα.

Πίνακας IB.1: Ενδεικτικός Πίνακας Ρόλων και Αρμοδιοτήτων RACI (Παράρτημα IB)

Δραστηριότητα	Υπεύθυνος Ποιότητας	Επόπτης Παραγωγής	Μηχανικός Επικύρωσης	Διεύθυνση
Χαρτογράφηση διεργασίας	R	A	C	I
Βαθμολόγηση FMEA	A	R	R	I
Έγκριση φύλλου εργασίας FMEA	A	C	C	I
Ανάπτυξη CAPA	R	A	C	I
Υλοποίηση CAPA	C	A	R	I
Επαναξιολόγηση κινδύνου	A	R	R	I
Ετήσια ανασκόπηση PQS	R	C	C	A

Η σαφής κατανομή αρμοδιοτήτων μέσω ενός πλαισίου RACI συμβάλλει στην αποφυγή επικαλύψεων ή κενών ευθύνης κατά την υλοποίηση των διαδοχικών φάσεων της ανάλυσης FMEA, ενισχύοντας τη λογοδοσία σε κάθε στάδιο της διαδικασίας που περιγράφηκε στην Ενότητα 4.16.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΓ - Ενδεικτικά Όρια Περιβαλλοντικής Παρακολούθησης ανά Ζώνη

Ο Πίνακας ΙΓ.1 παρουσιάζει ενδεικτικά όρια περιβαλλοντικής παρακολούθησης ανά ζώνη καθαρότητας, σε συνέχεια της περιγραφής του Παραρτήματος Γ, με βάση τις γενικές απαιτήσεις του αναθεωρημένου Annex 1 (EMA, 2022).

Πίνακας ΙΓ.1: Ενδεικτικά Όρια Περιβαλλοντικής Παρακολούθησης ανά Ζώνη (Παράρτημα ΙΓ)

Ζώνη	Μέγιστα Σωματίδια $\geq 0,5\mu\text{m}/\text{m}^3$ (Ηρεμία)	Βιώσιμα Σωματίδια — Όριο Δράσης (CFU/m^3)	Πλάκες Επαφής — Όριο Δράσης ($\text{CFU}/\text{πλάκα}$)
Grade A	3.520	<1 (χωρίς ανίχνευση)	<1 (χωρίς ανίχνευση)
Grade B	352.000	10	5
Grade C	3.520.000	100	25
Grade D	Μη καθορισμένο σε ηρεμία	200	50

Τα όρια αυτά αντιστοιχούν στα γενικά, ενδεικτικά όρια δράσης που αναφέρονται στη σχετική κανονιστική βιβλιογραφία (EMA, 2022· Whyte, 2010) και πρέπει σε κάθε περίπτωση να προσαρμόζονται στα ειδικά χαρακτηριστικά και στο ιστορικό απόδοσης κάθε συγκεκριμένης εγκατάστασης, όπως συζητήθηκε στην Ενότητα 2.5 σχετικά με τον καθορισμό εσωτερικών ορίων προειδοποίησης αυστηρότερων από τα γενικά κανονιστικά όρια.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΔ - Ενδεικτικό Πρόγραμμα Προληπτικής Συντήρησης Εξοπλισμού

Ο Πίνακας ΙΔ.1 παρουσιάζει ενδεικτικό πρόγραμμα προληπτικής συντήρησης (preventive maintenance) για τον κύριο εξοπλισμό της γραμμής παραγωγής που περιγράφηκε στην Ενότητα 5.2.4, το οποίο συνδέεται άμεσα με τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης (Occurrence) πολλών από τους τρόπους αστοχίας που αναγνωρίστηκαν στην ανάλυση FMEA του Κεφαλαίου 5.

Πίνακας ΙΑ.1: Ενδεικτικό Πρόγραμμα Προληπτικής Συντήρησης Εξοπλισμού (Παράρτημα ΙΑ)

Εξοπλισμός	Δραστηριότητα Συντήρησης	Συχνότητα	Σχετικός Τρόπος Αστοχίας
Δοχείο ανάμειξης	Επιθεώρηση στεγανοποιητικών και βαλβίδων	Τριμηνιαίως	Γενική αξιοπιστία διεργασίας
Σύστημα διήθησης αποστείρωσης	Αντικατάσταση φίλτρου	Ανά παρτίδα ή προγραμματισμένα	Αστοχία φίλτρου αποστείρωσης
Μηχανή πλήρωσης	Βαθμονόμηση κεφαλών πλήρωσης	Μηνιαίως	Σφάλμα βαθμονόμησης οργάνων
Μηχανή πλήρωσης	Επιθεώρηση και λίπανση κινούμενων μερών	Μηνιαίως	Γενική αξιοπιστία εξοπλισμού
Σταθμός σφράγισης	Βαθμονόμηση θερμοκρασίας φλόγας	Μηνιαίως	Αστοχία σφράγισης αμπουλών
Σύστημα HVAC	Αντικατάσταση φίλτρων HEPA	Ετησίως ή βάσει διαφορικής πίεσης	Απώλεια μονόδρομης ροής αέρα
Σύστημα HVAC	Βαθμονόμηση αισθητήρων πίεσης/ταχύτητας αέρα	Εξαμηνιαίως	Απώλεια μονόδρομης ροής αέρα
Οπτικός επιθεωρητής	Επικύρωση με πρότυπα ελαττωματικών δειγμάτων	Μηνιαίως	Αστοχία σφράγισης αμπουλών

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΕ - Σύνοψη Σχετικών Κανονιστικών Κειμένων

Ο Πίνακας ΙΕ.1 συνοψίζει τα κυριότερα κανονιστικά κείμενα και κατευθυντήριες οδηγίες που αναφέρθηκαν στην παρούσα εργασία, μαζί με τον εκδότη και το κύριο αντικείμενό τους, ως εργαλείο γρήγορης αναφοράς για τον αναγνώστη.

Πίνακας ΙΕ.1: Σύνοψη Σχετικών Κανονιστικών Κειμένων (Παράρτημα ΙΕ)

Κείμενο	Εκδότης	Κύριο Αντικείμενο
EU GMP Annex 1 (2022)	Ευρωπαϊκή Επιτροπή / EMA	Παραγωγή στείρων φαρμακευτικών προϊόντων
ICH Q8(R2)	ICH	Φαρμακευτική Ανάπτυξη / QbD
ICH Q9(R1)	ICH	Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας
ICH Q10	ICH	Σύστημα Φαρμακευτικής Ποιότητας
FDA Guidance for Industry – Sterile Drug Products	FDA	Άσηπτη παραγωγή στείρων προϊόντων
USP <1116>	United States Pharmacopeia	Μικροβιολογικός έλεγχος καθαρών χώρων
ISO 14644	ISO	Ταξινόμηση καθαρών χώρων
PDA TR 22	PDA	Δοκιμές προσομοίωσης πλήρωσης (Media Fill)
PDA TR 90	PDA	Στρατηγική Ελέγχου Επιμολύνσεων

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΣΤ - Ενδεικτικά Κριτήρια Αποδοχής Επικύρωσης Διεργασίας

Ο Πίνακας ΙΣΤ.1 παρουσιάζει ενδεικτικά κριτήρια αποδοχής για την επικύρωση διεργασίας (process validation) της υπό μελέτη γραμμής, τα οποία συνδέονται άμεσα με τις κρίσιμες παραμέτρους διεργασίας του Παραρτήματος ΙΑ και υποστηρίζουν την τεκμηρίωση ότι η διεργασία λειτουργεί σταθερά εντός των ορίων που παραδέχθηκε η ανάλυση FMEA του Κεφαλαίου 5.

Πίνακας ΙΣΤ.1: Ενδεικτικά Κριτήρια Αποδοχής Επικύρωσης Διεργασίας (Παράρτημα ΙΣΤ)

Παράμετρος Επικύρωσης	Κριτήριο Αποδοχής
Ομοιομορφία περιεχομένου δραστικής ουσίας	Εντός ορίων Φαρμακοποιίας για το συγκεκριμένο προϊόν
Ακρίβεια όγκου πλήρωσης (3 διαδοχικές παρτίδες)	$Cpk \geq 1,33$
Αποτέλεσμα δοκιμών προσομοίωσης πλήρωσης	0 θετικές μονάδες (μηδενική ανοχή)
Ακεραιότητα περιέκτη-πώματος (CCIT)	100% συμμόρφωση δείγματος ελέγχου
Μικροβιακή στεριότητα τελικού προϊόντος	Συμμόρφωση με δοκιμή στεριότητας Φαρμακοποιίας
Επίπεδα ενδοτοξινών	Εντός ορίων προδιαγραφής προϊόντος

Η επιτυχής ολοκλήρωση της επικύρωσης διεργασίας με βάση τα παραπάνω κριτήρια αποτελεί προϋπόθεση για την εμπορική διάθεση παρτίδων από τη γραμμή παραγωγής και συμπληρώνει, χωρίς να υποκαθιστά, τη συνεχή διαχείριση κινδύνου μέσω FMEA που αναλύθηκε στο Κεφάλαιο 5.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΖ - Ενδεικτικό Πρόγραμμα Ετήσιας Ανασκόπησης Ποιότητας Προϊόντος

Η Ετήσια Ανασκόπηση Ποιότητας Προϊόντος (Annual Product Quality Review – APQR) αποτελεί απαίτηση των GMP που συνδέεται στενά με τη συνεχή διαχείριση κινδύνου που περιγράφηκε στο Κεφάλαιο 5, καθώς παρέχει τη δομημένη ευκαιρία περιοδικής επανεξέτασης του συνόλου των δεδομένων ποιότητας μιας γραμμής παραγωγής. Ο Πίνακας ΙΖ.1 παρουσιάζει τα ενδεικτικά στοιχεία που θα περιλάμβανε μια τέτοια ανασκόπηση για την υπό μελέτη γραμμή, με άμεση αναφορά στα ευρήματα της παρούσας εργασίας.

Πίνακας ΙΖ.1: Ενδεικτικά Στοιχεία Ετήσιας Ανασκόπησης Ποιότητας Προϊόντος (Παράρτημα ΙΖ)

Στοιχείο Ανασκόπησης	Πηγή Δεδομένων	Σύνδεση με Παρούσα Εργασία
Τάσεις αποτελεσμάτων περιβαλλοντικής παρακολούθησης	Αρχεία ΕΜ	Ενότητα 5.6, Παράρτημα Γ
Αποτελέσματα δοκιμών προσομοίωσης πλήρωσης	Αρχεία Media Fill	Παράρτημα Δ
Στατιστική ανάλυση αποκλίσεων ανά κατηγορία	Σύστημα διαχείρισης αποκλίσεων	Πίνακας 5.7
Κατάσταση εκκρεμών και ολοκληρωμένων CAPA	Σύστημα CAPA	Ενότητα 5.9
Αποτελέσματα βαθμονομήσεων κρίσιμων οργάνων	Αρχεία βαθμονόμησης	Παράρτημα ΙΔ
Επανεξέταση επικαιρότητας ανάλυσης FMEA	Φύλλο εργασίας FMEA	Παράρτημα Α
Δείκτες απόδοσης ποιότητας (KPIs)	Πίνακας δεικτών ποιότητας	Παράρτημα Ε

Η ενσωμάτωση των ευρημάτων και των εργαλείων που αναπτύχθηκαν στην παρούσα εργασία στη διαδικασία APQR μιας πραγματικής εγκατάστασης θα επέτρεπε τη συστηματική, τεκμηριωμένη σύνδεση μεταξύ της αρχικής αξιολόγησης κινδύνου και της μακροπρόθεσμης, συνεχούς παρακολούθησης της απόδοσης ποιότητας της γραμμής παραγωγής, κλείνοντας τον κύκλο διαχείρισης κινδύνου που παρουσιάστηκε στην Εικόνα 5.1 του Κεφαλαίου 5.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Agalloco, J., & Akers, J. (2021). Aseptic processing: A practical guide (3rd ed.). CRC Press.
- American Society for Quality. (2020). Failure mode and effects analysis (FMEA) reference manual. ASQ Quality Press.
- Bednar, P., & Laux, C. (2018). Risk management and fault tree analysis in pharmaceutical manufacturing. *Journal of Validation Technology*, 24(3), 45–58.
- European Medicines Agency. (2022). Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products. EMA.
- Food and Drug Administration. (2004). Guidance for industry: Sterile drug products produced by aseptic processing—Current good manufacturing practice. U.S. Department of Health and Human Services.
- Food and Drug Administration. (2006). Pharmaceutical CGMPs for the 21st century: A risk-based approach. FDA.
- Food and Drug Administration. (2011). Process validation: General principles and practices. FDA.
- Food and Drug Administration. (2022). Quality management maturity: Essential considerations for quality management maturity programs. FDA.
- International Council for Harmonisation. (2009a). ICH Q8(R2): Pharmaceutical development.
- International Council for Harmonisation. (2009b). ICH Q10: Pharmaceutical quality system.
- International Council for Harmonisation. (2023). ICH Q9(R1): Quality risk management.
- International Society for Pharmaceutical Engineering. (2023). Pharma 4.0 operating model. ISPE.
- Juran, J. M., & De Feo, J. A. (2017). *Juran's quality handbook* (7th ed.). McGraw-Hill.
- Kumar, V., & Jha, A. K. (2017). Application of quality risk management in pharmaceutical industries. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(3), 1037–1045.

- Mahoney, T. (2024). Quality maturity and performance excellence in pharmaceutical organizations. PDA Publishing.
- McDermott, R., Mikulak, R., & Beauregard, M. (2020). The basics of FMEA (3rd ed.). CRC Press.
- Montgomery, D. C. (2020). Introduction to statistical quality control (8th ed.). Wiley.
- Nally, J. D. (2017). Good manufacturing practices for pharmaceuticals (7th ed.). CRC Press.
- Parenteral Drug Association. (2014). Technical report no. 13: Fundamentals of an environmental monitoring program. PDA.
- Parenteral Drug Association. (2020). Technical report no. 90: Contamination control strategy. PDA.
- Parenteral Drug Association. (2022). Technical report no. 22: Process simulation testing for aseptically filled products. PDA.
- Parenteral Drug Association. (2023). Technical report no. 92: Quality culture assessment and improvement. PDA.
- Rathore, A. S. (2009). Roadmap for implementation of quality by design (QbD) for biotechnology products. Trends in Biotechnology, 27(9), 546–553.
- Rathore, A. S., & Winkle, H. (2009). Quality by design for biopharmaceuticals. Nature Biotechnology, 27(1), 26–34.
- Sandle, T. (2015). Environmental monitoring: A comprehensive handbook. DHI Publishing.
- Sandle, T. (2021). Sterility, sterilisation and sterility assurance for pharmaceuticals. Woodhead Publishing.
- Sandle, T. (2023). Digital transformation and pharmaceutical quality. CRC Press.
- Stamatis, D. H. (2019). Risk management using failure mode and effect analysis: FMEA from theory to execution (3rd ed.). CRC Press.

United States Pharmacopeia. (2023). USP General Chapter <1116>: Microbiological control and monitoring of aseptic processing environments. USP Convention.

Whyte, W. (2010). Cleanroom technology: Fundamentals of design, testing and operation (2nd ed.). Wiley.

World Health Organization. (2020). WHO good practices for sterile pharmaceutical manufacturing. WHO.

World Health Organization. (2022). WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: Main principles. WHO.

Yin, R. K. (2018). Case study research and applications: Design and methods (6th ed.). Sage Publications.

Yu, L. X., Amidon, G., Khan, M. A., Hoag, S. W., Polli, J., Raju, G. K., & Woodcock, J. (2014). Understanding pharmaceutical quality by design. AAPS Journal, 16(4), 771–783.

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ

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