



**Πανεπιστήμιο Πειραιά  
Τμήμα Οργάνωσης και Διοίκησης Επιχειρήσεων  
Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Executive MBA (11<sup>η</sup> Σειρά)**

**Διπλωματική Εργασία**

**ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ : Η  
ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΕΡΓΑΛΕΙΩΝ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ  
ΚΑΙ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ**

**Όνομα : Κουτρομπής Αθανάσιος (emba1227) του Στυλιανού  
Καθηγητής : Γεώργιος Μποχώρης**

**Πειραιάς 2018**

Παράρτημα Β: Βεβαίωση Εκπόνησης Διπλωματικής Εργασίας



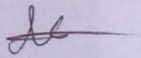
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ  
ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΣΤΗ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ ΓΙΑ ΣΤΕΛΕΧΗ

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

(περιλαμβάνεται ως ξεχωριστή (δεύτερη) σελίδα στο σώμα της διπλωματικής εργασίας)

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η διπλωματική εργασία για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών, του Πανεπιστημίου Πειραιώς, στη Διοίκηση Επιχειρήσεων για Στελέχη : E-MBA» με τίτλο ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ. Η ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΕΡΓΑΛΙΩΝ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ. έχει συγγραφεί από εμένα αποκλειστικά και στο σύνολό της. Δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού προγράμματος ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό, ούτε είναι εργασία ή τμήμα εργασίας ακαδημαϊκού ή επαγγελματικού χαρακτήρα.

Δηλώνω επίσης υπεύθυνα ότι οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης εργασίας, αναφέρονται στο σύνολό τους, κάνοντας πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Υπογραφή Μεταπτυχιακού Φοιτητή/ τριας..... 

Όνοματεπώνυμο..... ΚΟΥΤΡΟΥΜΠΗΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ

Ημερομηνία..... 4/7/2018

Αφιερώνεται στο γιο μου Στέλιο - Άγγελο

## Περίληψη

Ο όρος φαρμακευτική βιομηχανία ουσιαστικά εμφανίστηκε στις αρχές του 20ου αιώνα με την παρασκευή και την ευπορία της ασπιρίνης από την εταιρεία **Bayer**. Από τότε η φαρμακοβιομηχανία στηρίχθηκε ουσιαστικά στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων, στη βελτίωση του τρόπου χορήγησης, στη συσκευασία και φυσικά στη διαφήμιση και στα δίκτυα πωλήσεων.

Οι ανακαλύψεις τις τελευταίας δεκαπενταετίας στους τομείς της Μοριακής βιολογίας της Βιοτεχνολογίας της Βιοχημείας και της Πληροφορικής έχουν αλλάξει ριζικά την διαδικασία έρευνας και ανάπτυξης στον τομέα του φαρμάκου. Από την εποχή της τυχαίας ανακάλυψης από γενικές παρατηρήσεις και τη μελέτη των φυσικών προϊόντων και της βραδείας ανάπτυξης με παραδοσιακή χημεία και βιολογία έχουμε περάσει σήμερα στην εποχή της συστηματικής μελέτης των φαρμακευτικών στόχων και των βιοδραστικών χημικών δομών.

Στην Ελλάδα, η φαρμακοβιομηχανία, παρόλο που έχει αρκετά χρόνια ιστορία, δεν δραστηριοποιήθηκε στο ερευνητικό κομμάτι όσο θα έπρεπε. Σήμερα όμως, υπάρχει η επιστημονική γνώση και τεχνογνωσία στη χώρα μας που μπορεί να υποστηρίξει την ανάπτυξη της Ελληνικής φαρμακοβιομηχανίας περαιτέρω. Αρκετά πανεπιστήμια και ερευνητικά κέντρα ασχολούνται με την βασική έρευνα στον τομέα του φάρμακου με ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Επίσης, αναπτύσσονται συνεχώς μικρές δυναμικές εταιρείες βιοτεχνολογίας με υψηλή επιστημονική κατάρτιση.

Για να μπορέσει, όμως, να διασφαλισθεί η ευημερία του κλάδου της φαρμακοβιομηχανίας, απαιτείται η συμμόρφωση στα πρότυπα, τους κανονισμούς και τις διατάξεις που τα αφορούν, ώστε να είναι κατάλληλα και ασφαλή για την χρήση για την οποία προορίζονται. Είναι σαφές, λοιπόν, ότι ιδιαίτερα σήμερα απαιτείται το κομμάτι της Ποιότητας στο χώρο των φαρμάκων, να στηριχτεί στην τήρηση του Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας, στην ικανοποίηση των πελατών και στην προσπάθεια για συνεχή βελτίωση στο μέλλον.

**Λέξεις-κλειδιά:** Φαρμακοβιομηχανία, Ελληνική φαρμακοβιομηχανία, Ποιότητα φαρμάκων, Σύγχρονα εργαλεία σχεδιασμού φαρμάκων, TRIZ, QFD.

## Abstract

The term pharmaceutical industry actually appeared in the early 20th century with the manufacture and prosperity of aspirin from Bayer Company. Since the pharmaceutical industry is based essentially on the discovery of new drugs, improve the mode of administration, packaging and of course in advertising and sales networks.

The discoveries of the last decade in the fields of biotechnology biology of widows and IT have radically changed the research and development process in the pharmaceuticals sector. Since its accidental discovery by general observations and studies of natural products and the slow growth in traditional chemistry and biology we have now moved into the era of systematic study of drug targets and bioactive chemical structures.

In Greece, the pharmaceutical industry, although several years of history, is not operating as it should. Today however, there is the scientific knowledge and expertise in our country that can support the development of the Greek pharmaceutical industry. Several universities and research centers engaged in basic research in the drug field with promising results. Also being developed dynamic small biotechnology companies with high scientific training

To be able, however, to ensure the prosperity of the pharmaceutical industry needed to reform the standards, rules and regulations pertaining to them, to make them suitable and safe for the use intended. It is clear, then, that the quality policy is required in the pharmaceutical sector, to build on the compliance of the Quality Management System, customer satisfaction and the effort for continuous improvement.

**Keywords:** Pharmaceutical, Greek pharmaceutical, Drug quality, Modern drug design tools , TRIZ , QFD .

## Περιεχόμενα

Εισαγωγή.....	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1° : Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ .....	12
1.1 Ορισμός.....	13
1.2 Θεωρητική προσέγγιση της έννοιας της ποιότητας .....	15
1.3 Η εξέλιξη στη διαχείριση ελέγχου .....	16
1.3.1 Επιθεώρηση της ποιότητας .....	16
1.3.2 Έλεγχος ποιότητας .....	18
1.3.3 Απόλυτος έλεγχος της ποιότητας .....	19
1.3.4 Συστήματα διαχείρισης της ποιότητας.....	19
1.3.5. Διοίκηση Ολικής Ποιότητας .....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2° : Ο ΚΛΑΔΟΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ .....	25
2.1 Ιστορική αναδρομή.....	25
2.2 Η διεθνής φαρμακευτική αγορά.....	26
2.4.1 Συστήματα διασφάλισης ποιότητας των φαρμάκων .....	37
2.4.2 Οικοδόμηση συστήματος ποιότητας .....	39
2.5 Νομοθετικό πλαίσιο – οργανισμοί που ελέγχουν την ποιότητα φαρμάκων στην Ελλάδα .....	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3°: ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ .....	50
3.1 Σχεδιασμός προϊόντων – υπηρεσιών: ορισμός και παρουσίαση .....	50
3.2 Σχεδιασμός προϊόντων – υπηρεσιών στη φαρμακοβιομηχανία .....	56
3.2.1 Στάδια ανακάλυψης και ανάπτυξης φαρμάκων.....	57
3.3 Εργαλεία Σχεδιασμού Φαρμάκων - Νέες Τεχνολογίες.....	61
Μεταγονιδιωματική και Μοριακή διαγνωστική Τεχνολογία .....	63
Βιοπληροφορική .....	66
Προηγμένα μικρο/νανο βιο-ιατρικά συστήματα & συσκευές .....	67
Βιο-απεικόνιση (Bio screening).....	68
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4° : Παράδειγμα : Επιτάχυνση των διαδικασιών σχεδιασμού και παραγωγής καινοτόμου φαρμάκου Χ με τη βοήθεια της εργαλειοθήκης του TRIZ .....	70
4.1 Κύκλος ζωής φαρμακευτικού σκευάσματος Χ – Θεωρητική προσέγγιση.....	70
4.2 Θεωρητική παρουσίαση TRIZ (Θεωρία της Εφευρετικής Επίλυσης Προβλημάτων).....	72
4.2.1. Εφαρμογή των 40 Αρχών Καινοτομίας του TRIZ στο παράδειγμά μας .....	75

4.2.2. Οι 40 Αρχές του TRIZ.....	75
4.3 Χρήση QFD για να εντοπίσουμε το πρόβλημα .....	87
4.3.1. Αναλυτικό QFD για να εντοπίσουμε τα προβλήματα που ανακύπτουν στο παράδειγμά μας :.....	89
4.4. Επίλυση των προβλημάτων που εντοπίσαμε από το QFD με τη βοήθεια των 40 αρχών του TRIZ.....	92
4.4.1 Προεπιλογή εκδόχων από προηγούμενα σκευάσματα.....	93
4.4.2. Προεπιλογή κατάλληλων πειραματόζων.....	94
4.4.3 Χρήση νανοτεχνολογιών. ....	95
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	97
Βιβλιογραφία .....	101
Ιστοσελίδες .....	105

### **Πίνακας πινάκων**

Σελ 32 . Πίνακας 1: Βασικά στατιστικά στοιχεία αγοράς φαρμάκου στην Ελλάδα για το 2015

Σελ 33 . Πίνακας 2: Συγκεντρωτικά οικονομικά μεγέθη 33 φαρμακοβιομηχανιών, 2014

### **Πίνακας διαγραμμάτων**

Σελ 26 . Διάγραμμα 1: Κατά κεφαλήν δαπάνες για φαρμακευτικά προϊόντα στις χώρες του ΟΟΣΑ το 2013

Σελ 28 . Διάγραμμα 2: Ποσοστιαία κατανομή παγκόσμιας φαρμακευτικής αγοράς 2017

Σελ 29. Διάγραμμα 3: Δαπάνες για τη παραγωγή φαρμάκων ανά γεωγραφική περιοχή, τύπο φαρμάκου (γνήσιο-γενόσημο κ.λ.π), και ασθένεια για την οποία προορίζονται αντίστοιχα.

### **Πίνακας εικόνων**

Σελ 58 . Εικόνα 1 : Ένα σχεδιάγραμμα που αποτυπώνει τα διαφορετικά στάδια από το σχεδιασμό μέχρι και την τελική έγκριση του φαρμάκου από τις ρυθμιστικές αρχές.

Σελ 69 . Εικόνα 2: Ένα τυπικό σχεδιάγραμμα του κύκλου ζωής ενός φαρμακευτικού προϊόντος .

Σελ 69 . Εικόνα 3 : Ένα δεύτερο σχεδιάγραμμα που αποτυπώνει τον κύκλο ζωής ενός νέου καινοτόμου φαρμακευτικού σκευάσματος , σε συνάρτηση με το κόστος μέχρι την είσοδό του στην αγορά και τη μετέπειτα κερδοφορία του στις διάφορες χρονικές φάσεις.

Σελ 71 . Εικόνα 4 – Διάγραμμα για τη χρήση ορισμένων εργαλείων του TRIZ και τον τρόπο που χρησιμοποιούνται στην επίλυση προβλημάτων .

Σελ 85 . Εικόνα 5 : Ένα τυπικό QFD ή σπίτι ποιότητας



## Εισαγωγή

Η υγεία αποτελεί αναφαίρετο δικαίωμα κάθε πολίτη και κάθε ευνομούμενη πολιτεία οφείλει να το προασπίζει. Η βελτίωση της ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών αποτελεί για αυτό το λόγο βασικό αίτημα των πολιτών και μπορεί να επιτευχθεί μόνο, αν προωθεί την ικανοποίηση των πολιτών, την αναβάθμιση του συστήματος υγείας, την ισότιμη πρόσβαση στις διάφορες υπηρεσίες και την ορθή αξιοποίηση των πόρων.

Ο τομέας της υγείας παρουσιάζει πολλές ιδιαιτερότητες σε σύγκριση με τους υπόλοιπους τομείς της οικονομίας. Ένα από τα κυριότερα χαρακτηριστικά αυτού του κλάδου είναι η αβεβαιότητα που επικρατεί τόσο από την πλευρά της ζήτησης, όσο και από την πλευρά της προσφοράς. Η αβεβαιότητα αλλά και οι διάφοροι κίνδυνοι πρόκλησης ασθενειών, που απειλούν την ποιότητα ζωής ή ακόμα και την ίδια τη ζωή καθιστούν αναγκαία την αναζήτηση ασφάλειας στον τομέα της υγείας, περισσότερο από οποιονδήποτε άλλο τομέα της οικονομίας.

Στα περισσότερα συστήματα υγείας χαρακτηριστική είναι η διαχρονικά αυξητική τάση της δαπάνης υγείας και της φαρμακευτικής δαπάνης. Αιτίες αυτού του φαινομένου θεωρούνται η αύξηση και η γήρανση του πληθυσμού καθώς και η δυνατότητα αντιμετώπισης ασθενειών με την εφαρμογή καινοτόμων ουσιών (ακριβά σκευάσματα) και νέων επιστημονικών τεχνικών. Αξίζει να επισημανθεί ότι η φαρμακευτική περίθαλψη έχει συμβάλει στη μείωση της θνησιμότητας και την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, ενώ έχει βελτιώσει, επίσης, την ποιότητα ζωής, κυρίως, των χρόνιων ασθενών. Όμως, η αύξηση της φαρμακευτικής δαπάνης συχνά οδηγεί σε μείωση των συνολικών δαπανών υγείας, καθώς υποκαθιστά άλλες μορφές περίθαλψης (π.χ. νοσοκομειακή).

Η δημόσια υγεία είναι ο πυλώνας της οικονομικής ανάπτυξης κάθε χώρας. Σε αρκετές περιπτώσεις η αναβάθμιση της συνδέεται με την ορθολογιστική και αποτελεσματική λειτουργία της φαρμακευτικής αγοράς.

Η φαρμακευτική πολιτική εστιάζεται στο σύνολο των μέτρων και των δράσεων, που μπορούν να καταστήσουν τα φάρμακα και τις φαρμακευτικές θεραπείες εύκολα προσβάσιμα από τους πολίτες. Η φαρμακευτική αγορά είναι μία από τις

περισσότερο ρυθμιζόμενες και ελεγχόμενες αγορές της οικονομίας, καθώς διαρκείς είναι οι έλεγχοι για την ασφάλεια και τη δραστικότητα των φαρμάκων αλλά και για τους κανονισμούς για τις τιμές των φαρμακευτικών προϊόντων.

Η παραγωγή και η διάθεση των φαρμακευτικών προϊόντων αποτέλεσε έναν από τους πλέον δυναμικούς κλάδους της ελληνικής βιομηχανίας και του εμπορίου κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 2000.

Στη χώρα μας το 2015 περίπου 13.000 ήταν οι εργαζόμενοι στον κλάδο παραγωγής και διάθεσης βασικών φαρμακευτικών προϊόντων και παραφαρμακευτικώνσκευασμάτων. Το γεγονός αυτό καθιστά τον τομέα της φαρμακοβιομηχανίας ένα ζωτικό και υποστηρικτικό παράγοντα της απασχόλησης σε μια περίοδο βαθύτατης οικονομικής κρίσης (IOBE, 2016) .

Η ολοκλήρωση της αλληλούχισης του ανθρώπινου γονιδιώματος, η επανάσταση στο χώρο της γενομικής και πρωτεομικής και οι εξελίξεις στο χώρο της πληροφορικής δημιουργούν τις προϋποθέσεις για την αναγνώριση νέων πιθανών φαρμακευτικών στόχων και επιβεβαιώνουν τη σημασία του σχεδιασμού φαρμάκων, με βάση την ανακάλυψη πρωτότυπων φαρμακευτικών ουσιών (Teruki, 2003).

Η συγκεκριμένη εργασία έχει ως στόχο της τη διερεύνηση της ποιότητας στη φαρμακευτική βιομηχανία και τη μελέτη των εργαλείων σχεδιασμού προϊόντων και υπηρεσιών στον χώρο αυτό. Η ανάλυση του συγκεκριμένου θέματος γίνεται με τη μέθοδο της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, προκειμένου να παρουσιαστούν και να αξιολογηθούν οι απόψεις ειδικών μελετών. Πιο συγκεκριμένα στο 1<sup>ο</sup> κεφάλαιο αναλύεται η έννοια της ποιότητας και παρουσιάζονται οι βασικές πτυχές της Διοίκησης Ολικής Ποιότητας καθώς και οι θεμελιωτές αυτής.

Στο 2<sup>ο</sup> κεφάλαιο αναλύεται ο ρόλος του κλάδου της φαρμακοβιομηχανίας και οι προοπτικές του, ενώ εξειδικεύεται η ανάλυση με την παρουσίαση των βασικών χαρακτηριστικών της εγχώριας παραγωγής. Επίσης, αναλύεται και αξιολογείται η σημασία της ποιότητας στον χώρο των φαρμάκων και παρουσιάζεται σχετικό το νομοθετικό πλαίσιο και οι αρμόδιοι οργανισμοί στην Ελλάδα.

Στο 3<sup>ο</sup> κεφάλαιο αναλύεται το θέμα των εργαλείων σχεδιασμού προϊόντων – υπηρεσιών στο χώρο της φαρμακοβιομηχανίας. Ειδικότερα, παρουσιάζεται η έννοια του σχεδιασμού προϊόντων και υπηρεσιών, παραθέτονται τα εξειδικευμένα

εργαλεία σχεδιασμού και αναλύονται τα εργαλεία σχεδιασμού μέσω των νέων τεχνολογιών.

Στο 4<sup>ο</sup> κεφάλαιο , μετά από μια σύντομη αναδρομή στη μεθοδολογία TRIZ και τη χρησιμότητα των εργαλείων της στην εύρεση λύσεων , θα αποτυπωθεί με ένα παράδειγμα και με τη βοήθεια φυσικά του κατάλληλου QFD η χρήση του TRIZ σαν εργαλείο για την εύρεση λύσης στο πρόβλημα έρευνας , ανάπτυξης και προώθησης ενός καινοτόμου φαρμακευτικού προϊόντος .

Το 5<sup>ο</sup> και τελευταίο κεφάλαιο της εργασίας είναι αυτό των συμπερασμάτων.

Τέλος, η εργασία αυτή φιλοδοξεί να αποτελέσει ένα ακόμη χρηστικό εργαλείο στη μελέτη του θέματος του σχεδιασμού των φαρμάκων, εμπλουτίζοντας με τον τρόπο αυτό την εξειδικευμένη βιβλιογραφία.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup> : Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

### Εισαγωγή

Η λέξη «ποιότητα» έχει πολλούς διαφορετικούς ορισμούς, που κυμαίνονται από τους συμβατικούς σε εκείνους που είναι πιο στρατηγικής σημασίας. Οι συμβατικοί ορισμοί της ποιότητας περιγράφουν συνήθως ένα στοιχείο ποιότητας, όπως για παράδειγμα το αντικείμενο που είναι καλά κατασκευασμένο, και θα αντέξει για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ακόμη, ένας άλλος ορισμός σχετίζεται την εικόνα της αριστείας, πρώτης τάξεως, το καλύτερο. Ωστόσο, οι ασχολούμενοι με τη διαχείριση της ποιότητας, στο ανταγωνιστικό τοπίο της διεθνούς αγοράς, ασχολούνται ολοένα και περισσότερο με το στρατηγικό ορισμό της ποιότητας, την ικανοποίηση των αναγκών των πελατών.

Οι περίοδοι από τις οποίες έχει διέλθει ο ποιοτικός έλεγχος, από τη βιομηχανική επανάσταση μέχρι σήμερα, τόσο σε θεωρητικό όσο και πρακτικό επίπεδο είναι πολλές. Ο David Garvin στο βιβλίο του *Managing Quality*, περιγράφει πέντε βασικά στάδια της ποιότητας:

1. Υπερβατική (Transcendent): η ποιότητα νοείται μόνο μετά από έκθεση σε μια σειρά από αντικείμενα που αναπτύσσουν τα χαρακτηριστικά της. Για παράδειγμα, η ποιότητα του συγκεκριμένου καλλιτέχνη γίνεται εμφανής μόνο όταν μια σειρά από έργα του ή της έχουν προβληθεί. Η ιδέα εδώ είναι ότι η ποιότητα δεν μπορεί να οριστεί και να το αναγνωριστεί παρά μόνο μετά την εμφάνισή της.
2. Βασιζόμενη στο προϊόν (Product-based): η ποιότητα βασίζεται στην παρουσία ή την απουσία ενός συγκεκριμένου χαρακτηριστικού. Εάν είναι επιθυμητή μια ιδιότητα, μεγαλύτερες ποσότητες αυτής της ιδιότητας, σύμφωνα με τον ορισμό αυτό, υποδεικνύουν ένα προϊόν ή μια υπηρεσία υψηλότερης ποιότητας.
3. Βασιζόμενη στη βιομηχανία (Manufacturing-based): η ποιότητα στην κατασκευή ορίζεται ως η συμμόρφωση ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας σε ένα σύνολο προκαθορισμένων απαιτήσεων ή προδιαγραφών. Η μη τήρηση

των απαιτήσεων αυτών είναι, εξ ορισμού, μια απόκλιση, ως εκ τούτου, αντιπροσωπεύει έλλειψη ποιότητας.

4. Βασιζόμενη στο χρήστη (User-based): η ποιότητα "βρίσκεται στο μάτι του θεατή» ("lies in the eye of the beholder"). Η ικανότητα να ικανοποιηθούν οι απαιτήσεις, οι προσδοκίες και τα θέλω των πελατών είναι το μοναδικό κριτήριο με το οποίο θα καθοριστεί η ποιότητα. Ο απώτερος στόχος της οργάνωσης είναι η πλήρης ικανοποίηση του πελάτη.
5. Βασιζόμενη στην αξία (Value-based): η ποιότητα σύμφωνα με τον ορισμό αυτό συνίσταται στην παροχή προϊόντων ή υπηρεσιών σε έναν πελάτη με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, σε αποδεκτό κόστος ή τιμή. Ο ορισμός αυτός συνδυάζει την ιδέα της αξίας ή της αξίας με την προσφορά. (Garvin, 1988)

## 1.1 Ορισμός

Το κοινό στοιχείο του πλήθους ορισμών που χρησιμοποιούνται για τη ποιότητα ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας αναφέρεται στην αντίληψη του βαθμού στον οποίο το προϊόν ή η υπηρεσία ανταποκρίνεται στις προσδοκίες του πελάτη. Η ποιότητα δεν έχει καμία συγκεκριμένη σημασία, εκτός αν σχετίζονται με μια συγκεκριμένη λειτουργία ή / και ένα αντικείμενο. Η ποιότητα είναι μια αντιληπτική και σχετική έννοια η οποία εμπεριέχει το στοιχείο της υποκειμενικότητας. Πλήθος εννοιών για τη ποιότητα έχουν αναπτυχθεί με τη πάροδο του χρόνου, με κάποιες από αυτές να δίνονται παρακάτω:

American Society for Quality: «Ένας συνδυασμός των ποσοτικών και των ποιοτικών προοπτικών για τον οποίο κάθε άνθρωπος έχει το δικό του ορισμό. Στην τεχνική χρήση, η ποιότητα μπορεί να έχει δύο έννοιες:

α. Τα χαρακτηριστικά ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας που έχει την ικανότητα να ικανοποιεί εκφρασθείσες ή μη ανάγκες.

β. Ένα προϊόν ή η μια υπηρεσία χωρίς ελλείψεις.

O Philip B. Crosby: «Συμμόρφωση προς τις απαιτήσεις." Οι απαιτήσεις δεν

μπορούν να εκπροσωπούν πλήρως τις προσδοκίες των πελατών. Ο Crosby το αντιμετωπίζει αυτό ως ένα ξεχωριστό πρόβλημα.

Ο W. Edwards Deming: επικεντρώνεται στην "αποδοτική παραγωγή της ποιότητας που αναμένεται από την αγορά», και συνδέει τις έννοιες της ποιότητας και της διαχείρισης: "Μείωση του κόστους και αύξηση της παραγωγικότητας ως βελτίωση της ποιότητας επιτυγχάνεται με την καλύτερη διαχείριση του σχεδιασμού, της μηχανικής, των δοκιμών και με βελτίωση των διαδικασιών ».

Ο Peter Drucker: "Ποιότητα σε ένα προϊόν ή μια υπηρεσία δεν είναι ό,τι θέτει ο προμηθευτής. Είναι αυτό που ο πελάτης λαμβάνει και είναι πρόθυμος να πληρώσει για.."

ISO 9000: « Ο βαθμός στον οποίο ένα σύνολο εγγενών χαρακτηριστικών πληρεί απαιτήσεις." Το πρότυπο ορίζει ως προϋπόθεση την ανάγκη ή τη προσδοκία.

Ο Joseph M. Juran: «Η καταλληλότητα προς χρήση."

Ο Noriaki Kano , παρουσιάζει ένα δισδιάστατο μοντέλο της ποιότητας: "Απαιτούμενη ποιότητα" και "Ελκυστική ποιότητα". Το πρώτο είναι κοντά στην "καταλληλότητα για χρήση» και το τελευταίο είναι αυτό που ο πελάτης θα ήθελε, αλλά δεν έχει ακόμα σκεφτεί. Υποστηρικτές χαρακτηρίζουν αυτό το μοντέλο πιο συνοπτικά ως εξής: «. Προϊόντα και υπηρεσίες που ικανοποιούν ή υπερβαίνουν τις προσδοκίες των πελατών" .

Six Sigma: "Ο αριθμός των ελαττωμάτων ανά εκατομμύριο ευκαιρίες."

Ο Genichi Taguchi δίνει δύο ορισμούς: "Ομοιογένεια γύρω από μια αξία-στόχο ("*target value*"). Η ιδέα είναι να μειώσει την τυπική απόκλιση των εξαγόμενων, και να κρατήσει το φάσμα των αποτελεσμάτων σε έναν ορισμένο αριθμό τυπικών αποκλίσεων, με σπάνιες εξαιρέσεις. «Η απώλεια ενός προϊόντος επιβάλλεται στην

κοινωνία αφού έχει αποσταλεί." Αυτός ο ορισμός της ποιότητας βασίζεται σε μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα του συστήματος παραγωγής.

## 1.2 Θεωρητική προσέγγιση της έννοιας της ποιότητας

Η ποιότητα που αφορά στις επιχειρήσεις, στη βιομηχανία και στη μηχανική σχετίζεται με την ανωτερότητα ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας. Η αντίληψη της ποιότητας θεωρείται υποκειμενική και ερμηνεύεται με διαφορετικό τρόπο. Οι καταναλωτές εξετάζουν τις ποιοτικές προδιαγραφές ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας και τα συγκρίνουν με αντίστοιχα διαθέσιμα στην αγορά. Οι παραγωγοί λαβαίνουν υπόψη το βαθμό στον οποίο ένα προϊόν παράχθηκε σωστά και μπορεί να διακινηθεί στην αγορά, προς όφελος των καταναλωτών (Reid, 2003) .

Έχουν διατυπωθεί διάφοροι ορισμοί και έχουν χρησιμοποιηθεί ποικίλες μεθοδολογίες, για να υποβοηθήσουν τη διαχείριση όλων εκείνων των παραμέτρων, που αφορούν την ποιότητα της παραγωγικής διαδικασίας. Σε μία επιχείρηση ως προς την ποιότητα η διασφάλιση της ποιότητας και ο έλεγχος της ποιότητας καθορίζουν τη διαμόρφωση της ποιότητας. Η διασφάλιση της ποιότητας αφορά στην αποτροπή ελαττωματικής παραγωγής, όπως είναι η ανάπτυξη ενός συστήματος διαχείρισης ποιότητας και προληπτικές ενέργειες, η πρόκληση σφαλμάτων και η ανάλυση των επιπτώσεων. Πρόκειται για την εργασιακή πειθαρχία, μια συλλογή διαδικασιών στην οποία καταγράφονται όλα τα καθήκοντα των εργαζομένων. Σκοπός αυτής της διαδικασίας είναι να οργανώσει όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται για τη συγκρότηση της παραγωγικής διαδικασίας που πρόκειται να ακολουθηθεί. Το ISO-9000, το MIL-Q-9858 , τα κριτήρια Baldrige Award και το TQM αποτελούν τα κυριότερα παραδείγματα για την παράθεση αυτών των πληροφοριών (Reid, 2003).

Από την άλλη ο έλεγχος ποιότητας περιλαμβάνει κατά κύριο λόγο τον εντοπισμό ελαττωμάτων κατά την παραγωγή. Αποτελεί μια επιστημονική διαδικασία μέτρησης, μια συλλογή των στατιστικών στοιχείων που αξιολογούν τη συμμόρφωση του έργου με δειγματοληψία κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας. Σκοπός του ελέγχου ποιότητας είναι να επιτρέπει στους χειριστές να

αξιολογούν συνεχώς το έργο που βρίσκεται σε εξέλιξη, έτσι ώστε να μην προκύπτει ελαττωματική παραγωγή (Basterfield , 2009).

Στον τομέα της ποιότητας σημαντικό ζήτημα αποτελεί η διαχείριση της ποιότητας, που αποτελεί μια φιλοσοφία, μια συλλογή εννοιών που καθιερώνουν το χαρακτήρα της διαχείρισης και της πολιτικής ενός οργανισμού. Όταν η διοίκηση ενεργεί και λειτουργεί σε αρμονία με την έννοια της διαχείρισης της ποιότητας, τότε ο οργανισμός μπορεί να θέσει χρήσιμα «συστήματα» σε λειτουργία. Για την εφαρμογή της διαχείρισης της ποιότητας θα πρέπει να δημιουργηθεί ένα περιβάλλον, στο οποίο όλες οι συναλλαγές ολοκληρώνονται με επιτυχή τρόπο κάθε φορά, και οι σχέσεις με τους εργαζόμενους, τους προμηθευτές και τους πελάτες βασίζονται σε σωστά πρότυπα. Αξίζει να επισημανθεί και η ανάγκη αξιολόγησης της ποιότητας, που αφορά την επιθεώρηση , τους ελέγχους και τη συλλογή παρατηρήσεων σχετικά με τη μέτρηση της πληρότητας (Evans , 2002).

### **1.3 Η εξέλιξη στη διαχείριση ελέγχου**

#### **1.3.1 Επιθεώρηση της ποιότητας**

Η βασική αρχή είναι ότι οι προκαθορισμένες ποιοτικές απαιτήσεις πρέπει να πληρούνται όλη την ώρα. Ο πρωταρχικός στόχος της επιθεώρησης ήταν ο εντοπισμός των ελαττωμάτων μέσω των μετρήσεων και της τυποποίησης. Εκείνη τη περίοδο της εξέλιξης της ποιότητας το τμήμα ελέγχου ποιότητας ήταν υπεύθυνο για την ποιότητα στο σύνολο του οργανισμού.

Κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της παραγωγής, η εργασία του επιθεωρητή ήταν να εξετάσει και έπειτα να απορρίψει ή να αποδεχτεί το εξεταζόμενο αντικείμενο. Καθώς οι επιχειρήσεις αναπτύχθηκαν, το ίδιο συνέβη και με το ρόλο και το ωράριο του επιθεωρητή ποιότητας.

Στην εποχή της επιστημονικής διαχείρισης του Taylor (στις αρχές της δεκαετίας του 1900), η λειτουργία του σχεδιασμού και της παραγωγής ήταν διαχωρισμένα. Ήταν η πρώτη φορά που οι αρχικές πρωτοβουλίες των διαφόρων μεθόδων διαχείρισης χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να αυξηθεί η αποτελεσματικότητά τους. Αυτό



σήμαινε ότι οι επικεφαλής των επιχειρήσεων απαλλάχθηκαν από τον έλεγχο των τελικών προϊόντων στις διαδικασίες παραγωγής. Αυτό ήταν πλέον καθήκον των ελεγκτών ποιότητας. Τότε ήταν που ο ποιοτικός έλεγχος κατέστη επάγγελμα.

Το κύριο μειονέκτημα του ενιαίου ελέγχου ποιότητας ήταν ότι δεν εξασφάλιζε τη βελτίωση της διαδικασίας καθώς δεν υπήρχε επανατροφοδότηση (feedback) στην ίδια τη διαδικασία παραγωγής. Πάντα υπήρχαν συγκρούσεις συμφερόντων μεταξύ της παραγωγής και της υπηρεσίας ποιότητας. Τότε τα κορυφαία στελέχη δεν είχαν γνώση γύρω από την ποιότητα γεγονός που τα οδηγούσε σε ενέργειες αντίθετες των αρχών της.

Η ανάπτυξη των επιχειρήσεων οδήγησε στη γέννηση ενός ξεχωριστού τμήματος επιθεώρησης με ένα «επικεφαλής επιθεωρητή», σχετίζεται είτε με τον υπεύθυνο της κατασκευής ή τον διαχειριστή. Με τη δημιουργία αυτού του νέου τμήματος προέκυψαν ζητήματα σχετικά με τα πρότυπα, την κατάρτιση, την καταγραφή των δεδομένων και την ακρίβεια των οργάνων μέτρησης κ.α.

Κατέστη σαφές ότι οι ευθύνες του «επικεφαλής επιθεωρητή» ήταν κάτι περισσότερο από την αποδοχή του προϊόντος και την ανάγκη για πρόληψη ελαττωμάτων. Ως εκ τούτου, ο επικεφαλής του τμήματος ελέγχου εξελίχθηκε σε «υπεύθυνος ποιοτικού ελέγχου» με την ευθύνη για τις υπηρεσίες επιθεώρησης και ελέγχου της ποιότητας των μηχανικών διαδικασιών.

Κατά το σχηματισμό των λειτουργιών ελέγχου, προέκυψαν τα παρακάτω προβλήματα:

- Εμφανίστηκαν περισσότερα τεχνικά προβλήματα, που απαιτούσαν εξειδικευμένες δεξιότητες, τις οποίες συνήθως δε διέθεταν οι εργαζόμενοι
- Οι επιθεωρητές δεν είχαν εκπαίδευση,
- Οι επιθεωρητές αναγκάζονταν να αποδέχονται ελαττωματικά προϊόντα για την αύξηση της παραγωγής,
- Οι ειδικευμένοι εργαζόμενοι προήχθησαν σε άλλους ρόλους, αφήνοντας λιγότερο ειδικευμένους εργαζομένους σε λειτουργικές εργασίες όπως κατασκευή.

Μέχρι το 1920 η ποιότητα ήταν ουσιαστικά η επιθεώρηση και η τεχνογνωσία της

επιθεώρησης ήταν η τεχνογνωσία της ποιότητας. Καλύτερη ποιότητα σήμαινε μια καλύτερη και εκτεταμένη δραστηριότητα ελέγχου .

### **1.3.2 Έλεγχος ποιότητας**

Το 1920 η στατιστική θεωρία, άρχισε να εφαρμόζεται αποτελεσματικά για τον έλεγχο της ποιότητας, ενώ, το 1924 ο Shewhart έκανε το πρώτο σκίτσο ενός σύγχρονου διαγράμματος ελέγχου. Το έργο του αργότερα αναπτύχθηκε από τον Deming και το πρώιμο έργο των Shewhart, Deming, Dodge και Romig αποτελεί ένα μεγάλο μέρος αυτού που σήμερα περιλαμβάνει τη θεωρία του στατιστικού ελέγχου διεργασιών (SPC). Ωστόσο, η χρήση αυτών το τεχνικών στις τεχνικές εταιρίες δεν ήταν ιδιαίτερα διαδεδομένη μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1940.

Μετά την έναρξη της μαζικής παραγωγής, οι περισσότερες βιομηχανίες διάβαιναν την περίοδο του στατιστικού ελέγχου ποιότητας. Οι τεχνολογίες, ο τρόπος εργασίας, το επάγγελμα του ελεγκτή της ποιότητας σε συνδυασμό με την εξάπλωση της μαζικής παραγωγής έθεσαν τα θεμέλια για την εφαρμογή των ελέγχων ποιότητας βασισμένων στη στατιστική. Κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας τέθηκαν μέτρα και με τον έλεγχο των διαδικασιών διασφαλιζόταν ότι τα προϊόντα ανταποκρινόταν στις απαιτήσεις. Με τον έλεγχο ενός τυχαίου δείγματος που λαμβάνεται από τον πληθυσμό (δηλαδή την παραγωγική διαδικασία) ήταν δυνατό να συλλεχθούν αρκετές πληροφορίες βασιζόμενοι σε μερικά κομμάτια της παραγωγής και όχι στον έλεγχο όλων των προϊόντων, καθώς το τυχαίο δείγμα που ελήφθη από τη διαδικασία μπορούσε να αντιπροσωπεύει τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του συνόλου με ποσοτικό τρόπο. Σε αυτή τη περίοδο λοιπόν εξέλιξης, η ποιότητα ήταν η ορθή εφαρμογή των στατιστικών μεθόδων στην παραγωγή.

Ο κύριος στόχος αυτής της περιόδου ήταν ο έλεγχος και η ρύθμιση της διαδικασίας. Τα τμήματα παραγωγής και της μηχανικής ήταν υπεύθυνα για την ποιότητα. Θεωρούνταν βέβαιο ότι μέσω της διαδικασίας ελέγχου η οποία βασίζεται σε στατιστικές μεθόδους, δεν ελεγχόταν μόνο τα προϊόντα, αλλά και όλη τη διαδικασία παραγωγής.

### **1.3.3 Απόλυτος έλεγχος της ποιότητας**

Την εποχή που το βιομηχανικό σύστημα της Ιαπωνίας είχε σχεδόν καταστραφεί και φημιζόταν για φθηνά προϊόντα απομίμησης και αναλφάβητο εργατικό δυναμικό, οι Ιάπωνες αναγνώρισαν αυτά τα προβλήματα και επικεντρώθηκαν στην επίλυσή τους με τη βοήθεια των θεμελιωτών της ποιότητας Juran, Deming και Feigenbaum. Ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του 1950 οι πρακτικές διαχείρισης της ποιότητας, που εφαρμόζονταν στα ιαπωνικά εργοστάσια, αναπτύχθηκαν ταχέως σε ιαπωνική φιλοσοφία της διαχείρισης. Ενώ από το 1960 ο έλεγχος και η διαχείριση της ποιότητας είχαν γίνει εθνική ανησυχία. Στα τέλη του 1960, οι εξαγωγές της Ιαπωνίας σε ΗΠΑ και Ευρώπη αυξήθηκαν σημαντικά, λόγω της μείωσης του κόστους και της υψηλότερης ποιότητας των προϊόντων της σε σχέση με τις Δυτικούς ομολόγους.

Το 1969 πραγματοποιήθηκε στο Τόκιο, η πρώτη διεθνής διάσκεψη για τον έλεγχο της ποιότητας, που χρηματοδοτείται από την Ιαπωνία, την Αμερική και την Ευρώπη. Σε ένα έγγραφο που δόθηκε από τον Feigenbaum, ο όρος «ολική ποιότητα» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά, και αναφερόταν σε ευρύτερα θέματα όπως ο σχεδιασμός, η οργάνωση και η ευθύνη της διαχείρισης. Ο Ishikawa με έγγραφο του εξηγεί πώς ο "ολικός έλεγχος της ποιότητας» στην Ιαπωνία ήταν διαφορετικός και σημαίνει " πλήρης (companywide) έλεγχος ποιότητας», και περιγράφει πώς όλοι οι εργαζόμενοι, από την ανώτερη διοίκηση έως τους εργαζόμενους πρέπει να μελετήσουν, να εκπαιδευτούν και να και να συμμετέχουν στον έλεγχο της ποιότητας. Η ολική διαχείριση της ποιότητας ήταν κοινή στο σύνολο των ιαπωνικών εταιρειών από το τέλος του 1970.

### **1.3.4 Συστήματα διαχείρισης της ποιότητας**

Η πλειονότητα των ευρωπαϊκών χωρών και οργανισμών έχει διαχωρίσει τη διασφάλιση της ποιότητας λειτουργικά, προχωρώντας έτσι πλησιέστερα στα συστήματα διαχείρισης ποιότητας. Στα συστήματα διαχείρισης της ποιότητας εμπεριέχονται όλες οι υπηρεσίες και λειτουργίες που συμμετέχουν στην

εκπλήρωση των αναγκών και των προσδοκιών των πελατών. Ο κύριος στόχος είναι η εύρυθμη και βέλτιστη λειτουργία του συστήματος διαχείρισης ποιότητας.

Οι δεκαετίες του 1960 και '70 χρόνια είναι θεμελιώδη για τη διαχείριση της ποιότητας. Αυτό που συνέβη τότε ήταν να διασπαστεί η συνοχή της δομής και της ιεραρχίας των οργανισμών. Ήταν φθηνότερο να διαχειρίζονται την ποιότητα ενός οργανισμού εν τω συνόλω από τον έλεγχο της ποιότητας του κάθε προϊόντος, εκείνη την εποχή λοιπόν, γεννήθηκε η 'διασφάλιση της ποιότητας'.

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι για την δημιουργία ενός συστήματος διαχείρισης ποιότητας, ένα από τα πιο διαδεδομένα συστήματα είναι το πρότυπο *ISO 9000*, αλλά υπάρχουν και πολλά άλλα. Το κοινό χαρακτηριστικό αυτών των συστημάτων είναι ότι δίνουν μόνο τις βασικές κατευθυντήριες γραμμές, ορόσημα, για την δημιουργία και τη διαχείριση ενός τέτοιου συστήματος

Στο τέλος του 1970, η ποιότητα αντιπροσωπεύει την ικανοποίηση του πελάτη. Η βασική ιδέα στην αρχή της δεκαετίας του 1980 είναι ότι η ανταγωνιστικότητα σημαίνει υψηλότερη ποιότητα με χαμηλότερο κόστος, ο στόχος είναι η συνεχής βελτίωση των οργανωτικών διαδικασιών. Αυτή η προσέγγιση της ποιότητας οδηγεί στη διοίκηση ολικής ποιότητας (Total Quality Management ή TQM)

### **1.3.5. Διοίκηση Ολικής Ποιότητας**

Η επανάσταση της ποιότητας στη Δύση άργησε να ακολουθήσει, και δεν είχε αρχίσει μέχρι τις αρχές του 1980, που οι εταιρείες εισήγαγαν τα δικά τους προγράμματα και πρωτοβουλίες ποιότητας για την αντιμετώπιση της ιαπωνικής επιτυχίας. Η Διοίκησης Ολικής Ποιότητας (TQM) έγινε το κέντρο αυτών των προγραμμάτων, στις περισσότερες περιπτώσεις. Υπήρξε έντονος παγκόσμιος ανταγωνισμός για τις οικονομικές επιδόσεις κάθε χώρας και τη φήμη για την ποιότητα της συνολικά η οποία απαρτιζόταν από τη φήμη και τις επιδόσεις των μεμονωμένων εγχώριων εταιρειών, των προϊόντων και υπηρεσιών τους. Το Βρετανικό Πρότυπο (BS)5750 για τα συστήματα ποιότητας δημοσιεύθηκε το 1979, και το 1983 η Εκστρατεία Εθνικής Ποιότητας ξεκίνησε, χρησιμοποιώντας το (BS)5750 ως κύριο θέμα της. Ο στόχος ήταν να επιστήσει την προσοχή του

κλάδου, τη σημασία της ποιότητας για την ανταγωνιστικότητα και την επιβίωση στη παγκόσμια αγορά. Από τότε ο Διεθνής Οργανισμός Τυποποίησης (ISO) 9000 αναγνωρίστηκε διεθνώς ως ο οργανισμός πρότυπων για τα συστήματα διαχείρισης ποιότητας. Περιλαμβάνει μια σειρά από πρότυπα που καθορίζουν τις απαιτήσεις για την τεκμηρίωση, την υλοποίηση και τη συντήρηση ενός συστήματος ποιότητας. Η Διοίκηση Ολικής Ποιότητας αποτελεί πλέον μέρος μιας πολύ ευρύτερης έννοιας, που καλύπτει την οργανωτική απόδοση συνολικά και αναγνωρίζει τη σημασία των διαδικασιών. Καθώς προχωρούμε στον 21ο αιώνα, η Διοίκηση Ολικής Ποιότητας έχει αναπτυχθεί σε πολλές χώρες σε ολιστικά πλαίσια, με στόχο να βοηθήσει τους οργανισμούς να επιτύχουν άριστες επιδόσεις, ιδιαίτερα σε πελατειακά και επιχειρησιακά αποτελέσματα. Στην Ευρώπη, έχει υιοθετηθεί ευρέως το πλαίσιο γνωστό ως «Επιχειρηματική Αριστεία» (Excellence Model) που προωθήθηκε από το Ευρωπαϊκό Ίδρυμα για τη Διοίκηση Ποιότητας (European Foundation for Quality Management EFQM).

Οι βασικοί στόχοι που επιδιώκονται με τη ΔΟΠ είναι οι παρακάτω:

- Άριστη ποιότητα των προϊόντων / υπηρεσιών και η συνεχής βελτίωσή τους
- Ικανοποίηση του πελάτη.
- Σωστή έρευνα που θα δώσει σαφείς απαντήσεις σε διάφορα ερωτήματα
- Εξαφάνιση ελαττωματικών προϊόντων
- Συμμετοχή εργατικού δυναμικού
- Καθολική συμμετοχή και αξιοποίηση του ανθρώπινου δυναμικού μιας επιχείρησης.
- Ορθολογιστική αξιοποίησή νέων τεχνολογιών

«Στην παραδοσιακή Διοικητική είναι γνωστή η διατύπωση διαφόρων στόχων όπως: μεγαλύτερο μερίδιο αγοράς, αύξηση παραγωγικότητας, αύξηση πωλήσεων, μείωση κόστους παραγωγής, μηδέν ελαττωματικά κτλ. Με την υιοθέτηση της ολικής ποιότητας ως μοναδικού αντικειμενικού σκοπού, οι παραπάνω στόχοι μπορεί να θεωρηθούν ως συνέπειες του» (Λογοθέτης, 2003)

Τα πλεονεκτήματα από την υιοθέτηση της φιλοσοφίας της ΔΟΠ σε μια επιχείρηση συσχετίζονται και τα σημαντικότερα από αυτά είναι τα εξής :

- Μακροχρόνια επιβίωση και ευημερία
- Ποιοτική υπεροχή των προϊόντων και υπηρεσιών της
- Αύξηση των πωλήσεων
- Αύξηση του μεριδίου της αγοράς
- Αύξηση των εσόδων / κερδών
- Μείωση του ποσοστού ελαττωματικών
- Μείωση του κόστους παραγωγής
- Μείωση του κόστους αξιολόγησης της ποιότητας
- Αύξηση της παραγωγικότητας
- Αυξημένο ομαδικό πνεύμα μεταξύ των εργαζομένων

Με βάση τον Διεθνή Οργανισμό Τυποποίησης, διασφάλιση ποιότητας είναι «όλες εκείνες οι προσχεδιασμένες και συστηματικές ενέργειες απαραίτητες για να δώσουν τη σιγουριά ότι το προϊόν ή η υπηρεσία μπορεί να ικανοποιήσει συγκεκριμένες απαιτήσεις για ποιότητα» (ISO 8402, 1986).

Με την έμφαση στη Διασφάλιση Ποιότητας , το ενδιαφέρον των επιχειρήσεων αφορά την πρόληψη της ποιότητας και, κατά συνέπεια, η παρέμβαση για τη διασφάλιση της ποιότητας καθορίζεται στα αρχικά στάδια της παραγωγικής διαδικασίας. Επίσης, απαιτείται η εφαρμογή ενός συστήματος ποιότητας για την αποτελεσματική διασφάλιση της ποιότητας. Τέλος, οι διαστάσεις της ποιότητας αφορούν :

- Υλικά στοιχεία
- Αξιοπιστία
- Ανταπόκριση
- Ικανότητα
- Ευγένεια
- Εμπιστοσύνη
- Ασφάλεια

- Προσβασιμότητα
- Επικοινωνία
- Κατανόηση των αναγκών του πελάτη  
(Zeithaml, 1990)

**Πίνακας1:** Τα κύρια χαρακτηριστικά των διαφορετικών εποχών στην εξέλιξη της διαχείρισης της ποιότητας

<b>Χαρακτηριστικό</b>	Επιθεώρηση ελέγχου	Στατιστικός ποιοτικός έλεγχος	Συστήματα διαχείρισης ποιότητας (ασφάλεια)	Ολική διαχείριση ποιότητας
<b>Πρωταρχικός στόχος</b>	Ανίχνευση ελαττωμάτων	Έλεγχος	Εναρμόνιση	Στρατηγική πίεσης
<b>Τρόπος επίτευξης ποιότητας</b>	Επίλυση προβλημάτων ποιότητας			Διασφάλιση σταθερά ανταγωνιστικής θέσης
<b>Στόχοι ενεργειών</b>	Ομογενή προϊόντα	Ομογενή προϊόντα με λιγότερο έλεγχο	Προσήλωση στην πρόληψη ελαττωμάτων στη διαδικασία παραγωγής γενικότερα	Ανάγκες και προσδοκίες αγοράς και πελατών

<b>Μέθοδοι</b>	Τυποποίηση και μέτρηση	Στατιστικά εργαλεία και τεχνικές	Ποιοτικά έργα και συστήματα	Στρατηγικός σχεδιασμός, υπαγωγή τους στόχους, κινητοποίηση του συνολικού συστήματος
<b>Τα καθήκοντα των επαγγελματιών ποιότητας</b>	Έλεγχος, διαλογή, λογισμός, τροποποίηση	Αντιμετώπιση προβλημάτων, εφαρμογή στατιστικών μεθόδων	Συστήματα σχεδιασμού, προγραμματισμού και αποτίμησης ποιότητας,	εκπαίδευση, στήριξη άλλων τμημάτων, σχεδιασμός ποιότητας, ρύθμιση ποιοτικούς καθορισμό στόχων
<b>Υποχρεώσεις ποιότητας</b>	Επιθεώρηση ποιότητας	Παραγωγικές και μηχανικές λειτουργίες	Όλα τα τμήματα	Συμβολή του συνόλου των εργαζομένων στη διαχείριση
<b>Προσέγγιση ποιότητας, προσανατολισμός</b>	Επιθεώρηση	Έλεγχος	Καθιέρωση και διαχείριση συστήματος ποιότητας	Κύριο σύστημα διαχείρισης

(Tóth , 2014)



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup> : Ο ΚΛΑΔΟΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ

### 2.1 Ιστορική αναδρομή

Η αρχή της φαρμακοβιομηχανίας τοποθετείται στο δεύτερο μισό του 19<sup>ου</sup> αιώνα. Πρόκειται για τις πρώτες χημικές βιομηχανίες, που παρήγαγαν χρωστικές ύλες (βαφές) και δραστηριοποιούνταν στη κοιλάδα του ποταμού Ρήνου στην Ελβετία. Όταν διαπιστώθηκαν οι αντισηπτικές ιδιότητες των βαφών, πολλές εξ αυτών των βιομηχανιών μετατράπηκαν σε φαρμακοβιομηχανίες, στηριζόμενες σε πρώτη φάση στη μοριακή δομή των χρωμάτων όπως στη περίπτωση της Hoffman- La Roche, Sandoz, Ciba- Geigy κ.α.

Αν και η αρχή χρονολογείται από τότε, οι ρίζες των φαρμακοβιομηχανιών τοποθετούνται πολύ νωρίτερα τον 8<sup>ο</sup> αιώνα , όπου λειτούργησαν τα πρώτα φαρμακεία στη Βαγδάτη που παρασκεύαζαν παραδοσιακά ιάματα.

Αρχικά, τα όρια μεταξύ «φαρμακευτικής» και «χημικής» βιομηχανίας ήταν ασαφή και δε ρυθμιζόνταν από τους αυστηρούς κανόνες που ισχύουν σήμερα.

Ορόσημο της φαρμακοβιομηχανίας ήταν η ανακάλυψη της πενικιλίνης και της ινσουλίνης που ήταν η απαρχή της μαζικής παραγωγής φαρμάκων. Επιπλέον, η ανακάλυψη της πενικιλίνης στις αρχές του 1940, είχε σαν αποτέλεσμα τη καθιέρωση της έρευνας και της ανάπτυξης σε βασικούς τομείς του κλάδου. Η ραγδαία ανάπτυξη της φαρμακοβιομηχανίας ήρθε τη δεκαετία του 1960 με τη βοήθεια των νεότερων σημαντικών ανακαλύψεων στον κλάδο.

Την ίδια περίοδο γίνονται προσπάθειες από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (U.S. Food and Drugs Administration), ενίσχυσης του ρυθμιστικού πλαισίου της φαρμακοβιομηχανίας και μείωσης του οικονομικού δεσμού φαρμακοβιομηχανίας- συνταγογράφων.

Το 1964 λόγω του σκανδάλου της θαλιδομίδης (N-φθαλίμιδο-γλουταριμίδη) όπου, η χρήση του φαρμάκου ως ανοσορρυθμιστικό προκάλούσε γενετικές ανωμαλίες στα νεογνά (φωκομέλεια), η Παγκόσμια Ιατρική Ένωση ενίσχυσε το ρυθμιστικό πλαίσιο της κλινικής έρευνας και των ελέγχων στα φάρμακα πριν την αδειοδότησή τους. Οι

φαρμακοβιομηχανίες υποχρεώθηκαν να λάβουν αυστηρά μέτρα ως προς την ασφάλεια των κλινικών δοκιμών και των φαρμάκων, προτού αυτά βγουν στην κυκλοφορία.

Νέοι κανονισμοί θεσπίστηκαν το 1970, με τους οποίους ανακαλύφθηκαν οι μόνιμες πατέντες και καθιερώθηκαν οι χρονικές περίοδοι πατέντας για επώνυμα προϊόντα. Αποτέλεσμα του παραπάνω ήταν η άνθηση του κλάδου λόγω του προσανατολισμού των φαρμακοβιομηχανιών, στη παραγωγή γενοσήμων (generics) φαρμάκων, επειδή δεν επιβαρυνόταν το κόστος παραγωγής από το υπέρογκο κόστος έρευνας και ανάπτυξης.

Η εφαρμογή νομοθεσίας επέτρεπε και προστάτευε τα φάρμακα με πατέντα σε ισχύ (on patent drugs) , ώστε να καλύπτεται το κόστος παραγωγής αλλά και το μεγάλο κόστος έρευνας και ανάπτυξης .

Από τη δεκαετία του 1990 έως και σήμερα σημειώθηκαν πολλές συγχωνεύσεις και εξαγορές εταιριών από μεγάλες φαρμακοβιομηχανίες με αποτέλεσμα να παρουσιάζεται υψηλού βαθμού συγκέντρωση σε λίγες μεγάλες επιχειρήσεις οι οποίες κυριαρχούν και διαμορφώνουν πλέον τη παγκόσμια αγορά φαρμάκου.

## **2.2 Η διεθνής φαρμακευτική αγορά**

Τη δεκαετία 1995-2005, η Αμερικανική φαρμακευτική αγορά σημείωσε διπλάσια ανάπτυξη σε σχέση με την Ευρωπαϊκή σε πραγματικούς όρους. Μέσα σε αυτή τη δεκαετία οι Η.Π.Α. κυριάρχησαν στη φαρμακευτική αγορά παγκοσμίως, τόσο σε επίπεδο πωλήσεων όσο και στο τομέα της επιστημονικής έρευνας και ανάπτυξης(R&D).

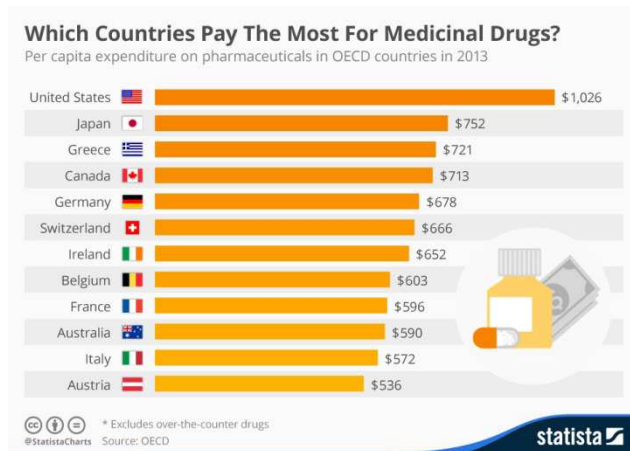
Σύμφωνα με αναφορά της IMS Health για το 2011 το μερίδιο πωλήσεων των Η.Π.Α. στην αγορά παγκοσμίως, ήταν 41,8%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για την Ευρώπη έφτανε το 26,8%. Συνολικά τη περίοδο 2006-2010 το 56% των πωλήσεων νέων φαρμάκων απευθυνόταν στην αμερικανική αγορά και το 24% στην αγορά της Ευρώπης. Το 2011 οι συνολικές πωλήσεις στη φαρμακευτική αγορά παγκοσμίως έφτασαν τα 615 δις. Ευρώ. Σύμφωνα με αναφορά του **EFPIA(European**

**Federation of Pharmaceutical Industries and Associations)** για την Ευρώπη, το 2011 ο κλάδος της φαρμακοβιομηχανίας αποτελεί το πέμπτο μεγαλύτερο βιομηχανικό κλάδο, ενώ συνεισφέρει τη μεγαλύτερη προστιθέμενη αξία ανα εργαζόμενο και το μεγαλύτερο περιθώριο συνεισφοράς στο εμπορικό ισοζύγιο της Ευρώπης.

Σύμφωνα με τα στοιχεία που προσφέρει η PricewaterhouseCoopers(PwC , 2012) το 2011 η παγκόσμια φαρμακευτική αγορά αυξανόταν σταθερά. Οι πωλήσεις στις χώρες BRIC (Βραζιλία, Κίνα, Ινδία και Ρωσία) αυξήθηκαν κατά 22,6%, ενώ οι πωλήσεις στις άλλες 13 χώρες με υψηλούς ρυθμούς ανάπτυξης, οι οποίες αποκαλούνται και growth markets (περιλαμβάνονται η Κίνα, η Βραζιλία, η Ρωσία, η Ινδία, το Μεξικό, η Τουρκία, η Πολωνία, η Βενεζουέλα, η Αργεντινή, η Ινδονησία, η Ν. Αφρική, η Ταϊλάνδη, η Ρουμανία, η Αίγυπτος, η Ουκρανία, το Πακιστάν και το Βιετνάμ) αυξήθηκαν κατά 7,2%. Προβλεπόταν στην έκθεση ότι εάν η τάση συνεχιστεί, οι πωλήσεις θα μπορούσαν να φτάσουν σχεδόν τα \$1,60 δισ. μέχρι το 2020 ή και περισσότερο.

Οι ανεπτυγμένες αγορές για πρώτη φορά το 2012 μείωσαν τη φαρμακευτική δαπάνη λόγω της λήξης μιας σειράς από πατέντες , της εφαρμογής μέτρων λιτότητας και θεσμικών παρεμβάσεων στην περίθαλψη και της εφαρμογής στρατηγικής αύξησης της χρήσης γενοσήμων φαρμάκων .

Εξετάζοντας τις δαπάνες στα συνταγογραφούμενα φάρμακα στις χώρες του ΟΟΣΑ, οι Ηνωμένες Πολιτείες ήταν στη πρώτη θέση το 2013. Τότε, ο μέσος Αμερικανός διέθεσε \$ 1.026 για φάρμακα, ποσοστό 50% υψηλότερο από το μέσο όρο των χωρών του ΟΟΣΑ που έφτανε το ποσό των \$ 500. Η Ιαπωνία ήταν στη δεύτερη θέση, με 35% υψηλότερο από το μέσο όρο, με \$ 752. Η Ελλάδα ανήκει στη πρώτη τριάδα με κατά κεφαλήν δαπάνη το ποσό των \$ 721! Οι άνθρωποι στις χώρες του ΟΟΣΑ δαπάνησαν 800 δισεκατομμύρια \$ για φάρμακα το 2013 .



Διάγραμμα 1: Κατά κεφαλήν δαπάνες για φαρμακευτικά προϊόντα στις χώρες του ΟΟΣΑ το 2013

(Πηγή: <https://www.statista.com/chart/3967/which-countries-pay-the-most-for-medicinal-drugs/>)

Το 2014 επενδύθηκαν κατ'επίσημη εκτίμηση €30.5 δις σε έρευνα και ανάπτυξη στην Ευρώπη. Ο κλάδος απασχολεί άμεσα 700.000 άτομα. Ωστόσο, ο κλάδος αντιμετωπίζει πλέον πραγματικές προκλήσεις.

Εκτός από τα πρόσθετα ρυθμιστικά εμπόδια και τη κλιμάκωση δαπανών σε έρευνα και ανάπτυξη, ο τομέας έχει πληγεί σοβαρά από τις επιπτώσεις των μέτρων δημοσιονομικής λιτότητας από τις κυβερνήσεις στο μεγαλύτερο μέρος της Ευρώπης από το 2010.

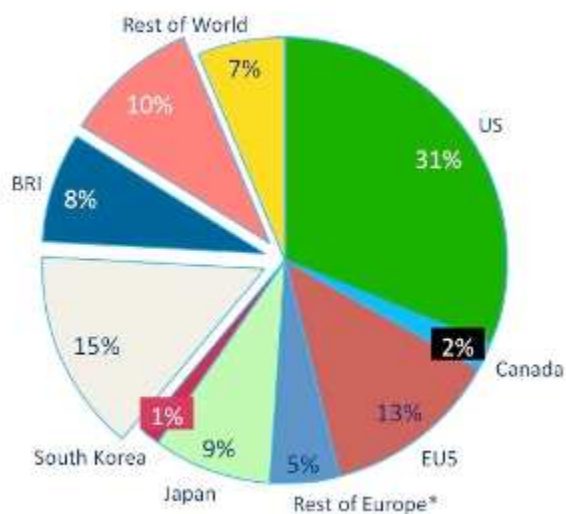
Ταυτόχρονα αυτό το διάστημα, υπάρχει ραγδαία ανάπτυξη της αγοράς και της έρευνας σε αναδυόμενες οικονομίες όπως η Βραζιλία, η Κίνα και η Ινδία, που οδηγεί σε μια σταδιακή μετάβαση των οικονομικών και ερευνητικών δραστηριοτήτων από την Ευρώπη στις ταχέως αναπτυσσόμενες αγορές. Το 2014 η βραζιλιάνικη και η κινεζική αγορά αυξήθηκαν κατά 12,6% και 11,6% αντίστοιχα σε σύγκριση με το μέσο όρο ανάπτυξης της Ευρωπαϊκής αγοράς που ήταν 2,4% και 12,5% για την αγορά των ΗΠΑ (πηγή: IMS Υγείας, Απρίλιος 2015).

Το 2014 η Βόρεια Αμερική αντιπροσώπευε το 44,5% των πωλήσεων της παγκόσμιας φαρμακευτικής αγοράς σε σύγκριση με το 25,3% για την Ευρώπη. Σύμφωνα με τα στοιχεία της IMS Health Ο κατακερματισμός της φαρμακευτικής αγοράς της ΕΕ έχει ως αποτέλεσμα να ακμάσει ένα παράλληλο εμπόριο το οποίο δεν ωφελεί ούτε την κοινωνική ασφάλεια, ούτε τους ασθενείς και στέρξε από

τον κλάδο πρόσθετους πόρους για τη χρηματοδότηση στην ανάπτυξη και την έρευνα .

Τη περίοδο 2013-2017 η φαρμακευτική αγορά των ΗΠΑ αναμένεται να αυξηθεί κατά 1-4% ετησίως. Στην Ευρώπη, οι φαρμακευτικές αγορές της EU5 αναμένεται να βιώσουν μέσο ετήσιο ποσοστό αύξησης της τάξεως 0-3%, και η υπόλοιπη Ευρώπη αναμένεται να έχει μέσο ετήσιο ρυθμό αύξησης (M.E.P.A) (-1%) - 2%. Οι αναδυόμενες αγορές, αν και αναμένεται να έχουν ισχυρή ανάπτυξη, θα παρουσιάσουν επιβράδυνση της ανάπτυξης σε σχέση με την προηγούμενη πρόβλεψη περιόδου. Η IMS προβλέπει ότι η φαρμακευτική αγορά της Κίνας θα βιώσει ένα μέσο ετήσιο ποσοστό αύξησης του 13-16% μεταξύ 2013-2017 σε σύγκριση με το μέσο ετήσιο ρυθμό αύξησης 22% που σημείωσε κατά τη διάρκεια του 2008-2012. Επίσης προβλέπεται ότι οι φαρμακευτικές αγορές της Βραζιλίας, της Ινδίας και της Ρωσίας αναμένεται να έχουν M.E.P.A της τάξεως 10-13% μεταξύ 2013-2017 σε σύγκριση με το μέσο ετήσιο ρυθμό αύξησης 16% κατά τη διάρκεια του 2008-2012.

Σε αναφορά του ο IMS προβλέπει ότι η παγκόσμια φαρμακευτική αγορά (τιμές εκ του κατασκευαστή, μη συμπεριλαμβανομένων των επιστροφών και εκπτώσεων) θα κυμανθούν μεταξύ \$ 1.135 δις και \$ 1.235 δις μέχρι το 2017 .



Διάγραμμα 2: Ποσοστιαία κατανομή παγκόσμιας φαρμακευτικής αγοράς 2017

(Πηγή: <http://connect.dcat.org/blogs/patricia-van-arnum/2014/03/25/ims-offers-a-subdued-outlook-for-the-global-pharmaceutical-industry#.VtWjH1t97IW> )

\* Βασισμένο σε επίπεδα τιμής εκ του κατασκευαστή, μη συμπεριλαμβανομένων των επιστροφών και εκπτώσεων.

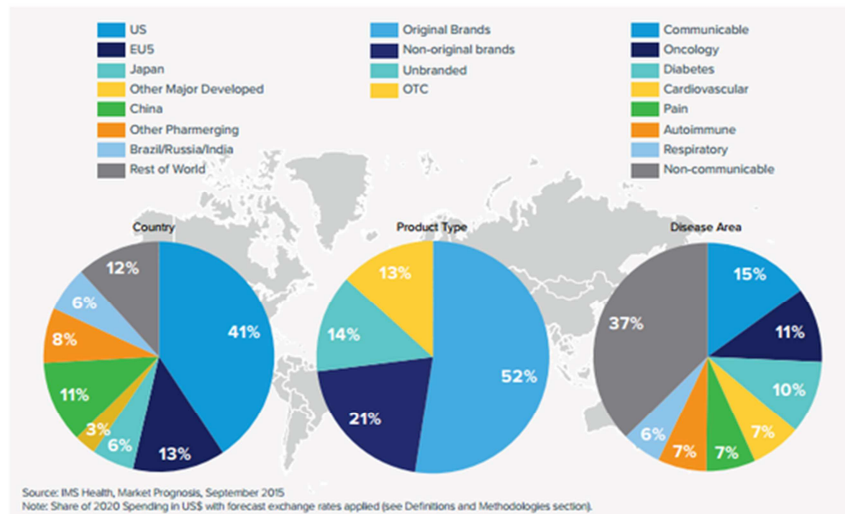
\*\*Αναπτυσσόμενες χώρες: Αλγερία, Αργεντινή, την Κολομβία, την Αίγυπτο, την Ινδονησία, το Μεξικό, η Νιγηρία, το Πακιστάν, την Πολωνία, τη Ρουμανία, τη Σαουδική Αραβία, Νότια Αφρική, Ταϊλάνδη, Τουρκία, Ουκρανία, Βενεζουέλα και Βιετνάμ

Προβλέπεται ότι οι Ηνωμένες Πολιτείες θα κατέχουν τη πρώτη θέση με μερίδιο αγοράς 31%. Αν συμπεριληφθούν τα παραδοσιακά κινεζικά φάρμακα, τότε η Κίνα θα κινηθεί στην δεύτερη θέση με μερίδιο 15%, ακολουθούμενη από την Ιαπωνία με μερίδιο 9%. Αν εξαιρεθούν τα παραδοσιακά κινεζικά φάρμακα, η Ιαπωνία θα διατηρήσει τη δεύτερη θέση. Οι φαρμακευτικές αγορές της EU5 (Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ισπανία και Ηνωμένο Βασίλειο) συλλογικά προβλέπεται να κατέχουν μερίδιο 13%, και οι φαρμακευτικές αγορές της Βραζιλίας, της Ρωσίας, της Ινδίας και θα κατέχουν συνολικά το 8%. Οι χώρες που ανήκουν στη Tier 3 (Pharmerging countries - από την IMS ορίζονται οι, Αλγερία, Αργεντινή, Κολομβία, Αίγυπτος, Ινδονησία, Μεξικό, Νιγηρία, Πακιστάν, Πολωνία, Ρουμανία, Σαουδική Αραβία, Νότια Αφρική, Ταϊλάνδη, Τουρκία, Ουκρανία, Βενεζουέλα και Βιετνάμ) προβλέπεται να κρατήσουν ένα μερίδιο 10% το 2017.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι προβλέψεις των οργανισμών οι οποίες αφορούν το διάστημα από το 2017 έως το 2020.

Σε έκθεση της IMS σημειώνεται ότι το 2020 η ανάπτυξη θα προέλθει κυρίως από τη χρήση των γενόσημων φαρμάκων εκτός πατέντας προϊόντων (Διαγρ 3). Το κόστος παραγωγής αυτών των φαρμάκων είναι συχνά ελάχιστο σε σχέση με το γνήσιο φάρμακο που πωλείται σε μια ανεπτυγμένη χώρα, αλλά πολλές φορές αυτό το χαμηλότερο κόστος είναι συνήθως λιγότερο ελκυστικό για τους κατασκευαστές φαρμάκων, λόγω των αρνητικών επιπτώσεων εξαιτίας των χαμηλών κρατικών αποζημιώσεων - εγγυήσεων.

Exhibit 6: Medicine Spending in 2020 US\$ by Geography, Product Type and Disease Area



Διάγραμμα 3: Δαπάνες για τη παραγωγή φαρμάκων ανά γεωγραφική περιοχή, τύπο φαρμάκου (γνήσιο-γενόσημο κ.λ.π), και ασθένεια για την οποία προορίζονται αντίστοιχα. (Πηγή: <http://www.fool.com/investing/general/2015/11/21/7-stunning-findings-regarding-global-medicine-use.aspx> )

Μέχρι το 2020 οι δαπάνες για φάρμακα αυξάνονται ραγδαία στις αναπτυσσόμενες χώρες φτάνοντας τα \$500 δισ. έναντι \$205 δισ. το 2011.

Από το αυτό το σύνολο , οι αναπτυσσόμενες αγορές θα αντιπροσωπεύουν το 63% των παγκόσμιων δαπανών φαρμάκου, με το 52% των εν λόγω δαπανών να αφορούν παντενταρισμένα ή καινοτόμα φάρμακα. Η Κίνα, η Βραζιλία, η Ρωσία, η Ινδία και άλλες 'pharmerging' αγορές θα κατέχουν το 25% των συνολικών δαπανών έως το 2020.( Williams, 2015)

### 2.3 Η φαρμακοβιομηχανία στην Ελλάδα

Ο κλάδος της φαρμακοβιομηχανίας τη Ελλάδας συμβάλει καθοριστικά στην ανάπτυξη της Εθνικής οικονομίας με τη συμβολή του στο ΑΕΠ της χώρας το 2015 να φτάνει τα 2,8 δις ευρώ. ενώ σύμφωνα με πρόσφατη έκθεση του IOBE τα συνολικά ετήσια φορολογικά έσοδα από την εγχώρια παραγωγή φαρμάκων ανέρχονται σε 147 εκατ. Ο κλάδος σήμερα απαρτίζεται από 350 περίπου φαρμακευτικές επιχειρήσεις (Βιομηχανικές & Εμποροβιομηχανικές) εκ των οποίων

οι 50 είναι ελληνικών συμφερόντων. Οι επιχειρήσεις αυτές παράγουν ή διακινούν περισσότερα από 6.500 φαρμακευτικά σκευάσματα και απασχολούν περίπου 15.000 εργαζομένους (IOBE ,2015).

Οι παραπάνω επιχειρήσεις διακρίνονται σε θυγατρικές των μεγαλύτερων φαρμακοβιομηχανιών παγκοσμίως, σε εγχώριες φαρμακοβιομηχανίες και σε εγχώριους αντιπροσώπους των ξένων φαρμακευτικών οίκων. Οι θυγατρικές επικεντρώνονται στη εμπορία των φαρμακευτικών σκευασμάτων τα οποία εισάγουν από τις εταιρίες του ομίλου στον οποίο ανήκουν και εξαρτώνται σε υψηλό βαθμό από τις επιχειρηματικές και στρατηγικές κινήσεις των μητρικών τους. Εν αντιθέσει, οι εγχώριες παράγουν κατά συντριπτική πλειοψηφία γενόσημα φάρμακα, αλλά και πρωτότυπα σκευάσματα για λογαριασμό των ξένων εταιρειών αλλά και προϊόντα δικής τους έρευνας. Τέλος, η τελευταία κατηγορία διανέμει στην εγχώρια αγορά τα φαρμακευτικά σκευάσματα ξένων οίκων, έχοντας συνάψει συμβόλαια αποκλειστικής συνεργασίας μαζί τους.

Το βασικό κανάλι διανομής των φαρμάκων είναι οι φαρμακαποθήκες και τα φαρμακεία με το μερίδιό τους να φτάνει το 75%, ενώ το άλλο κανάλι διανομής είναι τα νοσοκομεία/φαρμακεία ΕΟΠΥΥ με μερίδιο 25%.

Στην Ελλάδα, βάσει στοιχείων της IMS (MAT 02/2016), η διείσδυση σε όγκο των προστατευόμενων φαρμάκων (on patent) αντιπροσωπεύει το 10,5% της αγοράς , ποσοστό υψηλότερο από το μ.ο της Ευρώπης (6,8%) .Αυτό δικαιολογείται από τις σημαντικά χαμηλότερες τιμές αυτών των προϊόντων σε σχέση με τις υπόλοιπες χώρες της Ε.Ε .Το μερίδιο αγοράς των μη προστατευόμενων φαρμακευτικών προϊόντων σε όγκο , ανέρχεται συνολικά στο 65,9% (off patent 33,5% και generics 32,4%) παρουσιάζοντας ανοδική τάση σε σχέση με τα προηγούμενα χρόνια .

Τα στατιστικά στοιχεία δείχνουν ότι μερίδιο μεγαλύτερο του 70% της αγοράς το λαμβάνουν 20 μόνο εταιρείες, με τις 5 μεγαλύτερες (Pfizer, Novartis, Sanofi-Aventis, BIANEΞ+MSD και AstraZeneca) να συγκεντρώνουν το 38%.

Από το σύνολο των εισαγόμενων φαρμάκων το 82% προέρχεται από τις χώρες της ΕΕ-25 ενώ το υπόλοιπο 18% προέρχεται από χώρες εκτός της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Παρόμοια εικόνα είναι και αυτή των μεριδίων των εξαγωγών. Οι 25 χώρες της ΕΕ απορροφούν το 92% των εξαγωγών φαρμάκων της Ελλάδας, με τη



Γερμανία να είναι ο πλέον σημαντικός εταίρος τόσο σε επίπεδο εξαγωγών όσο και εισαγωγών.

Στο σημείο αυτό αξίζει ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι το 1987 το μερίδιο των εγχώρια παραγομένων και συσκευασμένων φαρμάκων έφτανε το 80% του συνόλου της αγοράς, με το ποσοστό αυτό να είναι πλήρως ανεστραμμένο σήμερα. Στο πεδίο της έρευνας και ανάπτυξης (R&D) η δραστηριότητα των εγχώριων φαρμακοβιομηχανιών είναι πολύ φτωχή. Είναι χαρακτηριστικό ότι το ποσό που επενδύθηκε το 2015(Ε.Ο.Φ) δεν ξεπέρασε τα 100 εκατ. ευρώ όταν στη Σουηδία οι επενδύσεις στο κλάδο ήταν ύψους 875 εκατ. ευρώ σε ένα σύνολο αγοράς 3 δις. ευρώ δηλαδή το 28,8% του τζίρου.

Χαρακτηριστικό είναι ότι το 2016 διεξήχθησαν στην Ελλάδα μόλις 2029 κλινικές μελέτες όλων των φάσεων , όσες περίπου και στη Ρουμανία και κατά πολύ λιγότερες από χώρες όπως η Γερμανία , η Γαλλία και το Ηνωμένο Βασίλειο.

Σύμφωνα με εκπρόσωπους των επιχειρήσεων του κλάδου, τα σημαντικότερα προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι εταιρείες είναι τα εξής:

1. Τα υψηλά χρέη σε νοσοκομειακές δαπάνες, τα οποία εκτιμώνται σε €3 δις. περίπου και αφορούν σε οφειλές έως και 4 ετών.
2. Το παράλληλο εμπόριο (εξαγωγές) που διεξάγεται από τις φαρμακαποθήκες προς τρίτες χώρες .
3. Αρνητικά επιδρά το γεγονός ότι οι κύριοι πελάτες των φαρμακευτικών επιχειρήσεων είναι οι φαρμακαποθήκες, οι οποίες με τη σειρά τους, αντιμετωπίζουν ολοένα και μεγαλύτερες δυσκολίες στην είσπραξη των απαιτήσεων τους από τα φαρμακεία, τόσο λόγω του ανταγωνισμού όσο και εξαιτίας των καθυστερήσεων εξόφλησης των φαρμακοποιών από το Δημόσιο. (ΠΕΦ)

Το εμπορικό ισοζύγιο της Ελλάδας στο φαρμακευτικό κλάδο χειροτερεύει χρόνο με το χρόνο. Η εγχώρια παραγωγή φαρμάκων ανήλθε σε αξία τα 929εκατ. σε τιμές παραγωγού (ex-factory) το 2015, μειωμένη σε σύγκριση με το 2014 σε ποσοστό – 1,2%(941 εκατ.).

Πίνακας 1: Βασικά στατιστικά στοιχεία αγοράς φαρμάκου στην Ελλάδα για το 2015

Αριθμός Επιχειρήσεων	Παραγωγή και Εισαγωγές φαρμάκων (Μέλη ΣΦΕΕ-ΠΕΦ) (2016) Φαρμακαποθήκες (2015) Συνεταιρισμοί φαρμακοποιών (2015)	-106 100 26	ΕΛ.ΣΤΑΤ., ΕΟΠΥΥ, Παν. Σύνδ. Φαρμακαποθηκάρχων
Παραγωγή	Εγχώρια Παραγωγή (σε τιμές παραγωγού) (2015) % μεταβολή 2014/2015 Προστιθέμενη Αξία Κλάδου (2015) Συμμετοχή κλάδου παραγωγής φαρμάκου/σύνολο της μεταποίησης (2015)	€929 εκατ. -1,2% €687 εκατ. 3,9%	Eurostat 2016; Βάση δεδομένων PRODCOM
Απασχόληση παραγωγής Φαρμάκου	Αριθμός εργαζομένων (Παραγωγή φαρμάκου) (2015) Αριθμός εργαζομένων (Παραγωγή φαρμάκου) (2014) % μεταβολή 2014/2015 Μερίδιο Απασχόλησης παραγωγής φαρμάκου/σύνολο της μεταποίησης (2015)	13,1 χιλ. 13,3 χιλ. -1,5% 4,0%	Eurostat; Labor Force Survey; ΠΦΣ, 2016
Εξαωτερικό Εμπόριο	Εξαγωγές σε αξία (2015) % μεταβολή 2014/2015 Εισαγωγές σε αξία (2015) % μεταβολή 2014/2015	€1.025 εκατ. -2,3% €2.800 εκατ. +3,8%	Eurostat International trade, EU Trade Since 1988 By CN8, 2016
Παράλληλες εξαγωγές	Σε αξία (2015) % μεταβολή 2014/2015	€401,6 εκατ. +30,9%	ΕΟΦ, 2016
Πωλήσεις Φαρμάκων	Σε φαρμακεία/φαρμακαποθήκες (τιμές λιανικής) (2015) % Μεταβολή πωλήσεων σε φαρμακεία/φαρμακαποθήκες 2014/2015 Σε νοσοκομεία (νοσοκομειακές τιμές) (2015) % Μεταβολή πωλήσεων σε νοσοκομεία 2014/2015	€4.119 εκατ. -2,7% €1.484 εκατ. +5,7%	ΕΟΦ, 2016
Δημόσια Φαρμακευτική Δαπάνη	Δαπάνη 2009 Δαπάνη 2015 Δαπάνη 2016 Clawback 2015 Rebate 2015 Clawback 2016* Rebate 2016* Μεταβολή Δημόσιας Φαρμακευτικής Δαπάνης 2009/2016 Δημόσια Φαρμακευτική Δαπάνη κατά κεφαλήν (2015)* Δημόσια Φαρμακευτική Δαπάνη κατά κεφαλήν (2016)* Δημόσια Φαρμακευτική Δαπάνη / Πωλήσεις Φαρμάκων (2015)	€5.108 εκατ. €2.000 εκατ. €1.945 εκατ. €319 εκατ. €300 εκατ. €432 εκατ.* €304 εκατ.* -61,9% €184 €180 35,7%	Σύστημα Λογαριασμών Υγείας (ΣΛΥ) 2014, σημειώματα ΕΟΠΥΥ 2012- 2016, Εισηγητική Έκθεση Προϋπολογισμού 2016 για τα έτη 2014-2015, Απόφαση Γ5/63587 ΦΕΚ 1803/2015, επεξεργασία στοιχείων ΙΟΒΕ, ΣΦΕΕ, OECD Health Data, 2016, Eurostat, 2016
Δημόσια Δαπάνη Υγείας	Ελλάδα (σε αξία) (2015) Ελλάδα (% ΑΕΠ) (2015) Ευρωπαϊκή Ένωση (% ΑΕΠ) (2015)	€8.876 εκατ. 5,0% 7,8%	ΣΛΥ, 2014
Δομή τιμών	Ποσοστό τιμής παραγωγού / εισαγωγέα (ex- factory) στην τιμή λιανικής πώλησης	69,9%	ΦΕΚ 3890/Β/2.12.2016, Εκτιμήσεις ΙΟΒΕ και ΕΦΡΙΑ 2014
Δημογραφικά στοιχεία	Προσδόκιμο επιβίωσης (2014) Δείκτης εξάρτησης πληθυσμού (2016) (% πληθυσμού ηλικιών 0-14 & άνω των 65 / 15-64) (2014) Ποσοστό Άνισοφύλων (2014)	81,5 έτη 52,8% 25,2	OECD Health Data, 2016 Υπουργείο Εργασίας, Άτλας, 2014
Μεταβολή τιμών	Δείκτης τιμών φαρμάκων % μεταβολή 2009/2015	-15,0%	Eurostat, Harmonised Indices of Consumer Prices (HICP), 2016
Γενόσημα & off-patent	Ποσοστό ως προς το σύνολο της αξίας πωλήσεων φαρμάκων (γενόσημα, αξία σε ΧΤ) Ποσοστό ως προς το σύνολο του όγκου πωλήσεων φαρμάκων (γενόσημα) Ποσοστό ως προς το σύνολο του όγκου πωλήσεων φαρμάκων (γενόσημα & off-patent)	-22,2% -31,5% 65,4%	IMS 2016, Midas
ΜΗΣΥΦΑ	Σε αξία (2015) Μεταβολή 2014/2015	€172,2 εκατ. - 48%	AESGP, ΕΦΕΧ 2016
Επενδύσεις R&D	Εκτιμήσεις (2015)	€100 εκατ.	ΕΟΦ, 2016

Πηγή : [http://iobe.gr/docs/research/RES\\_05\\_A\\_15032017\\_REP\\_GR.pdf](http://iobe.gr/docs/research/RES_05_A_15032017_REP_GR.pdf)

Παραγωγική ανάπτυξη παρουσίασε κατά το έτος 2015 η ελληνική φαρμακοβιομηχανία μετά την κάμψη που σημειώθηκε το 2014. Ο όγκος της παραγωγής του τομέα αυξήθηκε κατά το ενδεκάμηνο Ιανουαρίου-Νοεμβρίου 2015 κατά 4,7%, σύμφωνα με προσωρινά στοιχεία της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής (ΕΛΣΤΑΤ), παρουσιάζοντας άνοδο τους δέκα από τους έντεκα εξεταζόμενους μήνες, ενώ κατά την αντίστοιχη χρονική περίοδο για το έτος 2014 εμφάνισε πτώση 4,2%. Έτσι, κατά το εξεταζόμενο ενδεκάμηνο του 2015 ανήλθε σε επίπεδα που είναι κατά 2,2% υψηλότερα από τα αντίστοιχα της ίδιας χρονικής περιόδου του έτους 2010.

Οι συνολικές πωλήσεις 33 επιχειρήσεων του τομέα, τα οικονομικά στοιχεία των οποίων έχουν γίνει γνωστά, ανήλθαν το 2014 σε 1,42 δισ. ευρώ και ήταν μειωμένες

κατά 84 εκατ. ευρώ (-6%). Ξεχώρισαν και πάλι με τις επιδόσεις τους, επιχειρήσεις που διαθέτουν πολύ μεγάλο μέρος της παραγωγής τους στη διεθνή αγορά ή κερδίζουν μερίδια στην εγχώρια αγορά, προωθώντας γενόσημα φάρμακα δικής τους παραγωγής .

Πίνακας 2: Συγκεντρωτικά οικονομικά μεγέθη 33 φαρμακοβιομηχανιών, 2014

<b>ΕΝΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΜΕΓΕΘΗ 33 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΩΝ, 2014</b>				
	2014	2013		Διαφορά
	(χιλ. ευρώ)	(χιλ. ευρώ)	±%	(χιλ. ευρώ)
Πάγιο ενεργητικό	711.452	700.272	2	11.180
Λοιπό ενεργητικό	1.044.057	1.103.911	-5	-59.854
Σύνολο ενεργητικού	1.755.509	1.804.183	-3	-48.674
Ίδια κεφάλαια	602.356	631.677	-5	-29.321
M/M χρέος	319.231	254.205	26	65.026
Βραχυπρόθεσμο	833.922	918.301	-9	-84.379
Σύνολο παθητικού	1.755.509	1.804.183	-3	-48.674
Πωλήσεις	1.423.428	1.507.472	-6	-84.044
Μεικτό κέρδος	470.604	470.927	0	-323
ΕΒΙΤΔΑ	165.638	154.951	7	10.687
ΕΒΙΤ	110.378	102.424	8	7.954
Κέρδος προ φόρων	51.582	49.492	4	2.090
Φόροι	32.411	25.109	29	7.302
Καθαρό κέρδος	19.171	24.383	-21	-5.212
Μεικτό περιθώριο	33,1	31,2	6	1,9
Περιθώριο ΕΒΙΤΔΑ	11,6	10,3	13	1,3
Περιθώριο ΕΒΙΤ	7,8	6,8	15	1
Περιθώριο κέρδους π.φ.	3,6	3,3	9	0,3
Καθαρό περιθώριο	1,3	1,6	-19	-0,3
Ίδια/Συνολικά κεφάλαια	34,3	35	-2	-0,7
Ξένα/Συνολικά κεφάλαια	65,7	65	1	0,7
Μεικτή απόδοση ιδίων	8,4	7,8	8	0,6
Καθαρή απόδοση ιδίων	3,1	3,9	-21	-0,8
ΕΒΙΤΔΑ/Ενεργητικό	9,4	8,6	9	0,8

www.inr.gr, 3 Φεβρουαρίου 2016

Πηγή: <http://www.inr.gr/?p=a2074>

Διεθνώς, δύο παράγοντες θα επηρεάσουν σημαντικά και θα διαμορφώσουν το τοπίο του κλάδου και την εγχώρια αγορά μέσα στα επόμενα χρόνια. Αρχικά η λήξη των πατεντών για μια σειρά φαρμάκων που διαθέτουν πολύ μεγάλο μερίδιο αγοράς, δίνοντας έτσι σημαντικό ζωτικό χώρο στα γενόσημα φάρμακα να κατακτήσουν μεγάλο μερίδιο αγοράς και κατά δεύτερο λόγο η στροφή από τη συμβατική φαρμακευτική προς τη βιο-ιατρική φαρμακευτική καθώς φαίνεται πως η φαρμακευτική έρευνα έχει εξαντλήσει τα περιθώρια ανακαλύψεων στα συμβατικά φάρμακα.

Ως επακόλουθο είναι οι παγκόσμιες ανακατατάξεις στον κλάδο που εκφράζονται με πληθώρα συγχωνεύσεων και εξαγορών, σύναψη συνεργασιών με ερευνητικά

κέντρα για τη διεξαγωγή πρωτότυπης έρευνας, επενδύσεις στο τομέα της βιοτεχνολογίας, εκχωρήσεις της παραγωγής σε τρίτες χώρες και επέκταση των δραστηριοτήτων σε όμορους κλάδους .

## **2.4 Η σημασία της ποιότητας στα φάρμακα**

Η ποιότητα αποτελεί καθοριστικό παράγοντα του κλάδου της φαρμακοβιομηχανίας. Ήδη από το προηγούμενο αιώνα έγινε συνείδηση σε όλους ότι υποβαθμισμένη ποιότητα ενός φαρμάκου ήταν ικανή να προκαλέσει από μικρές έως ανεπανόρθωτες βλάβες στον ασθενή.

Να σημειωθεί ότι ένα φαρμακευτικό σκεύασμα, αφενός δεν είναι επιλογή του ασθενή και αφετέρου ο ίδιος δεν είναι σε θέση να επισημάνει πιθανά δομικά ελαττώματα του. Η ποιότητα η οποία συναρτάται της Ασφάλειας, της αποτελεσματικότητας και των Ποιοτικών προδιαγραφών, αποτελεί εδώ και χρόνια, αναπόσπαστο μέρος κάθε φαρμάκου. Ιδίως έπειτα από ατυχήματα, η ποιότητα αποτέλεσε καθοριστικό παράγοντα της πολιτικής των φαρμακοβιομηχανιών αλλά και των ίδιων των κυβερνήσεων.

Μετά την επίσημη έκδοση της Αμερικανικής φαρμακοποιίας το 1820 ακλούθησαν οι εκδόσεις διαφόρων Εθνικών φαρμακοποιιών, οι οποίες καθόριζαν αρχικά ορισμένες ποιοτικές παραμέτρους των φαρμάκων κυρίως σαν ουσίες μμορφοποιούμενες στα φαρμακεία.

Σταδιακά και εντονότερα μετά το Β' Παγκόσμιο πόλεμο αρχίζει η έκδοση, υιοθέτηση και εφαρμογή σειράς νόμων, κανόνων, οδηγιών, κλπ σχετικών με τη διασφάλιση της Ποιότητας των φαρμάκων σε όλα τα στάδια της ζωής τους (έρευνα, ανάπτυξη, βιομηχανοποίηση, διάθεση, χρήση, κλπ).

Πλέον έχει συσταθεί τόσο σε εθνικό όσο και σε διεθνές επίπεδο, ένα πολυσύνθετο και υποχρεωτικό σύστημα διασφάλισης ποιότητας των φαρμάκων, που στοχεύει πέραν της ανταγωνιστικότητας της βιομηχανίας και στην ικανοποίηση του πελάτη.

Η ποιότητα δεν είναι αγαθό εμπορίας και διαφήμισης, αλλά βιώνεται και χτίζεται βήμα προς βήμα. Κάθε παραγωγός οφείλει να παρασκευάζει φαρμακευτικά

προϊόντα με μεθόδους που να διασφαλίζουν τη καταλληλότητα τους σε σχέση με το σκοπό για τον οποίο προορίζονται, σύμφωνα με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας και τη βεβαιότητα ότι οι ασθενείς, δε διατρέχουν κίνδυνο λόγω ανεπαρκούς ασφάλειας, ποιότητας ή αποτελεσματικότητας. Για να επιτευχθεί αξιόπιστα ο παραπάνω ποιοτικός στόχος, πρέπει να εφαρμόζεται ένα καλά σχεδιασμένο και σωστά εφαρμοζόμενο σύστημα διασφάλισης ποιότητας.

Μπορεί να λεχθεί εδώ, ότι η φαρμακοβιομηχανία είναι ο πρώτος κλάδος που υιοθέτησε και εφάρμοσε στην πράξη τη διασφάλιση της Ποιότητας όχι μόνο για εμπορικούς ή οικονομικούς λόγους αλλά πρώτα και πάνω από όλα για τη προστασία του κοινωνικού συνόλου. Επιλέον, τα συστήματα διασφάλισης της ποιότητας των φαρμάκων αποτέλεσαν και αποτελούν πρότυπο και οδηγό για συστήματα διασφάλισης ποιότητας και άλλων κλάδων της βιομηχανίας.

#### **2.4.1 Συστήματα διασφάλισης ποιότητας των φαρμάκων**

Η έννοια της διασφάλισης της Ποιότητας των φαρμάκων είναι μια πολύ ευρεία έννοια που περιλαμβάνει πολύ μεγάλο αριθμό μεταβλητών οι οποίες μεμονωμένα ή συνδυαστικά διαμορφώνουν τη ποιότητα ενός προϊόντος.

Το σύστημα διασφάλισης της Ποιότητας των φαρμάκων, όπως αυτό έχει διαμορφωθεί σήμερα τόσο σε εθνικό όσο και σε διεθνές επίπεδο, περιέχει μια σειρά κανονιστικών διατάξεων (Νόμων, Οδηγιών, Διατάξεων, Κανόνων, Εντύπων, κλπ), τμήμα των οποίων έχει δεσμευτικό χαρακτήρα για τη Φαρμακοβιομηχανία.

Πρόκειται λοιπόν, για ένα πολυσύνθετο και εξειδικευμένο σύστημα που υπόκειται σε συνεχείς αλλαγές και βελτιώσεις σύμφωνα με τις ανάγκες που προκύπτουν εκ νέου καθώς και από τα νέα προϊόντα που δημιουργούνται συνεχώς. Στο σχεδιασμό του συμμετέχουν οι εθνικές και κοινοτικές αρχές αλλά και οι φαρμακοβιομηχανίες.

Ένα σύστημα Ποιότητας που ενσωματώνει και το υπάρχον νομικό και θεσμικό πλαίσιο οφείλει να:

1. Καθορίζει τις μεταβλητές που επηρεάζουν τη ποιότητα των φαρμάκων.

2. Προδιαγράφει την οργανωτική δομή, τις διεργασίες, τις διαδικασίες, τις ενέργειες, και τους ελέγχους που πρέπει να διενεργούνται ώστε να διασφαλίζεται υψηλού βαθμού εμπιστοσύνη.
3. Προσφέρει ένα προϊόν το οποίο ικανοποιεί δεδομένες απαιτήσεις ποιότητας.

Πιο συγκεκριμένα, ένα σύστημα διασφάλισης ποιότητας θεωρείται επαρκώς κατάλληλο για τη παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων όταν τουλάχιστον διασφαλίζει ότι:

- Τα φαρμακευτικά προϊόντα σχεδιάζονται και αναπτύσσονται με τρόπο που λαμβάνει υπόψη τις απαιτήσεις των Κανόνων Καλής Πρακτικής
- Υπάρχουν σαφείς και αναλυτικές περιγραφές των διαδικασιών παρασκευής και υιοθετούνται οι Κανόνες Καλής Παρασκευαστικής Πρακτικής.
- Οι ευθύνες της διοίκησης είναι καθορισμένες με σαφήνεια
- Γίνονται οι απαιτούμενες ενέργειες και έλεγχοι για την επιλογή, προμήθεια και χρήση των υλών και υλικών συσκευασίας
- Εκτελούνται όλοι οι απαραίτητοι έλεγχοι, στα επιμέρους προϊόντα και κάθε περαιτέρω έλεγχος, κατά τη διάρκεια της παραγωγής καθώς επίσης και έλεγχος και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας της παραγωγικής διαδικασίας.
- Το τελικό προϊόν παρασκευάστηκε και ελέγχτηκε σωστά, σύμφωνα με τις καθορισμένες διαδικασίες.
- Τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν διατίθενται για πώληση ή κυκλοφορία προτού εξειδικευμένο προσωπικό πιστοποιήσει ότι κάθε παρτίδα παραγωγής έχει παραχθεί και ελεγχθεί βάσει των απαιτήσεων της άδειας κυκλοφορίας αλλά και γενικότερα της νομοθεσίας που πιθανόν ισχύει και διέπει τη παραγωγή του εν λόγω προϊόντος.
- Υπάρχουν οι αναγκαίες ρυθμίσεις ώστε να διασφαλίζουν όσο είναι δυνατόν, τη ποιότητα κατά την αποθήκευση και διανομή των φαρμάκων.
- Υπάρχει διαδικασία για αυτοεπιθεώρηση και γενική επισκόπηση της ποιότητας, με την οποία εκτιμάται ανα τακτά χρονικά διαστήματα η εφαρμογή και η αποτελεσματικότητα του εφαρμοζόμενου συστήματος διασφάλισης Ποιότητας.

Σήμερα τα διάφορα συστήματα διασφάλισης ποιότητας των φαρμάκων που αφορούν τμήμα ή όλες της φάσης ζωής ενός φαρμάκου ( Ανάπτυξη- Βιομηχανοποίηση – Αποθήκευση - Διανομή - Χορήγηση) τείνουν να ομογενοποιηθούν και να έχουν σε όλες τις χώρες που παράγουν και διακινούν φαρμακευτικά προϊόντα, ενιαία εφαρμογή (Φραντζής, 2003).

#### **2.4.2 Οικοδόμηση συστήματος ποιότητας**

Το σύστημα Διασφάλισης της Ποιότητας των φαρμάκων όπως έχει διαμορφωθεί στην Ελλάδα βασίζεται σε τρεις ενότητες/πλαίσια:

1. Το θεσμοθετημένο Εθνικό Πλαίσιο το οποίο περιλαμβάνει:
  - i. Κοινή Εθνική νομοθεσία για τα φάρμακα (νόμοι, υπουργικές αποφάσεις, αποφάσεις και εγκύκλιοι του ΕΟΦ, αγορανομικές διατάξεις, κλπ)
  - ii. Ελληνική φαρμακοποιία και το Εθνικό συνταγολόγιο
2. Το θεσμοθετημένο Κοινοτικό πλαίσιο το οποίο περιλαμβάνει:
  - i. Οδηγίες και Κανόνες εκδιδόμενους από τη Κοινότητα για τα φαρμακευτικά και εν γένει τα προϊόντα Υγείας
  - ii. Ευρωπαϊκή φαρμακοποιία
3. Το γενικό πλαίσιο που εΐθισται να μην είναι υποχρεωτικό στο σύνολο του και περιλαμβάνει:
  - i. Φαρμακοποιίες διαφόρων χωρών καθώς και τη διεθνή βιβλιογραφία.
  - ii. Αποφάσεις και οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO)
  - iii. Κώδικα των επισήμων κανόνων φαρμάκων, τροφίμων και ποτών (CFR) του FDA της Αμερικής.
  - iv. Οδηγίες Φαρμακευτικών και άλλων επιστημονικών συλλόγων σχετικών με τα φάρμακα
  - v. Κανόνες Καλής Πρακτικής (GXP).

- vi. Βοηθήματα και οδηγίες που συντάσσονται από διάφορους επιστημονικούς φορείς και ενώσεις που σχετίζονται με το φάρμακο όπως π.χ.:
- την IESPE (International Society of Pharmaceutical Engineering),
  - την PIC (Pharmaceutical Inspection Convenience),
  - την PDA (Parenteral Drug Association)
  - την ένωση των φαρμακοβιομηχάνων, τους προμηθευτές της φαρμακοβιομηχανίας, κ.α.

Ένα σύστημα διασφάλισης ποιότητας για οποιαδήποτε φάση της ζωής ενός φαρμάκου, θα πρέπει να λάβει υπόψη, να υιοθετήσει και να εφαρμόσει κατά περίπτωση όλους ή τμήμα των παραπάνω νόμων, οδηγιών, κανόνων, κ.α. Προτού όμως υιοθετηθεί και εφαρμοστεί συστήματος ποιότητας θα πρέπει πρώτα να μελετηθεί διεξοδικά η υπάρχουσα κατάσταση καθώς και οι μελλοντικές ανάγκες του υπάρχοντος παραγωγικού συστήματος. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ποιότητα στο φάρμακο χτίζεται σε όλα τα βασικά στάδια της ζωής του τα οποία είναι:

- ❖ Έρευνα και η ανάπτυξη
- ❖ Παραγωγή της δραστικής ουσίας
- ❖ Παραγωγή και συσκευασία του ιδιοσκευάσματος
- ❖ Αποθήκευση και διανομή
- ❖ Χορήγηση και το αποτέλεσμα αυτής

Άρα είναι λογικό το συμπέρασμα ότι για να διασφαλιστεί η ποιότητα εν τω συνόλω πρέπει πρώτα να υπάρχει εξασφάλιση της ποιότητας σε κάθε στάδιο.

Στο επόμενο κεφάλαιο θα γίνει λεπτομερή ανάλυση των μεθόδων και το εργαλείων σχεδιασμού στη σύγχρονη φαρμακοβιομηχανία βάση πάντα των Προτύπων και Κανονισμών υπέρ της ασφάλειας και της ποιότητας.



## 2.5 Νομοθετικό πλαίσιο – οργανισμοί που ελέγχουν την ποιότητα φαρμάκων στην Ελλάδα

Το νομοθετικό πλαίσιο σχετικά με τη ποιότητα φαρμάκων αποτελείται από μια σειρά νόμων που ψηφίστηκαν από το ελληνικό κοινοβούλιο ή τροποποιήθηκαν και εναρμονίστηκαν με Ευρωπαϊκές Οδηγίες. Συγκεκριμένα πρόκειται για τις παρακάτω εγκυκλίους:

- Εγκύκλιος επαναφοράς ταινίας γνησιότητας ,Νέα Εγκύκλιος για την ανάρρηση ακύρωσης (επαναφορά) της ταινίας γνησιότητας των φαρμάκων από επιστροφές εξαγωγών
- Εγκύκλιος συμπληρωμάτων διατροφής 36563/27.05.2015 , Εγκύκλιος για ηλεκτρονική υποβολή γνωστοποιήσεων κυκλοφορίας συμπληρωμάτων διατροφής, προϊόντων ειδικής διατροφής.
- Εγκύκλιος κωδεϊνούχων 27245/17.3.2014 , Διευκρινιστική εγκύκλιος για τα κωδεϊνούχα ιδιοσκευάσματα.
- Εγκύκλιος 43628 / 03.06.2013 , Εγκύκλιος αιτημάτων-χορήγησης ταινιών γνησιότητας
- Ηλεκτρονική υποβολή Στοιχείων Ταινίας Γνησιότητας Φαρμάκων που προορίζονται για Ενδοκοινοτική Διακίνηση και Εξαγωγές
- Εγκύκλιος 88980/14-12-2012 , Διευκρινίσεις
- Εξαγωγές φαρμάκων, Διευκρινήσεις επί της εγκυκλίου του ΕΟΦ 4686/17.01.2013.
- Εξαγωγές φαρμάκων, Άμεση Εφαρμογή του αρθρ.4 παρ. 3 της Υ.Α.ΓΥ 24α/22.2.2012, ΦΕΚ 545Β' 1.3.2012.
- Εγκύκλιος 88980 - 14/12/2012 , Προσθήκη πληροφοριών στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων ανθρώπινης χρήσης
- Εγκύκλιος 82798/22-11-2012 , Νέα Διευκρινιστική εγκύκλιος για μη Παρεμβατικές Μελέτες
- ΑΠ 73747, Νέα Εγκύκλιος εξάντλησης αποθεμάτων

- Εγκύκλιος 43631/14-06-2012 ,Διευκρινίσεις για την ενημέρωση του κοινού
- ΑΠ 9690, Εγκύκλιος για την εξάντληση αποθεμάτων φαρμακευτικών προϊόντων
- Εγκύκλιος 49392/7-7-11 , Διευκρινίσεις για την ενημέρωση και την προώθηση φαρμάκων στους επαγγελματίες υγείας από τις φαρμακευτικές επιχειρήσεις
- Εγκύκλιος 49393/7-7-11 , Διευκρινίσεις για τη διαφήμιση στο κοινό των φαρμάκων που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή (ΜΗ.ΣΥ.ΦΑ.)
- Τροποποιήσεις αδειών κυκλοφορίας. Απόφαση-Εγκύκλιος, Διαδικτυακή εφαρμογή κατάθεσης αιτημάτων αδειοδότησης ως προς τις τροποποιήσεις αδειών κυκλοφορίας
- Εγκύκλιος 38280 , Διευκρινίσεις για την πληροφόρηση και τη διαφήμιση φαρμάκων
- Εγκύκλιος 88641/27-12-10, Καθορισμός κριτηρίων για την Απόφαση Έκτακτης Εισαγωγής Φαρμάκου
- Εγκύκλιος 88148/23-12-2010, Νέα εγκύκλιος 88148/23-12-2010 για τις παρεμβατικές κλινικές δοκιμές
- Εγκύκλιος 88773 , Διευκρινίσεις για την επιστροφή ληξιπρόθεσμων και ληγμένων φαρμακευτικών προϊόντων
- Εγκύκλιος 85867/16-12-2010, Σύμφωνα με το άρθρο 7 παράγραφος 9, περίπτωση γ) του Π.Δ. 142/ 1989, εφεξής δεν θα παραλαμβάνονται από τον ΕΟΦ «ερευνητικές εργασίες».
- Εγκύκλιος 55107-04/08/10, Διαδικτυακή εφαρμογή κατάθεσης αιτημάτων αδειοδότησης ως προς τις τροποποιήσεις αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων
- Εγκύκλιος 38889-11/6/2008, Διαδικασία ελέγχου της τήρησης των ουσιαστικών προϋποθέσεων κτήσης και διατήρησης της ιδιότητας του κατόχου άδειας κυκλοφορίας
- Εγκύκλιος απόφαση 40538/14/06/10 ορθή επανάληψη, Κριτήρια έγκρισης μεγεθών συσκευασίας φαρμακευτικών προϊόντων

- ΑΠ 31532/12-5-10, Αιτήσεις ανανέωσης αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων ανθρώπινης χρήσης, βιολογικών προϊόντων και φαρμακευτικών προϊόντων
- Εγκύκλιος 3480/ 18-01-2010
- Εγκύκλιος 36789/21-5-09 , Αίτηση παραλαβής Ταινίας Γνησιότητας
- Εγκύκλιος 38263/27-5-2009, Εγκύκλιος – Υπενθύμιση, Ρύθμιση θεμάτων που αφορούν στην Υποβολή των ακόλουθων καταστάσεων:
- Εγκύκλιος 34381/13-5-2009, Αιτήσεις ανανέωσης αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων ανθρώπινης χρήσης, βιολογικών προϊόντων και φαρμακευτικών προϊόντων
- Εγκύκλιος 4101/15-01-2009, ΘΕΜΑ: Κύριο Αρχείο Πλάσματος-Δεύτερο βήμα [“second step” procedure for Plasma Master File (PMF)] και Κύριο Αρχείο Αντιγόνου Εμβολίου-Δεύτερο βήμα [“second step” procedure for Vaccine Antigen Master File (VAMF)]
- Εγκύκλιος 81449/17/12/2008/20/01/2009, Έγκριση γενόσημων προϊόντων για τοπική εφαρμογή ή στη μορφή "Πόσιμο διάλυμα"
- Εγκύκλιος 77482/28-11-2008, Χρωματική διαφοροποίηση των στοιχείων της Ταινίας Γνησιότητας
- Εγκύκλιος 66361/13-10-2008, Εφαρμογή διάταξης SUNSET CLAUSE για φάρμακα ανθρώπινης χρήσης
- Εγκύκλιος 57307/9-9-2008
- Εγκύκλιος 56054/03-09-2008, Ρύθμιση θεμάτων βιοϊσοδυναμίας
- Εγκύκλιος 46986/14-07-2008, Χρωματική διαφοροποίηση των στοιχείων της Ταινίας Γνησιότητας
- Εγκύκλιος 41956/23-06-2008, Συλλογή στοιχείων για τη δημιουργία «Αρχείου Φαρμάκων με Παιδιατρική Χρήση» (Κανονισμός ΕΚ 1901/2006, άρθρο 42)
- Εγκύκλιος 38548/10-06-2008, Ορθή Διαχείριση Φαρμακευτικών Προϊόντων στα Νοσοκομεία
- Εγκύκλιος 37531/06-06-2008, Κανόνες Καλής Παρασκευής Φαρμακευτικών Προϊόντων Κυτταροτοξικών (sterile και non-sterile)

Στην Ελλάδα ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ), ο οποίος ιδρύθηκε το 1983 με το Ν. 1316, είναι το Νομικό Πρόσωπο Δημοσίου Δικαίου του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Αποστολή του ΕΟΦ είναι η προστασία της Δημόσιας Υγείας σε σχέση με τη κυκλοφορία στην Ελλάδα των:

- φαρμακευτικών προϊόντων ανθρώπινης και κτηνιατρικής χρήσης
- φαρμακούχων ζωοτροφών και προσθετικών ζωοτροφών
- τροφίμων ειδικής διατροφής και συμπληρωμάτων διατροφής
- βιοκτόνων
- ιατρικών βοηθημάτων
- καλλυντικών

Στα πλαίσια της αποστολής αυτής ο ΕΟΦ με απόλυτη διαφάνεια και σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Ένωση:

- Αξιολογεί και εγκρίνει νέα ασφαλή και αποτελεσματικά προϊόντα
- Παρακολουθεί μετεγκριτικά την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των προϊόντων κατά τη κυκλοφορία τους στη χώρα.
- Ελέγχει την παραγωγή, τις κλινικές μελέτες και τη κυκλοφορία στην ελληνική αγορά των προϊόντων προκειμένου να τηρούνται οι κανόνες ορθής παραγωγής, εργαστηριακής και κλινικής πρακτικής και να εφαρμόζεται η νομοθεσία όσον αφορά στη διακίνηση, διάθεση, εμπορία και διαφήμισή τους.
- Αναπτύσσει και προωθεί την ιατρική και φαρμακευτική έρευνα.
- Ενημερώνει τους επιστήμονες υγείας, τους αρμόδιους φορείς και το κοινό με αντικειμενικές και χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα (ανθρώπινης και κτηνιατρικής χρήσης) και τα λοιπά προϊόντα με σκοπό την ορθολογική τους χρήση και την αντικειμενική εκτίμηση της φαρμοκοοικονομικής διάστασής της

Πιο αναλυτικά εμπλέκεται στις ακόλουθες διαδικασίες:

## A. Προεγκριτικοί έλεγχοι

1. Έγκριση άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων ανθρώπινης και κτηνιατρικής χρήσης. Ισχύουν τέσσερις διαδικασίες εγκρίσεων:

**1)Εθνική:** αφορά στη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας μόνο στην Ελλάδα.

**2)Αμοιβαία αναγνώριση:** όταν ένα φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα έχει εγκριθεί σε ένα κράτος-μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης, μπορεί να υποβληθεί για έγκριση σε άλλα κράτη-μέλη με την ίδια ακριβώς φαρμακευτική και κλινική τεκμηρίωση. Σε περίπτωση διαφωνίας, παραπέμπεται σε διαιτησία για τελική απόφαση από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή.

**3)Αποκεντρωμένη διαδικασία:** διαδικασία ανάλογη με την αμοιβαία, με τη διαφορά ότι το προϊόν δεν έχει εγκριθεί σε κάποιο κράτος-μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

**4)Κεντρική διαδικασία:** η άδεια εκδίδεται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή μετά από αίτηση στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), αξιολόγηση από τους εμπειρογνώμονες και γνωμάτευση της θεσμοθετημένης Επιτροπής Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων (CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Products), όπου συμμετέχουν δύο εκπρόσωποι του κάθε κράτους-μέλους.

### 2. Παρακολούθηση κλινικών δοκιμών

Ο ΕΟΦ εγκρίνει τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών και παρακολουθεί και επιθεωρεί την τήρηση της νόμιμης εκτέλεσής τους σύμφωνα με τις Εθνικές ρυθμίσεις, τις κοινοτικές Κατευθυντήριες Γραμμές και τη Διακήρυξη του Ελσίνκι.

3. Διαδικασία έγκρισης και κυκλοφορίας λοιπών προϊόντων αρμοδιότητας ΕΟΦ  
Για τα καλλυντικά ακολουθείται απλουστευμένη διαδικασία. Γνωστοποιείται η κυκλοφορία τους στον ΕΟΦ και οι υπεύθυνοι είναι υποχρεωμένοι να τηρούν φάκελο με στοιχεία για τη παραγωγή, τον έλεγχο και την ασφάλεια των προϊόντων

τους, ο οποίος είναι στη διάθεση του ΕΟΦ σύμφωνα με τις σχετικές οδηγίες της Ευρωπαϊκής Επιτροπής.

Τα ιατρικά βοηθήματα κυκλοφορούν ελεύθερα, εφόσον τηρούνται ορισμένες διαδικασίες σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Οδηγίες (σήμανση CE κλπ.).

## B. Μετεγκριτικοί έλεγχοι

### 1. Φαρμακοεπαγρύπνηση

Το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης συνίσταται στη συνεχή παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων που κυκλοφορούν και είναι ενιαίο για όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Βασίζεται στη συλλογή και αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και αλληλεπιδράσεων που καταγράφουν στο ειδικό εμπιστευτικό έντυπο της Κίτρινης Κάρτας οι υγειονομικοί (γιατροί, φαρμακοποιοί, οδοντίατροι, νοσηλευτές) καθώς και οι φαρμακευτικές εταιρίες μέσω των υπευθύνων φαρμακοεπαγρύπνησης που απασχολούν.

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών γίνεται από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ και τα στοιχεία που προκύπτουν αποστέλλονται στον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (W.H.O) και συζητούνται στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης, όπου λαμβάνονται αποφάσεις δεσμευτικές για όλα τα κράτη μέλη (π.χ. περιορισμός των ενδείξεων, προσθήκη νέων ανεπιθυμητών ενεργειών, αναστολή κυκλοφορίας).

### 2. Έλεγχοι μονάδων παραγωγής και κυκλοφορίας

Έλεγχος μονάδων παραγωγής (Επιθεωρήσεις):

Στην Ελλάδα οι παραγωγικές μονάδες ανθρωπίνων και κτηνιατρικών φαρμάκων είναι περίπου 60, των καλλυντικών 100, των ζωοτροφών 200, των ιατρικών αερίων 15. Ο έλεγχος γίνεται σύμφωνα με τους κανόνες καλής παραγωγής που ισχύουν σε όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση (Good Manufacturing Practice - GMP).

Ήδη έχει ξεκινήσει η διαδικασία διαπίστευσης σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Πρότυπο EN 45004. Με την διαπίστευση αποδεικνύεται η τεχνική ικανότητα των επιθεωρητών να ενεργούν σύμφωνα με συγκεκριμένες διαδικασίες, που περιγράφονται στο ως άνω Πρότυπο. Η διαδικασία διαπίστευσης ξεκίνησε τον Απρίλιο του 1997 και ευρίσκεται στη φάση της πρακτικής εφαρμογής. Η διαπίστευση είναι απαραίτητη μέσα στο κοινοτικό πλαίσιο, ώστε τα αποτελέσματα των διενεργούμενων ελέγχων να είναι αποδεκτά σε όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση.

Έλεγχος κυκλοφορίας:

Συλλέγονται δείγματα από την αγορά με σκοπό τον εργαστηριακό έλεγχο ή τον έλεγχο της νομιμότητας της κυκλοφορίας τους. Εξετάζονται όλες οι καταγγελίες, που υποβάλλουν υγειονομικοί, νοσοκομεία ή καταναλωτές και αφορούν στην ποιότητα και τη νόμιμη κυκλοφορία των προϊόντων.

Παρακολούθηση κατανάλωσης-Κάλυψη ελλείψεων-Ταινία γνησιότητας:

Παρακολουθείται σε μηνιαία βάση η παραγωγή, εισαγωγή και οι πωλήσεις των φαρμακευτικών προϊόντων. Σύμφωνα με τα στοιχεία που προκύπτουν ανιχνεύονται οι τάσεις της συνταγογράφησης και η επίδραση του ύψους των τιμών στην κατανάλωση. Ο ΕΟΦ διανέμει την ταινία γνησιότητας στις εταιρίες. Η ταινία γνησιότητας επικολλάται σε κάθε συσκευασία φαρμάκου και έτσι εξασφαλίζεται η αυθεντικότητα του κάθε φαρμάκου και η καλή λειτουργία του συστήματος οικονομικής απόδοσης των ταμείων.

Τέλος σημαντική κοινωνική προσφορά του ΕΟΦ είναι η κάλυψη των βασικών ελλείψεων της αγοράς σε φάρμακα.

### 3. Εργαστηριακοί Έλεγχοι

Με σκοπό την προάσπιση της δημόσιας υγείας και την εξασφάλιση του δημόσιου συμφέροντος, στο χώρο του Φαρμάκου και των λοιπών συναφών προϊόντων, ο

ΕΟΦ εκτελεί μέσω των εργαστηρίων του, πλήθος φυσικοχημικών, μικροβιολογικών, φαρμακοτεχνικών και λοιπών ελέγχων σε φαρμακευτικές πρώτες ύλες, φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση, καθώς και σε καλλυντικά, φαρμακούμενες ζωοτροφές, συμπληρώματα διατροφής και ιατρικά βοηθήματα.

Αυτοί οι εργαστηριακοί έλεγχοι εντάσσονται στο ετήσιο τακτικό πρόγραμμα μετεγκριτικού ελέγχου της εσωτερικής αγοράς από τον ΕΟΦ ή της Ευρωπαϊκής αγοράς από την Ευρωπαϊκή διεύθυνση για την ποιότητα των φαρμάκων EDQM (European Department Quality Medicines), που λειτουργεί υπό την αιγίδα του συμβουλίου της Ευρώπης με την οποία συνεργάζεται ο ΕΟΦ. Παράλληλα πραγματοποιούνται εργαστηριακοί έλεγχοι σε προϊόντα αρμοδιότητας ΕΟΦ μέσω καταγγελιών προερχομένων κατά κύριο λόγο από τα στελέχη του υγειονομικού συστήματος της χώρας (Ιατρούς, Φαρμακοποιούς κ.λπ.).

#### 4. Διαπίστευση Εργαστηρίων - Καθιέρωση ενιαίου συστήματος ποιότητας ISO 17025

Τα εργαστήρια του ΕΟΦ προκειμένου να τεκμηριώσουν την τεχνική τους επάρκεια και να κατοχυρώσουν την αδιαμφισβήτητη Αξιοπιστία των αποτελεσμάτων-συμπερασμάτων των εργαστηριακών ελέγχων που εκτελούν, είχαν ξεκινήσει από το 1997 τη σχεδίαση και εφαρμογή κατάλληλου συστήματος ποιότητας.

Μετά από πολύχρονη και επίπονη προετοιμασία, υπέβαλαν, το Νοέμβριο του 2003, αίτηση στο Εθνικό Σύστημα Διαπίστευσης (ΕΣΥΔ) προκειμένου να επιτευχθεί η διαπίστευση, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του προτύπου ΕΛΟΤ EN ISO/IEC 17025, των σημαντικότερων από τις εργαστηριακές δοκιμές που πραγματοποιούν.

Το Μάρτιο του 2004 συντάχθηκε από την ορισθείσα ομάδα αξιολόγησης του ΕΣΥΔ η προκαταρκτική έκθεση και τον Ιούνιο του 2004 έλαβε χώρα η προαξιολόγηση των Εργαστηρίων. Η τελική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε στις αρχές Μαρτίου 2005 και το σχετικό πιστοποιητικό διαπίστευσης κατά ΕΛΟΤ EN ISO/IEC 17025 χορηγήθηκε το Μάρτιο του 2006.



Επί πλέον, η συνεχής και συνεπής τήρηση υψηλών απαιτήσεων ποιότητας ελέγχεται μεταξύ άλλων με τη συμμετοχή των εργαστηρίων σε διεθνή διεργαστηριακά προγράμματα αξιολόγησης της τεχνικής τους επάρκειας καθώς και με την ετήσια επιτήρηση του συστήματος ποιότητας από το ΕΣΥΔ.

Τα εργαστήρια του ΕΟΦ συμμετέχουν στο δίκτυο των επισήμων Ευρωπαϊκών εργαστηρίων ελέγχου φαρμάκων ΟΜСL(Official Medicines Control Laboratories), το οποίο συντονίζεται από την Ευρωπαϊκή διεύθυνση για την ποιότητα των φαρμάκων (EDQM). Η συνεργασία αυτή καλύπτει τον μετεγκριτικό έλεγχο προϊόντων τα οποία κυκλοφορούν στην Ευρωπαϊκή αγορά και έχουν εγκριθεί με την κεντρική ή την αμοιβαία διαδικασία. Επίσης καλύπτει διεργαστηριακές μελέτες απόδειξης της τεχνικής επάρκειας του εργαστηρίου καθώς και άλλες μελέτες σχετικές με την Ευρωπαϊκή φαρμακοποιία.

Τόσο η επίτευξη της διαπίστευσης των εργαστηρίων του ΕΟΦ όσο και η διατήρηση και συνεχής ικανοποίηση των αυστηρών απαιτήσεων του συστήματος ποιότητας που συνεπάγεται, απαιτούν δέσμευση αυξημένων ανθρωπίνων και υλικών πόρων.

#### 5.Πληροφόρηση-Εκδόσεις ΕΟΦ

Είναι ο τομέας μέσα από τον οποίο ο ΕΟΦ υπηρετεί τη διαφάνεια και την ενημέρωση για την ορθολογική χρήση των φαρμάκων και τη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Στις εκδόσεις του οργανισμού περιλαμβάνονται το εθνικό συνταγολόγιο, το κτηνιατρικό συνταγολόγιο, η ελληνική φαρμακοποιία και η περιοδική έκδοση φάρμακα και συνταγογραφία.

Από το 2000 σε συνεννόηση με τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο (ΠΙΣ) ο οργανισμός δημοσιεύει στο "Ιατρικό Βήμα", επίσημο όργανο του ΠΙΣ, τα "Νέα του ΕΟΦ", ενημερωτική σελίδα με σύγχρονες πληροφορίες για τη λειτουργία του οργανισμού και τα επείγοντα νέα για προϊόντα της αρμοδιότητάς του.

**\*\* Αυτούσια παράθεση από την επίσημη ιστοσελίδα του ΕΟΦ\*\***

( <https://www.eof.gr/web/> )

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>: ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ**

### **3.1 Σχεδιασμός προϊόντων – υπηρεσιών: ορισμός και παρουσίαση**

Ορισμός σχεδιασμού:

Σύμφωνα με τον ορισμό που δίνει το ICSID (International Council of Societies of Industrial Design)

“Ο σχεδιασμός (προϊόντων ή υπηρεσιών) είναι μια δημιουργική δουλειά που σκοπό του έχει τον ορισμό διάφορων ποιοτήτων προϊόντων ή συστημάτων προϊόντων. Ο σχεδιασμός ενός προϊόντος είναι ο κεντρικός παράγοντας που δίνει στη τεχνολογία ένα “ανθρώπινο” πρόσωπο έτσι ώστε να γίνει ελκυστική σε αυτόν

που απευθύνεται προς χρήση. Ο σχεδιασμός, επιπλέον, είναι από τους σημαντικότερους παράγοντες πολιτισμικής και οικονομικής ανταλλαγής μεταξύ ανθρώπων.”

### **Σημασία σχεδιασμού**

Από την έρευνα του Βρετανικού Συμβουλίου Σχεδιασμού προκύπτουν τα ακόλουθα σχετικά με τη σημασία του σχεδιασμού ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας, συγκεκριμένα:

- Ο σχεδιασμός βοηθά την επιχείρηση να συνδεθεί στενά με τους πελάτες της.
- Το 90% των επιχειρήσεων που αναπτύσσονται ταχύτατα, θεωρούν το σχεδιασμό σημαντικό για τις ίδιες. Μόνο το 26% των στάσιμων επιχειρήσεων υποστηρίζει την ίδια άποψη.
- Ο σχεδιασμός μειώνει το κόστος κάνοντας τις διαδικασίες παραγωγής αποδοτικότερες. Μπορεί επιπλέον, να μειώσει το χρόνο εισόδου στην αγορά των νέων προϊόντων και υπηρεσιών.
- Σχεδόν το 70% των επιχειρήσεων που θεωρούν το σχεδιασμό ως αναπόσπαστο τμήμα τους, έχουν αναπτύξει νέα προϊόντα ή υπηρεσίες τα τελευταία τρία χρόνια, συγκριτικά με μόνο το ένα τρίτο των επιχειρήσεων συνολικά.
- Οι επιχειρήσεις που θεωρήθηκαν ως αποτελεσματικοί χρήστες του σχεδιασμού είχαν χρηματοοικονομικές αποδόσεις που ξεπέρασαν το μέσο όρο κατά ποσοστό 200%.

### **Πλαίσιο σχεδιασμού προϊόντος**

Το γενικό πλαίσιο του στρατηγικού σχεδιασμού ενός προϊόντος, δηλαδή τα στοιχεία που πρέπει να εξεταστούν για να ληφθούν οι ανάλογες αποφάσεις, είναι τα παρακάτω:

- Η στρατηγική της επιχείρησης για την ερχόμενη περίοδο. Περιλαμβάνεται η αποστολή της επιχείρησης καθώς και οι στρατηγικές προτεραιότητες που έχουν τεθεί από αυτή.

- Ο καθορισμός του προϊόντος ή της υπηρεσίας που πρόκειται να προστεθεί στο σύνολο των προϊόντων ή υπηρεσιών της επιχείρησης.
- Οι προτεραιότητες που θέτει η επιχείρηση σχετικά με τη προώθηση (marketing) των προϊόντων της.
- Η ανάπτυξη αγοράς
- Ο προσδιορισμός των πηγών προμηθειών (ιδιοπαραγωγή, επιλογή μεταξύ των διεθνών και τοπικών προμηθευτών κ.α.).
- Σχέδια για απόκτηση νέων περιουσιακών στοιχείων με στόχο να επιταχυνθεί η εκτέλεση προγραμμάτων ανάπτυξης προϊόντων ή υπηρεσιών.
- Η ανάπτυξη του ανθρώπινου δυναμικού, που αφορά είτε νέα συνεργασία με άτομα που διαθέτουν τη τεχνογνωσία και μπορούν να βοηθήσουν στην εκπλήρωση των στόχων της επιχείρησης, είτε ανάπτυξη των βασικών ικανοτήτων που απαιτούνται στο υπάρχον δυναμικό της εταιρίας.
- Ο προσδιορισμός των χρηματοοικονομικών στόχων για την ακόλουθη περίοδο.
- Το πρόγραμμα εφαρμογής που αφορά την αντιμετώπιση κρίσιμων ζητημάτων, την ανάληψη πρωτοβουλιών και τη προώθηση αλλαγών.

### **Διαδικασία σχεδιασμού νέου προϊόντος ή υπηρεσίας**

Η διαδικασία σχεδιασμού ενός νέου προϊόντος ή μια υπηρεσία (ή αλλιώς η διαδικασία ανάπτυξης αυτών) είναι πολυσύνθετη και χρονοβόρα. Εν συνεχεία, θα περιγραφούν οι κύριες φάσεις αυτής. Στη πράξη οι δραστηριότητες που σχετίζονται με κάθε φάση δεν εκτελούνται πάντοτε με καθορισμένη σειρά, αλλά υφίστανται επικαλύψεις, επιστροφή σε προηγούμενη φάση και άλλες αποκλίσεις που επιβάλλονται από το τρόπο οργάνωσης της εταιρίας και πιθανά γεγονότα που δεν είναι δυνατό να προβλεφθούν. Οι κύριες φάσεις είναι οι παρακάτω:

### **Αναζήτηση στόχων και ιδεών**

Οι παράγοντες μέσω των οποίων προκύπτουν οι ιδέες για νέα προϊόντα, υπηρεσίες ή για βελτιώσεις των ήδη υπαρχόντων είναι οι ακόλουθοι:

1. Η ζήτηση στην αγορά, εκφραζόμενη από συστηματικές έρευνες, από συγκεκριμένους πελάτες ή από το ευρύτερο καταναλωτικό κοινό. Η προσέγγιση αυτή έχει ως στόχο να καθορίσει τις ανάγκες των αγοραστών όπως αυτές διαμορφώνονται για μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο.
2. Η έρευνα, οι νέες ανακαλύψεις δηλαδή που οδηγούν σε δυνατότητα δημιουργίας νέων προϊόντων ή υπηρεσιών. Η έρευνα μπορεί να διακρίνεται σε βασική έρευνα, να αποβλέπει δηλαδή στη δημιουργία νέων γνώσεων και εφαρμοσμένη έρευνα, δηλαδή να αποβλέπει στη δημιουργία γνώσεων με στόχο την επίλυση συγκεκριμένων προβλημάτων.
3. Επιλογή ιδεών. Οι επικρατέστερες ιδέες είναι αυτές που έχουν τις καλύτερες προοπτικές για επιτυχία. Πιο συγκεκριμένα, τα κριτήρια επιλογής είναι τα εξής:
  - \* Η προοπτική αυτό το προϊόν ή η υπηρεσία να επιτύχει στην αγορά, να ικανοποιήσει δηλαδή τις ανάγκες του αγοραστικού κοινού καλύτερα από τα ανταγωνιστικά προϊόντα.
  - \* Η δυνατότητα παραγωγής του με κέρδος
4. Πείρα της επιχείρησης στο χώρο του προσφερόμενου προϊόντος ή της υπηρεσίας. Για παράδειγμα, μια επιχείρηση που αντικείμενό της είναι η ένδυση, θα προτιμήσει να παράγει ένα άρωμα παρά μια ηλεκτρική συσκευή.
5. Προκαταρκτική σχεδίαση του προϊόντος. Εφόσον επιλεχθεί η ιδέα προϊόντος, η διοίκηση προχωρά στην υλοποίηση των γενικών χαρακτηριστικών ή προδιαγραφών που το περιγράφουν.
6. Κατασκευή προτύπου, με τη βοήθεια του οποίου γίνεται ο τεχνολογικός έλεγχος και η δοκιμή του προϊόντος.
7. Πρόβλεψη πωλήσεων.
8. Δοκιμή στην αγορά - έρευνα. Θεωρείται απαραίτητη η δοκιμή του νέου προϊόντος με τη βοήθεια του προτύπου, σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα της πραγματικής αγοράς. Από τις παρατηρούμενες πωλήσεις για ορισμένο

διάστημα, συλλέγονται στοιχεία μέσω των οποίων γίνεται αξιολόγηση του βαθμού αποδοχής και των επιδόσεων του νέου προϊόντος κ.α.

9. Ανάπτυξη προϊόντος. Σε αυτό το στάδιο προσδιορίζονται οι οριστικές τεχνικές προδιαγραφές του προϊόντος και διαρθρώνεται η τελική μορφή της παραγωγικής διαδικασίας για τη κατασκευή του.
10. Εισαγωγή του προϊόντος στην αγορά. Είναι το τελικό στάδιο, κατά το οποίο το προϊόν φθάνει στα καταστήματα, και κατά συνέπεια στο καταναλωτή.

### **Σχεδιασμός και τεχνολογία**

Η τεχνολογία επηρεάζει το σχεδιασμό ενός προϊόντος σε διάφορες φάσεις, στην επιλογή των πρώτων υλών, στα εργαλεία και τις μηχανές, στον καθορισμό της παραγωγικής διαδικασίας κ.α. Η τεχνολογία καθορίζει σε μεγάλο βαθμό το κόστος παραγωγής του προϊόντος, επομένως και την ανταγωνιστικότητα του αλλά και την ικανότητά αυτού, να επιβιώνει και να αναπτύσσεται. Η τεχνολογία λοιπόν, είναι ένας παράγοντας που πρέπει να μελετάται ενδελεχώς κατά το σχεδιασμό της παραγωγής.

Ανάπτυξη της τεχνολογίας παρατηρούμε στα ακόλουθα σημεία της παραγωγικής διαδικασίας:

- Στα υλικά
- Στις μεθόδους παραγωγής
- Στην οργάνωση της διαδικασίας παραγωγής

Η τεχνολογία μπορεί να διακριθεί στις παρακάτω κατηγορίες:

1. Χειρονακτική. Έχει χαμηλό κόστος, χρησιμοποιείται σε μικρές ποσότητες προϊόντων, και χαρακτηρίζεται από την ικανότητα να προσαρμόζεται σε μεταβαλλόμενες συνθήκες και απαιτήσεις.
2. Μηχανοποιημένη. Εξασφαλίζει υψηλή ποιότητα προϊόντων και αναλόγως αν οι μηχανές είναι γενικού ή ειδικού σκοπού έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά. Η τεχνολογία των μηχανών γενικού σκοπού

παρουσιάζει μεγάλη ευελιξία, παρόλα αυτά η συνέπεια της είναι γενικά χαμηλή. Για τις μηχανές ειδικού σκοπού, η ευελιξία και το κόστος είναι χαμηλά, ενώ η συνέπεια υψηλότερη.

3. Αυτοματοποιημένη. Χαρακτηρίζεται από χαμηλό κόστος παραγωγής, υψηλή ποιότητα και συνέπεια. Σήμερα, η αυτοματοποιημένη τεχνολογία τείνει να εκτοπίσει τις δυο προαναφερθείσες μιας και χρησιμοποιείται όλο και ευρύτερα.

Οι τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται κυρίως σήμερα, είναι οι ακόλουθες:

### **CAD/CAM**

Το μεν CAD είναι η σχεδίαση με τη χρήση προγράμματος σχεδίασης με τη βοήθεια υπολογιστή (Computer Aided Design), το δε CAM είναι η παραγωγή μέσω συστήματος βιομηχανικής παραγωγής με τη βοήθεια υπολογιστή (Computer Aided Manufacturing). Αποτέλεσμα είναι ο σχεδιασμός εξαρτημάτων και βιομηχανικών προϊόντων με τη βοήθεια του πληκτρολογίου και της οθόνης αντί του σχεδιαστήριου. Τα συστήματα CAM δίνουν κατασκευαστικές οδηγίες κατευθείαν στο δυναμικό παραγωγής.

### **Εργαλειομηχανές NC**

Οι εργαλειομηχανές NC (numerical controlled) είναι μηχανές όπου τα μηχανικά εξαρτήματα, έχουν αντικατασταθεί από ηλεκτρονικά εξαρτήματα ή μηχανισμούς με ηλεκτρονικά εξαρτήματα και εκτελούν τις ίδιες λειτουργίες. Η λειτουργία τους στηρίζεται στην αρχή της ανάδρασης και στην ηλεκτρονική επεξεργασία στοιχείων-δεδομένων. Γενικά, επιτρέπουν μεγάλη ευελιξία, και μείωση του χρόνου προετοιμασίας της μηχανής και επομένως μείωση του κόστους παραγωγής.

### **Βιομηχανικά συστήματα FMS**

Τα ευέλικτα βιομηχανικά συστήματα FMS (Flexible Manufacturing Systems) αποτελούν τη τεχνολογία διεργασιών ελεγχόμενων από υπολογιστή, κατάλληλη για παραγωγή μιας μέσης ποικιλίας προϊόντων σε μέσους, ευέλικτους όγκους.

Επιτρέπουν στις παραγωγικές εγκαταστάσεις να περνούν από τη παραγωγή ενός προϊόντος στη παραγωγή ενός άλλου, ραγδαία και αποδοτικά. Τα συστήματα αυτά συνδυάζουν τη μεγάλη ευελιξία με την υψηλή παραγωγικότητα. Γι' αυτό, εφαρμόζονται κυρίως για τη παραγωγή μεγάλης ποικιλίας προϊόντων σε μικρές παρτίδες.

### **Πληροφοριακά συστήματα.**

Όλες οι λειτουργίες της επιχείρησης που αφορούν τόσο τη παραγωγή όσο και τη διοίκηση προγραμματίζονται, υλοποιούνται και ελέγχονται από ένα πληροφοριακό σύστημα που καλύπτει τους περισσότερους (έως και συνολικά) τομείς δραστηριότητας της επιχείρησης (Φωτήλας, 2012).

## **3.2 Σχεδιασμός προϊόντων – υπηρεσιών στη φαρμακοβιομηχανία**

Τον τελευταίο αιώνα, η επιτυχής ανάπτυξη νέων και καινοτόμων φαρμάκων κι εμβολίων έχει συνεισφέρει στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής κατά 30 περίπου έτη. Σημαντικές όμως παραμένουν οι προκλήσεις που καλείται να αντιμετωπίσει ο χώρος της φαρμακευτικής αγοράς με κύρια σημεία τα ακόλουθα:

1. Στατιστικά στοιχεία στις Η.Π.Α δείχνουν 100.000 θανάτους και 2.000.000 εισαγωγές στα νοσοκομεία ετησίως εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση φαρμάκων, με ετήσιο κόστος 4,5 δισεκατομμύρια δολάρια. (Στην Ελλάδα είναι 2.500 θάνατοι και 110 εκατ. ευρώ το κόστος).
2. Τον προσδιορισμό της κατάλληλης δόσης, καθώς η αποτελεσματικότητα μιας συγκεκριμένης ποσότητας φαρμάκου διαφέρει σημαντικά μεταξύ διαφορετικών ατόμων. Υπολογίζεται ότι περίπου 3.000.000 άνθρωποι ανά έτος στις Η.Π.Α., είναι λήπτες αναποτελεσματικών ή επιβλαβών φαρμάκων.
3. Το χρόνο μετάβασης νέων φαρμάκων από το εργαστήριο στην αγορά, καθώς ένα νέο φάρμακο χρειάζεται περίπου 10 χρόνια από την ανακάλυψή του έως να φτάσει στους ασθενείς.



4. Η μεγάλη πλειοψηφία των φαρμακευτικών ουσιών δρα αποτελεσματικά σε ποσοστό περίπου 30-50% των ασθενών.

Η επιστημονική κοινότητα επιδιώκει να αντιμετωπίσει τις παραπάνω προκλήσεις με τη βοήθεια σύγχρονων τεχνολογιών και εργαλείων που αναπτύσσονται συνεχώς (Shah et al., 2014).

### **3.2.1 Στάδια ανακάλυψης και ανάπτυξης φαρμάκων**

Οι εξέλιξη και ανάπτυξη της τελευταίας δεκαετίας των τομέων της βιολογίας (Proteomics, genomics) της βιοτεχνολογίας (High Throughput Screening, HTPS) της χημείας (Combinatorial Chemistry) και της πληροφορικής (αυτοματοποίηση, μοντελοποίηση) έχουν αλλάξει ριζικά τη διαδικασία έρευνας και ανάπτυξης στο τομέα του φαρμάκου.

#### **Λογικός σχεδιασμός Φαρμάκων**

Η παραδοσιακή διαδικασία ανακάλυψης νέων φαρμακευτικών ουσιών, η οποία βασίζεται στη τακτική «δοκιμή και λάθος», αντικαταστάθηκε από τον ονομαζόμενο 'Λογικό σχεδιασμό φαρμάκων' .

Ο λογικός σχεδιασμός φαρμάκων στηρίζεται στη γνώση της χημείας και της βιοχημείας μιας ασθένειας, στη γνώση των «ενοχοποιούμενων» βιομορίων και στο τρόπο δέσμευσης αυτών ή τμήμα τους, ώστε να δεσμευτούν και να αδρανοποιηθούν από τη φαρμακευτική ουσία, με στόχο τη θεραπεία. Εάν για παράδειγμα, το πρόβλημα οφείλεται στην ανεπιθύμητη ενζυμική δράση μιας πρωτεΐνης, με τη χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών είναι πια σχετικά απλή η εξέταση μορίων- υποψηφίων φαρμάκων προτού ακόμη συντεθούν (μελέτη *in silico*: μελέτη στον υπολογιστή ή μέσω υπολογιστή) ως προς το κατά πόσο «ταιράιζουν»

δομικά στη δραστική περιοχή της πρωτεΐνης, με την οποία θα πρέπει να συνδεθούν ώστε να την απενεργοποιήσουν.

### **Σύγχρονος σχεδιασμός φαρμάκων**

Ο σύγχρονος σχεδιασμός ανακάλυψης φαρμακευτικών ουσιών ξεκινάει με την επιλογή του 'βιολογικού στόχου', που συνήθως είναι μία πρωτεΐνη, που συνδέεται με την ασθένεια. Η τεχνολογία αυτή είναι γνωστή ως σχεδιασμός φαρμάκου με βάση τη δομή (structure-based drug design, SBDD). Ουσιαστικά πρόκειται για το σχεδιασμό ενός μορίου με τη βοήθεια ηλεκτρονικών υπολογιστών. Η τεχνολογία SBDD χρησιμοποιεί τρισδιάστατες (3D) δομές της πρωτεΐνης -στόχου και βελτιστοποιεί τη δομή μικρών (σχετικά) οργανικών μορίων, προκειμένου να συνδεθούν στις κατάλληλες περιοχές και να επιδράσουν στη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης-στόχου με τον επιθυμητό τρόπο. Η γνώση της τρισδιάστατης δομής της πρωτεΐνης-στόχου μειώνει ή καταργεί τον εμπειρικό τρόπο σχεδιασμού του φαρμάκου (Φαρμάκης, 2012).

Με όποια μέθοδο και αν ανακαλυφθεί η ουσία-ένωση από το επιστημονικό δυναμικό, στη συνέχεια ακολουθείται η παρακάτω διαδικασία. Πιο συγκεκριμένα:

### **Ανακάλυψη/Βασική έρευνα**

- ❖ Σύνθεση και εξαγωγή - η διαδικασία εντοπισμού νέων μορίων και η δυνατότητα να παραχθεί μια επιθυμητή αλλαγή σε ένα βιολογικό σύστημα.
- ❖ Βιολογική εξέταση και φαρμακολογικές δοκιμές - μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακολογικής δράσης και του θεραπευτικού δυναμικού των ενώσεων.

### **Προκλινικές δοκιμές**

- ❖ Τοξικολογία και δοκιμές ασφάλειας - δοκιμές για τον προσδιορισμό του πιθανού κινδύνου της ένωση για τον άνθρωπο και το περιβάλλον, περιλαμβάνουν τη χρήση σε ζώα, καλλιέργειες ιστών ή άλλα συστήματα δοκιμής.

- ❖ Φαρμακευτική δοσολογία σκευάσματος και σταθερότητα - η διαδικασία μετατροπής μιας δραστηκής ένωσης σε μια μορφή και τη ισχύ κατάλληλη για ανθρώπινη χρήση.

#### **Ρυθμιστική αναθεώρηση: IND**

- ❖ Αίτηση σε ρυθμιστική αρχή ώστε να χρησιμοποιηθεί η νέα ένωση σε δοκιμές πάνω σε άνθρωπο( Investigational New Drug – IND).

#### **Φάση I των κλινικών δοκιμών**

- ❖ Δοκιμή της νέας ένωσης σε 20-80 υγιείς εθελοντές ανθρώπους ώστε να καθοριστεί η ισχύς, οι φαρμακολογικές επιδράσεις, και τα πρότυπα απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης (ADME).

#### **Φάσης II Κλινικές δοκιμές**

- ❖ Δοκιμές σε 100-300 ασθενείς με στοχευόμενη κατάσταση για να καθορίσουν την αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της νόσου ή της ιατρικής κατάστασης και τους βραχυπρόθεσμη κινδύνους.

#### **Φάση III κλινικές δοκιμές**

- ❖ Δοκιμές σε 1000-15000 ασθενείς για να καθοριστεί το κλινικό όφελος και οι επιπτώσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών. Αποσκοπούν στον να αποδειχθεί ότι υπάρχει εν τέλει ένα ισοζύγιο αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη χρήση του νέου φαρμακευτικού σκευάσματος .

#### **Ανάπτυξη διαδικασίας για την κατασκευή και τον ποιοτικό έλεγχο**

- ❖ Σχεδιαστικές δραστηριότητες μηχανικής και βιομηχανοποίησης για την εδραίωση ικανότητας παραγωγής μεγάλων ποσοτήτων και εξασφάλισης της σταθερότητας, της ομοιομορφίας και της συνολικής ποιότητας.

#### **Μελέτες βιοδιαθεσιμότητας**

- ❖ Χρήση υγιών εθελοντών για να αποδειχθεί ότι η φόρμουλα που χρησιμοποιήθηκε στις δοκιμές είναι ισοδύναμη με το προϊόν που θα διατεθεί στο εμπόριο.

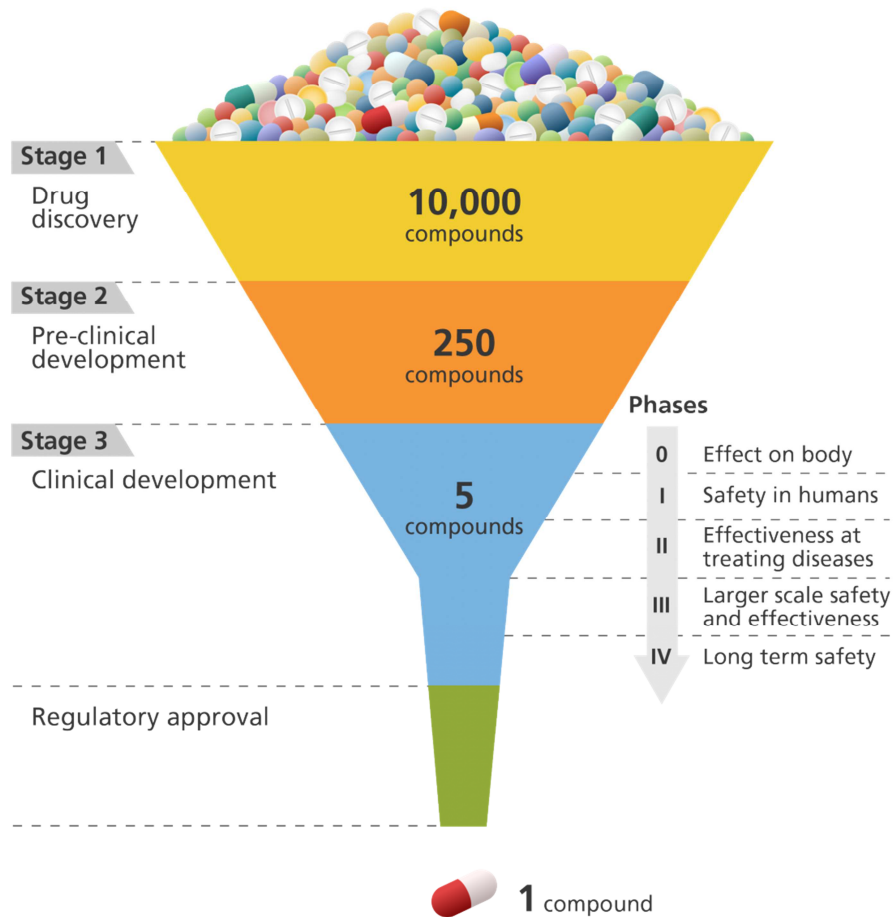
#### **Ρυθμιστική αναθεώρηση: NDA**

- ❖ Αίτηση έγκρισης για εξαγωγή στην αγορά ως νέο φάρμακο. Στις ΗΠΑ υφίσταται η 'αίτηση νέου φαρμάκου' (New Drug Application - , NDA).

#### **Φάση IV**

- ❖ Δημοσίευση μελετών που παραθέτουν στοιχεία για τα οφέλη και τους κινδύνους από τη χρήση του νέου σκευάσματος .Τις περισσότερες των περιπτώσεων τα δεδομένα αυτά πηγάζουν από μελέτες που αφορούν τη χρήση του σκευάσματος στην πραγματική ζωή – (Real Life Registries - evidences).

Εικόνα 1 : Ένα σχεδιάγραμμα που αποτυπώνει τα διαφορετικά στάδια από το σχεδιασμό μέχρι και την τελική έγκριση του φαρμάκου από τις ρυθμιστικές αρχές.



Πηγή : <https://www.google.gr/search?q=drug+design+photos>(Image credit: Genome Research Limited)

### 3.3 Εργαλεία Σχεδιασμού Φαρμάκων - Νέες Τεχνολογίες

Η ανακάλυψη νέων φαρμάκων είναι η πλέον σημαντική αποστολή της φαρμακοβιομηχανίας. Τα τελευταία χρόνια, επιστημονικές ανακαλύψεις, όπως η χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος και οι εξελίξεις στη μοριακή βιολογία και τη βιοτεχνολογία, έχουν ανοίξει νέους ορίζοντες και έχουν δημιουργήσει νέες

μεθόδους και τεχνικές ανακάλυψης φαρμάκων. Ταυτόχρονα, η καλύτερη γνώση της πρόκλησης, ανάπτυξης και επίδρασης των διάφορων νοσημάτων στο γενετικό και μοριακό επίπεδο του ανθρώπου οργανικά, έχει κάνει δυνατή την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών που επηρεάζουν το μηχανισμό λειτουργίας της νόσου και συνδυάζουν την αυξημένη αποτελεσματικότητα και τη μεγαλύτερη ασφάλεια.

Οι εξελίξεις αυτές είναι ιδιαίτερες σημαντικές, λόγω των συνεχώς αυξανόμενων και μεταβαλλόμενων αναγκών υγείας του παγκόσμιου πληθυσμού. Παράγοντες όπως η γήρανση του πληθυσμού, η κακές διατροφικές συνήθειες και οι περιβαλλοντικές αλλαγές στον ανεπτυγμένο κόσμο, αλλά και οι μεταδοτικές νόσοι και οι κακές συνθήκες διαβίωσης στον αναπτυσσόμενο κόσμο, επιβάλλουν τη διαρκή ενίσχυση της έρευνας.

Παράλληλα, αυξάνουν και οι γνώσεις της φαρμακευτικής και ιατρικής κοινότητας σε σχέση με τα οφέλη και τους κινδύνους των φαρμάκων, κάνοντας πιο πολύπλοκη, λεπτομερή και χρονοβόρα τη διαδικασία έρευνας και ανάπτυξης κάθε νέου φαρμάκου. Ένα πλήθος τεχνολογιών-εργαλείων για τα διάφορα στάδια της φαρμακευτικής ανακάλυψης και ανάπτυξης βιο-φαρμακευτικών ή μικρών χημικών μορίων συνθέτουν τις τεχνολογίες αιχμής της φαρμακευτικής ανακάλυψης, ανάπτυξης και χορήγησης.

### **Σημαντικά εργαλεία για τον σχεδιασμό νέων φαρμάκων**

Πρόκειται για τις νέες τεχνικές Ultra-High throughput screening οι οποίες διασφαλίζουν υψηλή πιστότητα, ποιότητα και επαναληψιμότητα των μετρήσεων στη πειραματική έρευνα, η φασματοσκοπία NMR οι οποία επιτρέπει πια και την ανάλυση μη κρυσταλλώσιμων δομών, η ανάπτυξη της qNMR που παρέχει τη δυνατότητα ανάλυσης της ποιότητας των φαρμακευτικών παρασκευασμάτων, οι πρωτεωμικές προσεγγίσεις οι οποίες επιτρέπουν την ανακάλυψη νέων φαρμακευτικών στόχων, η τεχνολογία 'lab-on-a-chip' που προσφέρει αναλύσεις στο «μικροεργαστήριο» και 'point of care' δυνατότητα σε φαρμακογενετικές έρευνες, οι εξελιγμένες τεχνολογίες της βιοπληροφορικής οι οποίες μπορούν να προβλέψουν τη καταλληλότητα μιας νέας φαρμακευτικής ουσίας που έχει απομονωθεί (ώστε να μην χάνεται πολύτιμος χρόνος αν δεν αξίζει να αναπτυχθεί

παραπάνω), η φαρμακο-γενομική που θέτει για πρώτη φορά τη βάση για φάρμακα εξατομικευμένης θεραπείας. (πηγή , wikipedia) .

### **Σημαντικές νέες τεχνολογίες στη φαρμακευτική χορήγηση**

Οι τεχνολογίες χορήγησης φαρμάκων εκμεταλλεύονται μεταξύ άλλων τη πρόοδο που έχει σημειωθεί στη νανοτεχνολογία: (νανολιποσώματα, σύνθετα μικρο- ή νανοσωματίδια σε υδρογέλες, νανοκάψουλες, σύμπλοκα φαρμάκων- κυκλοδεξτρινών κ.ά), με αποτέλεσμα την επιτάχυνση καινοτομικών χαρακτηριστικά όπως η ταχεία διαλυτοποίηση των χαπιών, και η βελτιστοποίηση της γεύσης τους, κάνοντας το φάρμακο προσιτό σε ασθενείς παιδιατρικών, γηριατρικών και νευροεκφυλλιστικών νοσημάτων.

Επιπλέον, οι καινοτομίες ελεγχόμενης αποδέσμευσης επιτρέπουν τη παραγωγή σταθερής συγκέντρωσης και τη χρονικά ελεγχόμενη - βραδεία αποδέσμευση για νεότερα φάρμακα, γεγονός που βοηθά στη καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών.

Η στόχευση φαρμάκων αποκλειστικά σε παθολογικά κύτταρα, βελτιώνει την αποτελεσματικότητα και μειώνει τις παρενέργειες των φαρμάκων. Τα λιποσωμιακά φάρμακα εγκλωβίζουν τις παρεχόμενες ουσίες στο λιπόσωμα με αποτέλεσμα να περιορίζουν τη μεγάλη τοξικότητα τους. Τα ενέσιμα συστήματα χορήγησης στη νέα τους μορφή για υποδόριες ή ενδομυϊκές εφαρμογές επανέρχονται πια σε μέγεθος μινιατούρας (μικροβελόνες), οι οποίες δε παρεμβάλλονται σε νευρικές απολήξεις και συνεπώς δε προκαλούν πόνο, ενώ επίσης αυξάνουν τη συμμόρφωση των ασθενών.

### **Μεταγονιδιωματική και Μοριακή Διαγνωστική Τεχνολογία**

Η εν λόγω τεχνολογία έχει αντίκτυπο σχεδόν σε κάθε τομέα της βιο-ϊατρικής έρευνας και ανάπτυξης: της μοριακής και ιατρικής γενετικής, της κυτταρικής βιολογίας και βιοχημείας, της φυσιολογίας, της επιδημιολογίας, της φαρμακολογίας και της γονιδιακής θεραπείας. Βασίζεται στην ανάγνωση του ανθρώπινου γονιδιώματος και διαμορφώνοντας ένα νέο πεδίο έρευνας σχετικό με τις ανθρώπινες βιολογικές λειτουργίες και ασθένειες. Η εξιχνίαση της λειτουργίας των γονιδίων, ομάδων γονιδίων και πρωτεϊνών και η συντονισμένη δράση τους,

καθορίζει την εκδήλωση πολλών ασθενειών και αποτελεί το βασικό ζητούμενο της σύγχρονης ερευνητικής προσπάθειας.

Οι Μεταγονιδιωματικές και Μοριακές τεχνολογίες απευθύνονται ως επί τω πλείστον στην ερευνητική αγορά. Κάποιες εφαρμογές της μοριακής διαγνωστικής χρησιμοποιούνται ήδη, ιδιαίτέρως επιτυχώς, σε κλινικές διαγνωστικές αναλύσεις, όπως στο γενετικό έλεγχο για τα κληρονομικά νοσήματα, στην ανίχνευση παθογόνων μικροοργανισμών και ιών που προκαλούν λοιμώδεις νόσους και νέες ή επανεμφανιζόμενες επιδημίες. Οι σημαντικές εξελίξεις αιχμής στο ταχύτατα αναπτυσσόμενο χώρο της Μεταγονιδιωματικής & Μοριακής διαγνωστικής που καθορίζουν τις τάσεις της αγοράς είναι οι εξής:

➤ Lab-on-a-chip

Πρόκειται για εξειδικευμένες γενετικές αναλύσεις στο «μικροεργαστήριο». Η εν λόγω τεχνολογία συνδυάζει τα biochips και τη νανοβιοτεχνολογία, στη διαγνωστική βιομηχανία μέσω εξελιγμένων microfluidics. Παρέχοντας ταυτόχρονα, ανάλυση υψηλής απόδοσης, αυξημένη αυτοματοποίηση, ταχύτητα και μειωμένη κατανάλωση αντιδραστηρίων, δίνοντας έτσι λύση στις κλινικές μελέτες που απαιτούν ταυτόχρονα, ανάλυση πολλών βιοχημικών δεικτών σε μεγάλο δείγμα ασθενών, ταχύτερα, απλούστερα και με μικρότερο κόστος. Οι εφαρμογές lab-on-a-chip εισέρχονται πια και στη καθημερινή κλινική πράξη, προσφέροντας τα παραπάνω πλεονεκτήματα και επάγοντας αποκέντρωση των ιατρικών διαγνώσεων και υπηρεσιών στο σημείο ανάγκης του ασθενή (“point of care” principle).

➤ Φαρμακογενετική

Πρόκειται για ένα από τα σημαντικότερα εργαλεία εξέλιξης των φαρμάκων για εξατομικευμένη θεραπεία. Μελετά τους γενετικούς πολυμορφισμούς οι οποίοι διαφοροποιούν την ανταπόκριση των ασθενών σε συγκεκριμένα φάρμακα και επιδιώκει να προβλέψει τυχόν παρενέργειες, έτσι ώστε η θεραπεία να προσαρμόζεται αναλόγως στη διαφορετικότητα των περιπτώσεων των ασθενών. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στη φαρμακογενετική δείχνουν οι φαρμακευτικές εταιρείες καθώς η τεχνολογία προσφέρει και σημαντική ευκαιρία μείωσης του χρόνου και του



κόστους ανάπτυξης νέων φαρμάκων, επειδή χρησιμοποιείται και για την επιλογή όσων φαρμακευτικών στόχων είναι εξ' αρχής γενετικά επιβεβαιωμένοι. (Μανωλόπουλος , 2015)

➤ Πρωτεϊνικοί & καρκινικοί δείκτες

Κρίσιμοι δείκτες. Σε πλήθος ασθενειών όπως ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες ασθένειες, νευροεκφυλιστικές ασθένειες αλλά και σε γενετικές ασθένειες, οι πρωτεΐνες που εμφανίζονται εξαιτίας της ασθένειας διαδραματίζουν ρόλο διαγνωστικό. Σε ασθένειες όπως ο καρκίνος υπάρχουν πρωτεϊνικοί δείκτες που έχουν επίσης ρόλο προγνωστικό και προβλεπτικό ή βοηθούν στη παρακολούθηση της πορείας της νόσου. Η ανεύρεση τέτοιων δεικτών για το σύνολο των ασθενειών σε πρώιμο στάδιο, καθώς και δεικτών που προδίδουν προδιάθεση στην ανάπτυξη της νόσου, είναι ιδιαίτερα σημαντική και αποτελεί μία εκ των σημαντικότερων εξελίξεων αιχμής στο τομέα της Μοριακής διαγνωστικής. Τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται είναι κυρίως η ELISA, η PCR, το pyrosequencing και η συζευγμένη φασματοσκοπία μάζας . (πηγη Nutrilabs.gr)

Επίσης, σημαντικά υποστηρικτικές μεταγονιδιωματικές τεχνολογίες αιχμής αποτελούν:

- Η Μεταβολομική

Πρόκειται για ένα σημαντικό, υποστηρικτικό εργαλείο εξέλιξης των φαρμάκων για εξατομικευμένη θεραπεία διότι μελετά το μεταβολισμό και την ανταπόκριση των φαρμάκων από τον οργανισμό, συναρτήσει των γενετικών πολυμορφισμών, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα καθοδήγησης για σχεδιασμό στοχευμένων, αποτελεσματικότερων φαρμάκων.

- Η Πρωτεομική

Είναι νέες υπερευαίσθητες τεχνικές high throughput οι οποίες, βασίζονται στη συνολική συγκριτική μελέτη πρωτεϊνικών συμπλόκων (systems biology) σε ασθενείς και υγιή άτομα και υποστηρίζει σημαντικά την ανακάλυψη νέων φαρμακευτικών στόχων.

- Η Γονοτυπική ανάλυση με μικροσυστοιχίες

Αφορά τη μέτρηση της έκφρασης χιλιάδων γονιδίων σε ένα και μόνο πείραμα. Η κυρίαρχη ερευνητική πλατφόρμα στη διερεύνηση της λειτουργίας των γονιδίων που ταυτοχρόνως συνεισφέρει και στην ανάπτυξη νέων διαγνωστικών υψηλής ακρίβειας καθώς αλλά και στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων.

- Τα Μικροσφαιρίδια

Η καινοτομική αυτή τεχνολογία ανιχνεύει πρωτεΐνες για τη διάγνωση ασθενειών, και χρησιμοποιείται επιτυχώς και σε εργαστήρια κλινικών μελετών. Επιπλέον χαρακτηριστικό της τεχνολογίας είναι ότι εξοικονομείται πολύτιμος χρόνος μέσο αυτής. (πηγή , Wikipedia – Metagenomics) .

### **Βιοπληροφορική**

Η βιοπληροφορική είναι ο επιστημονικός κλάδος που συνδυάζει στοιχεία Βιολογίας, Πληροφορικής, Μαθηματικών και Στατιστικής και αναδύθηκε από αυτή τη συγκεκριμένη ανάγκη για συστηματική αξιοποίηση του τεράστιου όγκου των βιολογικών δεδομένων η οποία οδηγεί σε ασφαλή συμπεράσματα για τα βιολογικά συστήματα. Στοχεύει στην ανάπτυξη και εφαρμογή υπολογιστικών μεθόδων ως προς την οργάνωση, τη διαχείριση αλλά και την αξιοποίηση της πληροφορίας βιολογικών δεδομένων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα της βιοπληροφορικής, με τεράστιο αντίκτυπο στο τομέα της Υγείας, αποτελεί η αποκρυπτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος .

Η βιοπληροφορική είναι ένας κλάδος συνεχούς ανάπτυξης, που έχει πλέον εδραιωθεί ως αναπόσπαστο κομμάτι στις εξελίξεις των Επιστημών Υγείας και προσελκύει σημαντικές επενδύσεις παγκοσμίως. Σημαντικές τεχνολογικές εξελίξεις και εφαρμογές της συγκεκριμένης τεχνολογία αποτελούν:

- Οι προηγμένες τεχνολογίες ανάλυσης αλληλουχίας, ανάλυσης δομής και μοντελοποίησης του DNA και των πρωτεϊνών το οποία είναι σημαντικότερα εργαλεία στην έρευνα και την ανάπτυξη, για την πρόβλεψη λειτουργικών και δομικών χαρακτηριστικών τόσο του DNA όσο και και πρωτεϊνών.
- Οι καινοτομικές εφαρμογές ανάλυσης μικροσυστοιχιών, καθώς μοντελοποίησης και προσομοίωσης συστημάτων γονιδίων και πρωτεϊνών (Systems Biology) οι οποίες παρέχουν πλέον τη δυνατότητα κατανόησης

των πολύπλοκων βιολογικών μηχανισμών που οδηγούν σε παθολογία, υποστηρίζοντας έτσι σημαντικά τη διαδικασία ανακάλυψης νέων φαρμακευτικών στόχων.

- Οι τελευταίας τεχνολογίας Βάσεις Βιολογικών Δεδομένων οι οποίες επιτρέπουν την εξόρυξη δεδομένων, τη διαχείριση και την αποτελεσματικότερη αξιοποίηση της πληροφορίας από τα βιολογικά δεδομένα, μέσα από εξελιγμένα υπολογιστικά εργαλεία και λογισμικό.
- Η τεχνολογία αιχμής με την μεγαλύτερη επίδραση στη φαρμακευτική βιομηχανία είναι το Computer Aided Drug Design – CADD το οποίο βελτιώνει σημαντικά τη διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων μειώνοντας το χρόνο και το κόστος που απαιτείται, διότι επιτρέπει για πρώτη φορά το σχεδιασμό φαρμάκων που συνδυάζουν επιθυμητά χαρακτηριστικά (όπως δραστηριότητα, κατάλληλες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και μειωμένη τοξικότητα).

Τέλος τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί διάφορα βιοπληροφορικά εργαλεία που βοηθούν στην ανάλυση γονιδιωμάτων (π.χ iQDD, SciRoKo.).

Σε κάθε περίπτωση, η χρήση διαφορετικών εργαλείων ανα περίπτωση μπορεί να δώσει εξαιρετικά αποτελέσματα (Merkel et al 2008).

### **Προηγμένα μικρο/νανο βιο-ιατρικά συστήματα & συσκευές**

Η μικρο/νανο τεχνολογία αφορά τεχνικές συστήματα και συσκευές που βρίσκονται σε επίπεδο μικρο-, νάνο- ή ακόμα και υπο-νάνο κλίμακας. Για την κατανόηση των παραπάνω, αρκεί να αναφερθεί ότι ένα κύτταρο είναι διαστάσεων μερικών εκατοντάδων μικρόμετρων ( $\mu\text{m}$ ), το DNA και οι πρωτεΐνες κάποιων δεκάδων νανόμετρων ( $\text{nm}$ ) ενώ τα επιμέρους συστατικά του DNA και των πρωτεϊνών (βάσεις και αμινοξέα αντίστοιχα) είναι της τάξεως μερικών υπονανόμετρων ( $\text{sub-nm}$ ).

Είναι σαφές λοιπόν, ότι η δημιουργία τέτοιων τεχνητών συστημάτων απαιτεί ειδικές μεθόδους κατασκευής, ενώ το πολύ μικρό μέγεθος τους, το οποίο είναι της ίδιας τάξεως μεγέθους με αυτό των βασικών βιολογικών μονάδων (κύτταρο, DNA, πρωτεΐνη), εισάγει νέους νόμους αλληλεπίδρασης αυτών των συστημάτων με τις

βιολογικές οντότητες. Το παραπάνω παρέχει τη μοναδική δυνατότητα επέμβασης σε επίπεδο ενός μορίου ή κυττάρου με μοναδικές δυνατότητες για την ανάπτυξη στοχευμένης θεραπείας, διάγνωσης κλπ. Ταυτόχρονα εισάγει κι ένα νέο τομέα στις βιο-επιστήμες μέσω της εφαρμογής κλασικών νόμων της φυσικής και της μηχανικής σε επίπεδο μικρο/νανο-κλίμακας.

Οι κυριότερες εφαρμογές των μικρο/νανοτεχνολογιών αιχμής στην υγεία είναι οι παρακάτω:

- Εργαλεία και συστήματα χειρουργικής επιστρωμένα με νανο-υλικά τα οποία προσδίδουν προηγμένες επιθυμητές ιδιότητες(π.χ drug eluting stents) .
- Βιοαισθητήρες (όπως Μικροσυστοιχίες, Αισθητήρες νανοσωληνίσκων (nanotubes), νανοσωματίδια) για διαγνωστικούς σκοπούς (ανίχνευση γλυκόζης, βακτηρίων, ιών, καρκινικών δεικτών κ.α.)
- Νέα εμφυτεύσιμα (βιοδιασπώμενα) εξαρτήματα/νανοσωματίδια (π.χ. βηματοδότες, βοηθήματα ακοής, προσθετικά εμφυτεύματα γονάτου, μικρο-τσιπς για in vivo έκχυση φαρμάκων, κ.α.)
- Μικρο/νανο-τσιπς για μοριακή διάγνωση: (π.χ. Μικροσυστοιχίες DNA και πρωτεϊνών, Μικρο-τσιπς για ανάλυση κυττάρων, Μικρο-συστήματα ολοκληρωμένης ανάλυσης (Lab-on-chip) που περιλαμβάνουν μικροσκοπικές αντλίες, μικροροϊκές διατάξεις, μικροβαλβίδες, αναδευτές, θερμαντές κ.α.  
(Emerich et al , 2003) .

### **Βιο-απεικόνιση (Bio screening)**

Είναι ένα αναντικατάστατο εργαλείο, τόσο στη κλινική διάγνωση και την ανίχνευση ασθενειών, όσο και στη βασική αλλά και τη μεταφραστική βιο-ιατρική έρευνα ενώ αξιοποιείται ευρέως και για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Η Βιο-απεικόνιση σχετίζεται με τεχνολογίες μη επεμβατικής απεικόνισης μοριακών αλληλεπιδράσεων σε ζωντανά κύτταρα, ιστούς, όργανα ή και ολόκληρους οργανισμούς, με υψηλή ακρίβεια και ευαισθησία. Στόχος της είναι η ανάπτυξη της απαραίτητης τεχνολογίας και των μέσων που βοηθούν τους επιστήμονες να συλλέξουν και να

εκμεταλλευτούν σε μέγιστο βαθμό τη βιοιατρική πληροφορία. Ο τομέας της Βιο-απεικόνισης είναι ζωτικής αξίας για τη βελτίωση της ανθρώπινης ζωής.

Η βιοαπεικόνιση είναι ευρύτατα διαδεδομένη για τη μελέτη μορίων, κυττάρων ή ιστών στη βιοιατρική επιστήμη και είναι ένα από τα πλέον σημαντικά εργαλεία των κλινικών γιατρών για την έγκαιρη διάγνωση και τη λεπτομερή παρακολούθηση της εξέλιξης των ασθενειών. Η μαγνητική τομογραφία και η ποζιτρονική τομογραφία, οι υπέρηχοι και η οπτική μικροσκοπία είναι σήμερα σημαντικά εργαλεία για τη πρώιμη ανίχνευση ασθενειών, τη κατανόηση βασικών μοριακών λειτουργιών των ζωντανών οργανισμών, την υποστήριξη της βιοιατρικής έρευνας και την ανάπτυξη φαρμάκων.

Οι κύριες τεχνολογίες, στη κατηγορία αυτή, που γνωρίζουν ραγδαία ανάπτυξη είναι:

- ❖ Οπτική μικροσκοπία ορατού φωτός
- ❖ Μικροσκοπία φθορισμού
- ❖ Ηλεκτρονική μικροσκοπία
- ❖ Απεικόνιση πειραματόζων με εγγύς υπέρυθρο φως ή βιοφωταύγεια
- ❖ Μαγνητική/υπολογιστική και ποζιτρονική τομογραφία
- ❖ Οπτική τομογραφία συνοχής
- ❖ Απεικόνιση με υπερήχους

(Πηγή [biomed.ntua.gr](http://biomed.ntua.gr))

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup> : Παράδειγμα : Επιτάχυνση των διαδικασιών σχεδιασμού και παραγωγής καινοτόμου φαρμάκου Χ με τη βοήθεια της εργαλειοθήκης του TRIZ .

### 4.1 Κύκλος ζωής φαρμακευτικού σκευάσματος Χ – Θεωρητική προσέγγιση

Ο κύκλος ζωής αποτελεί μία από τις σημαντικότερες παραμέτρους στον σχεδιασμό ενός φαρμακευτικού σκευάσματος σήμερα . Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι πλέον τα νεότερα σκευάσματα που βγαίνουν στην αγορά είναι καινοτόμα προϊόντα , αποτέλεσμα μακροχρόνιας έρευνας που έρχονται για να συμβάλουν στην αντιμετώπιση σπάνιων ασθενειών ή για να αντικαταστήσουν και να απλοποιήσουν υπάρχουσες προϋπάρχουσες θεραπείες όπου χρησιμοποιούνται παλαιότερα σκευάσματα ή και συνδυασμός αυτών .

Είναι λογικό μια επίπονη και μακροχρόνια έρευνα πάνω σε μικρομοριακές δομές και με τη χρήση νέων καινοτόμων τεχνολογιών και εξειδικευμένου επιστημονικού προσωπικού να έχει την ανάλογη επίπτωση στο κόστος παραγωγής του νέου – καινοτόμου φαρμακευτικού προϊόντος . Ο σωστός σχεδιασμός λοιπόν με τη χρήση κατάλληλων εργαλείων είναι απαραίτητος σε κάθε στάδιο του κύκλου ζωής ενός καινοτόμου φαρμακευτικού προϊόντος (Singh Manral et al., 2012).

Στις μέρες μας, η διάρκεια από την ημέρα έναρξης της έρευνας μέχρι και την κυκλοφορία ενός νέου – καινοτόμου φαρμάκου μπορεί να διαρκέσει από πέντε έως και είκοσι χρόνια. Υπάρχουν δύο βασικοί λόγοι για τους οποίους οι φαρμακοβιομηχανίες θέλουν σε κάθε περίπτωση να μειώσουν το χρόνο από την έναρξη της έρευνας μέχρι την ημέρα που το φάρμακο θα είναι στα ράφια των φαρμακείων και στα νοσοκομεία:

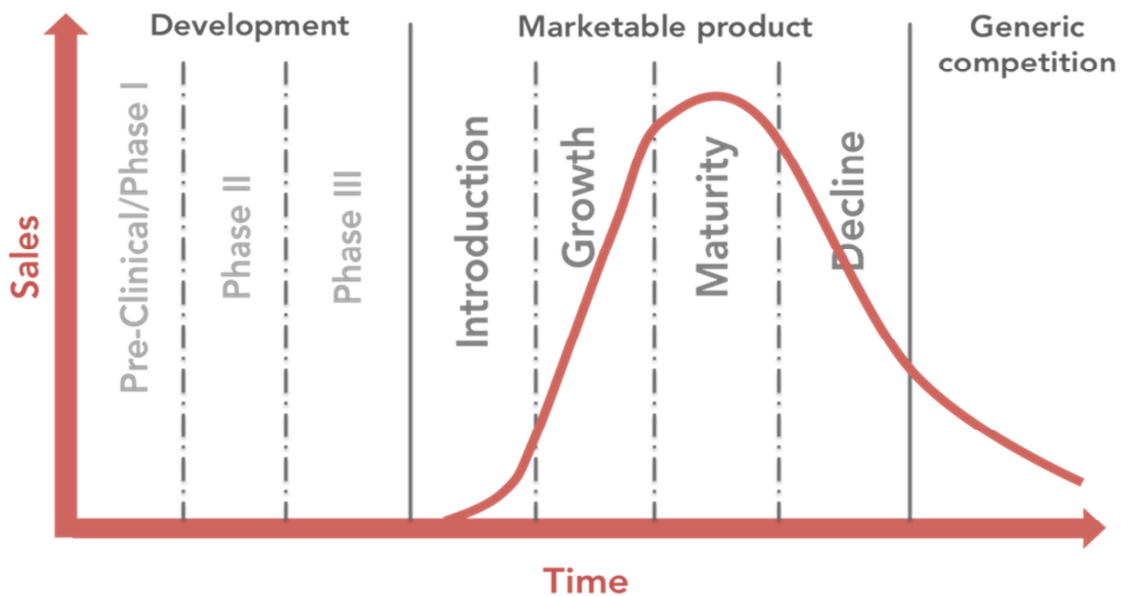
1)Επιχειρηματικοί λόγοι : Όσο πιο σύντομη είναι η φάση έρευνας και ανάπτυξης ενός νέου – καινοτόμου σκευάσματος κατά τον κύκλο ζωής του τόσο πιο γρήγορη θα είναι και η είσοδός του στην αγορά .Αυτό συνεπάγεται λιγότερο κόστος για την εταιρία και γρηγορότερη έναρξη της κερδοφορίας για περισσότερα χρόνια ,και όσο θα διαρκέσει η ‘πατέντα’ (on patent) που το προστατεύει βάση της νομοθεσίας αλλά και αργότερα όταν θα κυκλοφορήσουν τα αντίγραφα .

2)Ανθρωπιστικοί λόγοι : Όσο πιο σύντομα το νέο-καινοτόμο φάρμακο λανσαριστεί στην αγορά , τόσο γρηγορότερα θα χρησιμοποιηθεί από τους ασθενείς που το έχουν άμεση ανάγκη .(Ellen Domb , 2004).

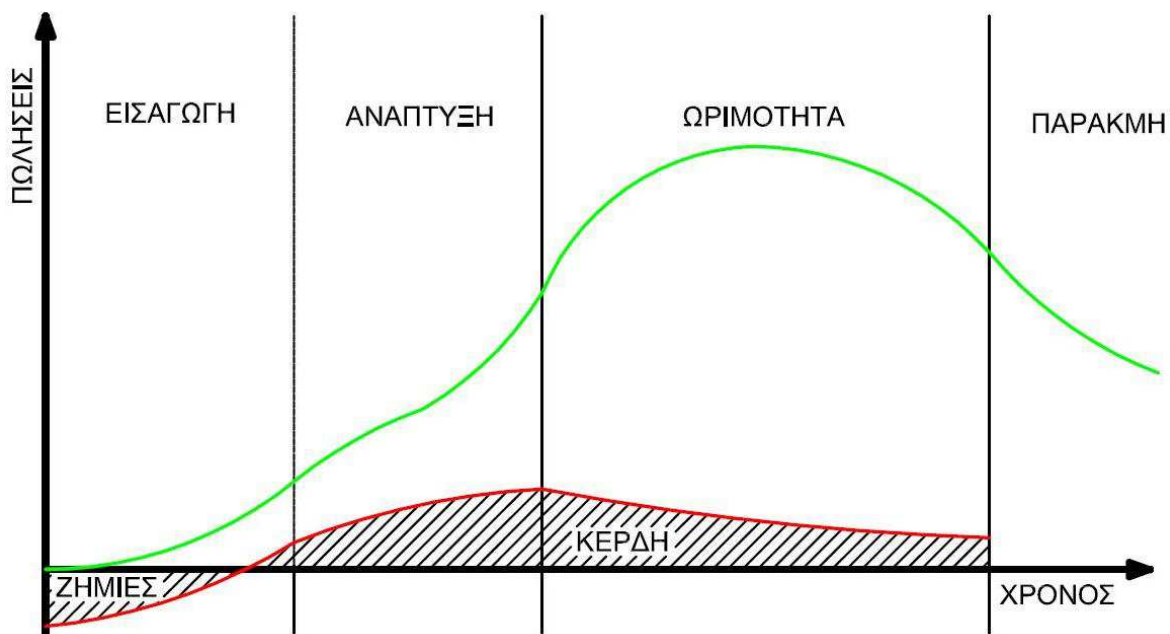
Η χρήση της μεθοδολογίας επίλυσης προβλημάτων TRIZ για την επιτάχυνση εκείνων των διαδικασιών που θα οδηγήσουν στη μείωση του απαιτούμενου χρόνου

από το σχεδιασμό και την ανάπτυξη του προϊόντος μέχρι την κυκλοφορία και διάθεσή του, θα βοηθήσει σε κάθε περίπτωση τη φαρμακευτική εταιρία να επιτύχει με ακρίβεια τους δυο παραπάνω στόχους. Η καθολικότητα και η ικανότητα των διαφόρων τεχνικών του TRIZ, βοηθά στο να βρίσκουν οι ειδικοί τις λύσεις για την επίλυση βασικών προβλημάτων στα διαφορετικά στάδια του κύκλου ζωής ενός προϊόντος, τόσο σε επίπεδο έρευνας και παραγωγής όσο και σε επίπεδο υπηρεσιών, που αφορούν κυρίως το κομμάτι των πωλήσεων με στόχο πάντα τη γρήγορη ενσωμάτωση του προϊόντος στην αγορά και την επιμήκυνση της φάσης ανάπτυξής του, κάτι που συνεπάγεται μεγιστοποίηση της κερδοφορίας (Jun Zhang, 2003).

## Pharmaceutical Product Lifecycle



Εικόνα 2: Ένα τυπικό σχεδιάγραμμα του κύκλου ζωής ενός φαρμακευτικού προϊόντος. (Source: Life Cycle of Pharmaceutical Product – images)



Εικόνα 3 : Ένα δεύτερο σχεδιάγραμμα που αποτυπώνει τον κύκλο ζωής ενός νέου καινοτόμου φαρμακευτικού σκευάσματος , σε συνάρτηση με το κόστος μέχρι την είσοδό του στην αγορά και τη μετέπειτα κερδοφορία του στις διάφορες χρονικές φάσεις .( Source: Life Cycle of Pharmaceutical Product – images)

#### 4.2 Θεωρητική παρουσίαση TRIZ (Θεωρία της Εφευρετικής Επίλυσης Προβλημάτων)

Το TRIZ ένα εργαλείο επίλυσης προβλημάτων με βάση τη λογική και τα δεδομένα και όχι την διαίσθηση. Επιταχύνει την ικανότητα μιας ομάδας έργου να επιλύει αυτά τα προβλήματα δημιουργικά. Τα βασικά χαρακτηριστικά του TRIZ είναι η επαναληψιμότητα, η προβλεψιμότητα και η αξιοπιστία της μεθοδολογίας, λόγω της δομής του και της αλγοριθμικής προσέγγισης του. Η μεθοδολογία TRIZ αναπτύχθηκε από τον Ρώσο εφευρέτη και συγγραφέα Genrich Altshuller (1926 – 1998) και τους συνεργάτες του στην πρώην ΕΣΣΔ στο διάστημα 1946 μέχρι 1985. Το TRIZ αποτελεί σήμερα ένα διεθνώς αναγνωρισμένο επιστημονικό πεδίο πάνω στη δημιουργικότητα , το οποίο βασίζεται στην μελέτη πρότυπων προβλημάτων και των λύσεών τους και όχι στην αυθόρμητη (διαισθητική) εφευρετικότητα ατόμων και ομάδων. Για την τελική αποσαφήνιση του βασικού προτύπου, το οποίο βέβαια συνεχίζει να εξελίσσεται από διάφορους οργανισμούς και επιστήμονες, έχουν



μελετηθεί πάνω από 3 εκατομμύρια διπλώματα ευρεσιτεχνίας, τα οποία οδήγησαν τελικά στην κατηγοριοποίηση των διαφόρων προβλημάτων, των εμποδίων που παρουσιάζονται για την επίλυσή τους και των τελικών λύσεών τους.

Η μεθοδολογία TRIZ έχει εξαπλωθεί στις μέρες μας όπως είναι λογικό και στον κόσμο της διοίκησης των επιχειρήσεων παγκοσμίως, όπου βρίσκει εφαρμογή στις διαδικασίες του Six Sigma, στα Συστήματα Διαχείρισης Έργων και Διαχείρισης Κινδύνων καθώς και σε ότι αφορά τη σχεδίαση και την παραγωγή νέων – καινοτόμων προϊόντων και υπηρεσιών (Zlotin et al., 2001).

Η ομάδα του Altshuller ξεκίνησε την έρευνά της με την πεποίθηση πως υπάρχουν πεπερασμένες κατηγορίες λύσεων σε πεπερασμένα είδη προβλημάτων και πως η εφευρετικότητα μπορεί να μοντελοποιηθεί μέσα από την δημιουργία ενός αλγορίθμου και μιας σειράς εργαλείων, τα οποία θα εκμεταλλεύονταν μια σειρά αναγνωρισμένων και κωδικοποιημένων αρχών, οι οποίες θα καθιστούσαν τη διαδικασία της καινοτομίας και της εφευρετικότητας προβλέψιμη και χειραγωγήσιμη . Η σύντομη εκδοχή της βασικής αρχής πίσω από το TRIZ είναι πως

*«Κάποιος κάπου έχει ήδη λύσει το πρόβλημα που μας απασχολεί ή ένα πολύ παρόμοιο με αυτό. Η εφευρετικότητα πλέον έγκειται στην αναγνώριση της λύσης αυτής και την εφαρμογή της στο δικό μας συγκεκριμένο πρόβλημα.»* (Terninko, Zusman, Zlotin, 1998).

Όλες αυτές τις δεκαετίες ανάπτυξης του TRIZ, καταγράφηκαν τρεις βασικές διαπιστώσεις, οι οποίες βασίστηκαν στην παραπάνω υπόθεση:

1)Πρόβλήματα και αντίστοιχες λύσεις επαναλαμβάνονται συνεχώς στην τεχνολογία και την επιστήμη, οπότε η αναγνώριση των αντιφάσεων που ανιχνεύονται σε κάθε πρόβλημα οδηγεί στην πρόβλεψη της λύσης του.

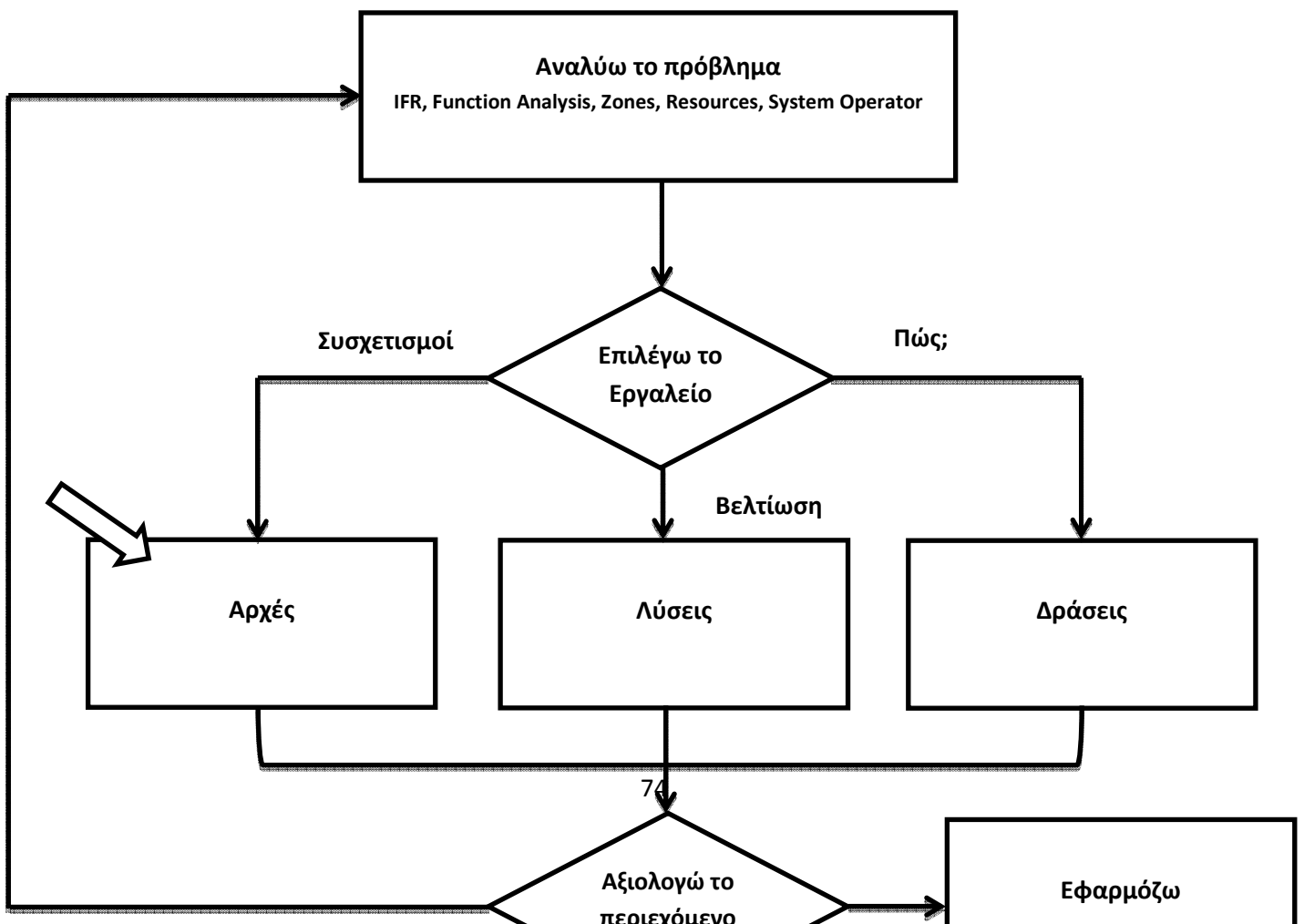
2)Τα διάφορα μοτίβα της τεχνολογικής εξέλιξης επαναλαμβάνονται στους διάφορους τεχνικούς και επιστημονικούς τομείς.

3)Οι καινοτομίες χρησιμοποιούν ευρήματα και επιδράσεις προερχόμενα από διάφορα πεδία, εκτός αυτών που αναπτύχθηκαν πρωτίστως.

Σήμερα έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιούνται ευρέως από την επιστήμη και τις τεχνολογίες μια πλειάδα εργαλείων για το TRIZ τα βασικότερα εκ των οποίων είναι:

- \* Το Ιδανικό Τελικό Αποτέλεσμα
- \* Η Ανίχνευση των Περιοχών Αντίφασης
- \* Οι 40 Αρχές Καινοτομίας
- \* Οι Κανόνες Διαχωρισμού
- \* Ο Πίνακας Αντιθέσεων
- \* Οι Νόμοι της Τεχνικής Εξέλιξης και της Τεχνολογικής Πρόβλεψης
- \* Οι 76 Πρότυπες Λύσεις

Η εργαλειοθήκη της μεθοδολογίας είναι τεράστια και διαρκώς εξελισσόμενη, οπότε ο κάθε ενδιαφερόμενος μπορεί να ανατρέξει στο πλήθος πηγών και συγγραμμάτων που θα τον οδηγήσουν βάση της μεθόδου, στην εξεύρεση πιθανών λύσεων στο πρόβλημά του (Salamatov & Souchkov, 1999).



Εικόνα 4 – Διάγραμμα για τη χρήση ορισμένων εργαλείων του TRIZ και τον τρόπο που χρησιμοποιούνται στην επίλυση προβλημάτων .

#### **4.2.1. Εφαρμογή των 40 Αρχών Καινοτομίας του TRIZ στο παράδειγμά μας**

Στο παράδειγμα μας και αφού εντοπίσουμε τα προβλήματα που ανακύπτουν κατά τη φάση σχεδιασμού , παραγωγής και προώθησης του σκευάσματος X , μέσω ανάλυσης που θα κάνουμε χρησιμοποιώντας κατάλληλο QFD όπως θα δούμε στο επόμενο κεφάλαιο, θα προσπαθήσουμε χρησιμοποιώντας τις **40** Αρχές Καινοτομίας του TRIZ ως εργαλείο να βρούμε εφαρμόσιμες λύσεις που θα επιταχύνουν τις διαδικασίες στα διάφορα στάδια που μας απασχολούν. Στόχος μας είναι να μειώσουμε το χρόνο που απαιτείται για να βγει το σκεύασμα μας στην αγορά, μειώνοντας ταυτόχρονα τα κόστη στη φάση RND και στη φάση παραγωγής αλλά και να επιταχύνουμε την ανάπτυξη του σκευάσματος X στην φαρμακευτική αγορά μέσω επίλυσης προβλημάτων που αφορούν την σωστή προώθηση του και την τοποθέτηση του στη συνείδηση των ειδικών - ιατρών που θα το χρησιμοποιήσουν.

#### **4.2.2. Οι 40 Αρχές του TRIZ**

Αρχή 1η - Κατάτμηση (Segmentation)

Επεξήγηση :

\*Χωρίστε ένα αντικείμενο σε ανεξάρτητα μέρη.

\*Αντικαταστήστε τυχόν κεντρικούς υπολογιστές με προσωπικούς υπολογιστές, όπως π.χ. στην περίπτωση του cloud computing, έναντι ενός πολύ ακριβού supercomputer.

\*Αντικαταστήστε ένα μεγάλο φορτηγό με ένα φορτηγό με ρυμουλκούμενο.

\*Χρησιμοποιήστε μια αναλυτική δομή εργασιών για ένα μεγάλο έργο.

\*Σχεδιάστε μοντέλα αυτοκινήτων που να χρησιμοποιούν τα ίδια εξαρτήματα, όπως πλαίσια και κινητήρες (π.χ. σειρά κινητήρων TSi στα μοντέλα του VAG).

## Αρχή 2η - Αφαίρεση (Taking out)

### Επεξήγηση :

\*Εντοπίστε ένα θορυβώδες μηχάνημα, π.χ. συμπιεστή a/c, και απομονώστε το.

\*Χρησιμοποιήστε οπτικές ίνες για να διαχωρίσετε την θερμή πηγή φωτός από τη θέση στην οποία χρειάζεστε φως.

\*Δημιουργήστε έναν συναγερμό με τον ήχο ενός σκύλου, χωρίς τον σκύλο.

## Αρχή 3η - Τοπική ποιότητα (Local quality)

### Επεξήγηση :

\*Αλλάξτε τη δομή ενός αντικειμένου από ενιαία σε μη ομοιόμορφη, ώστε να είναι πιο συμβατό με το περιβάλλον.

\*Χρησιμοποιήστε διαβαθμίσεις θερμοκρασίας, πυκνότητας ή πίεσης αντί για σταθερές τιμές.

\* Διαχωρίστε δοχεία φαγητών σε τμήματα για ζεστά και κρύα φαγητά.

\*Δημιουργήστε εξαρτήματα με πολλαπλές χρήσεις, όπως ένα μολύβι με γομολάστιχα ή ένα σφυρί με εξωλκέα καρφιών.

## Αρχή 4η – Ασυμμετρία (Asymmetry)

### Επεξήγηση :

\*Αλλάξτε το σχήμα ενός αντικειμένου από συμμετρικό σε ασύμμετρο.

\*Χρησιμοποιήστε ασυμμετρικά δοχεία μίξης, για καλύτερη μίξη.

\*Σχεδιάστε / τοποθετήστε ένα επίπεδο σημείο σε έναν κυλινδρικό άξονα για να συνδέσετε ένα εξάρτημα ευκολότερα και πιο γερά.

\*Χρησιμοποιήστε στεγανοποιητικά δακτυλίδια εναλλακτικού σχήματος, για καλύτερη μόνωση

\*Χρησιμοποιήστε αστιγματικά οπτικά στελέχη για να συγχωνεύσετε χρώματα.

## Αρχή 5η – Συγχώνευση (Merging)

### Επεξήγηση :

\*Φέρτε πιο κοντά πανομοιότυπα ή παρόμοια αντικείμενα που εκτελούν παράλληλες δράσεις.

- \*Συνδέστε πολλούς προσωπικούς υπολογιστές σε ένα δίκτυο
- \*Συνδυάστε χιλιάδες μικροεπεξεργαστές σε έναν παράλληλο επεξεργαστή υπολογιστή που σχεδιάζετε.
- \*Χρησιμοποιήστε ιατρικά διαγνωστικά εργαλεία που αναλύουν πολλαπλές παραμέτρους/δείκτες του αίματος ταυτόχρονα.

#### Αρχή 6η – Καθολικότητα (Universality)

Επεξήγηση :

- \*Χρησιμοποιήστε ένα εξάρτημα για πολλαπλές λειτουργίες.
- \*Σχεδιάστε ένα κάθισμα ασφαλείας αυτοκινήτου για παιδιά που μετατρέπεται σε καροτσάκι.
- \*Ο επικεφαλής μιας ομάδας λειτουργεί σαν καταμετρητής και σαν χρονομέτρης.

#### Αρχή 7η - “Μπαμπούσκα” (“Nested Doll”)

Επεξήγηση :

- \*Τοποθετήστε το ένα αντικείμενο μέσα στο άλλο, όπως οι Ρωσικές κούκλες «Μπαμπούσκα» ή τα μετρητικά κουταλάκια.
- \*Τοποθετήστε διάφορες ηλεκτρονικές συσκευές σε μία (αποτελεί τη βασική αρχή των σημερινών smartphones)
- \*Δημιουργήστε κοιλοότητες/οπές μέσα από τις οποίες περνάνε εξαρτήματα του ίδιου αντικειμένου, όπως οι επεκτεινόμενες κεραίες ραδιοφώνων, ορισμένα ρόπαλα αστυνομικών (γκλομπς) κλπ.
- \*Στοιβάξτε κουτιά αποθήκευσης κάτω από ένα έπιπλο άλλης χρήσης, όπως ένα τραπέζι ή ένα κρεβάτι.

#### Αρχή 8η - Αντίβαρο (Anti-weight)

Επεξήγηση :

- \*Αντισταθμίστε το βάρος ενός αντικειμένου συγχωνεύοντάς το με αντικείμενα που παρέχουν δυνάμεις ανύψωσης
- \*Χρησιμοποιήστε αφρώδες υλικό σε μια δέσμη κορμών για να επιπλέουν καλύτερα.

- \*Χρησιμοποιήστε ένα μπαλόνι ηλίου για να στηρίξετε διαφημιστικές πινακίδες.
- \*Αντισταθμίστε το βάρος ενός αντικειμένου χρησιμοποιώντας δυνάμεις ανύψωσης (αεροδυναμικές, υδροδυναμικές, άνωση κλπ.)
- \*Σχεδιάστε ασύμμετρα πάνω και κάτω (ταιριάζει και με την 4η Αρχή) φτερά αεροσκαφών, ώστε η εναλλαγή της πίεσης να δημιουργεί άνωση

#### Αρχή 9η - Προκαταρκτική αντι-δράση (Preliminary anti-action)

##### Επεξήγηση :

- \*Αντισταθμίστε τις βλαβερές συνέπειες μιας απαραίτητης ενέργειας με μια αντίθετη ταυτόχρονη ενέργεια.
- \*Χρησιμοποιήστε ρυθμιστικά διαλύματα για την πρόληψη βλαβών από ακραίες τιμές pH.
- \*Δημιουργείστε τάσεις (φορτία προέντασης) σε κινούμενα μέρη για την αντιστάθμιση ταλαντώσεων ή προκυπτουσών ανεπιθύμητων δυνάμεων (π.χ. οι τεντωτήρες στον ιμάντα χρονισμού ενός κινητήρα αυτοκινήτου).
- \*Δημιουργείστε τάσεις (φορτία προέντασης) στον οπλισμού πριν από την έκχυση του σκυροδέματος.

#### Αρχή 10η - Προκαταρκτική δράση (Preliminary action)

##### Επεξήγηση :

- \*Εκτελέστε, πριν καταστεί αναγκαία, μια ενέργεια.
- \*Αποστειρώστε όλα τα μέσα που απαιτούνται για μια χειρουργική επέμβαση.
- \*Προπαραγγείλτε στοκ προϊόντων βάσει προβλέψεων.

#### Αρχή 11η - Προκαταρκτική απόσβεση κραδασμών (Beforehand cushioning)

##### Επεξήγηση :

- \*Προετοιμάστε μέσα έκτακτης ανάγκης για να αντισταθμίσετε την σχετικά χαμηλή αξιοπιστία ενός αντικειμένου.
- \*Προμηθεύστε ένα αλεξίπτωτο ασφαλείας σε στρατιώτες-αλεξιπτωτιστές.
- \*Σχεδιάστε ένα αναπληρωματικό ηλεκτρονικό σύστημα για τα όργανα ενός αεροσκάφους

### Αρχή 12η - Ισοδυναμικότητα (Equipotentiality)

Επεξήγηση :

- \*Περιορίστε τις μετακινήσεις, ειδικά σε ένα πεδίο δυνάμεων (ακόμα και το βαρυτικό)
- \*Χρησιμοποιήστε ειδικές θύρες σε ένα κανάλι μεταξύ 2 σωμάτων του νερού (όπως π.χ. στη Διώρυγα του Παναμά).
- \*Σχεδιάστε ένα σύστημα συγκράτησης των εργαλείων σε μια γραμμή παραγωγής.

### Αρχή 13η - «Ο αντίθετος δρόμος» (“The other way round”)

Επεξήγηση :

- \*Αντιστρέψτε τις δράσεις που πραγματοποιείτε για να επιτύχετε έναν σκοπό.
- \*Περιστρέψτε το αντικείμενο που θέλετε να βιδώσετε αντί για το εργαλείο.
- \*Αναποδογυρίστε μια διάταξη για να εφαρμόσετε, προσαρμόσετε στερεωτικά μέσα (π.χ. βίδες).
- \*Χρησιμοποιήστε κινούμενους διαδρόμους, αντί για κινούμενα αντικείμενα (π.χ. ζώνες μεταφοράς σε γραμμές παραγωγής, κυλιόμενες σκάλες κλπ.)

### Αρχή 14η - Σφαιρικότητα-Καμπυλότητα (Spheroidality-Curvature)

Επεξήγηση :

- \*Χρησιμοποιήστε σφαιρικά εξαρτήματα αντί για παραλληλεπίπεδα και καμπύλες επιφάνειες, αντί για ίσιες.
- \*Σχεδιάστε καμάρες και θόλους για καλύτερη αντοχή των κτιρίων
- \*Χρησιμοποιήστε σπειροειδή γρανάζια για συνεχή αντίσταση κατά την άρση βαρών.
- \*Χρησιμοποιήστε φυγόκεντρες δυνάμεις και μεταβολή από γραμμική σε περιστροφική κίνηση και αντίστροφα.
- \*Στεγνώστε τα ρούχα περιστρέφοντάς τα στον κάδο του πλυντηρίου.

### Αρχή 15η – Δυναμική (Dynamics)

Επεξήγηση :

\*Σχεδιάστε τα χαρακτηριστικά ενός αντικειμένου έτσι ώστε να λειτουργεί ιδανικά υπό συγκεκριμένα δυναμικά φορτία (π.χ. αεροτομές αυτοκινήτων σχεδιασμένες για καλύτερη απόδοση σε συγκεκριμένα φάσματα ταχυτήτων).

\*Σχεδιάστε ένα αντικείμενο έτσι ώστε να μπορεί να μεταβάλλει τα χαρακτηριστικά του, ανάλογα με τις συνθήκες (π.χ. θέση οδήγησης και θέση τιμονιού σε ένα αυτοκίνητο).

\*Αφαιρέστε την ακαμψία από ένα εργαλείο ή μια διαδικασία (π.χ. διάφορες «ντίζες», στηθοσκόπια κλπ.).

#### Αρχή 16η - Μερική ή υπερβολική ενέργεια (Partial or excessive actions)

Επεξήγηση :

\*Χρησιμοποιήστε λίγο λιγότερο ή λίγο περισσότερο μια μέθοδο, ένα εργαλείο ή ένα υλικό για να επιτύχετε έναν σκοπό σε σχέση με το ενδεδειγμένο.

\*Χρησιμοποιήστε stencils για να ζωγραφίσετε σε έναν τοίχο.

\*Αδειάστε λίγο αέρα από τα λάστιχά σας για να έχετε πιο άνετη διαδρομή σε έναν κακοτράχαλο δρόμο.

#### Αρχή 17η - Επιπλέον διάσταση

Επεξήγηση :

\*Χρησιμοποιήστε εργαλεία κοπής με 5 άξονες κίνησης για επανατοποθέτηση μέσα στο χώρο

\*Τακτοποιήστε αντικείμενα σε πολλαπλά επίπεδα.

\*Σχεδιάστε ολοκληρωμένα κυκλώματα και στις δυο πλευρές ενός τυπωμένου κυκλώματος.

\*Αναπροσαρμόστε την θέση ενός αντικειμένου για μέγιστη χρηστικότητα ή ασφάλεια (π.χ. τοποθέτηση υπό γωνία ενός δοχείου πίεσης, ώστε η βαλβίδα ασφαλείας να δουλεύει «πρόωρα» ).

#### Αρχή 18η - Μηχανικές δονήσεις (Mechanical vibration)

Επεξήγηση :



\*Σχεδιάστε ένα αντικείμενο έτσι ώστε να ταλαντώνεται ή να δονείται (π.χ. ένα ηλεκτρικό μαχαίρι)

\*Αυξήστε την συχνότητα, ακόμη και μέχρι την περιοχή των υπερήχων, για κατεργασίες επικαλύψεων.

\*Χρησιμοποιήστε τη συχνότητα συντονισμού ενός αντικειμένου για να το καταστρέψετε, όπως τις πέτρες στη χοληδόχο κύστη και στα νεφρά.

Αρχή 19η - Περιοδική δράση (Periodic action)

Επεξήγηση :

\*Χρησιμοποιήστε περιοδικές ή παλμικές ενέργειες, αντί για συνεχόμενες.

\*Αλλάξτε την συχνότητα μιας ήδη περιοδικής ενέργειας.

\*Εναλλάξτε διαφορετικές περιοδικές ενέργειες μέσω παύσεων.

Αρχή 20η - Συνέχεια ωφέλιμης δράσης (Continuity of useful action)

Επεξήγηση :

\*Συνεχίστε μια εργασία αδιάκοπα θέτοντας όλα τα μέρη του εξοπλισμού σε πλήρη φόρτο όλη την ώρα

\*Χρησιμοποιήστε αποθήκες κινητικής ενέργειας (σφονδύλους), ώστε να υποβοηθάτε την κίνηση υπό αυξημένο φορτίο (π.χ. ένα αυτοκίνητο στην ανηφόρα).

\*Εκτέλεση των λειτουργιών που προκαλούν συμφόρηση σε ένα εργοστάσιο συνεχώς, ώστε να επιτευχθεί ο βέλτιστος ρυθμός (θεωρία περιορισμών ή βαθμονόμησης, «takt», των λειτουργιών).

\*Εξάλειψη αδράνειας ή διακοπτόμενων ενεργειών.

Αρχή 21η - Παράκαμψη (Skipping)

Επεξήγηση :

\*Διεξάγετε διαδικασίες ή ορισμένα στάδια αυτών σε υψηλές ταχύτητες, έτσι ώστε να αποφύγετε ανεπιθύμητες παρενέργειες.

\*Χρησιμοποιήστε οδοντιατρικά τρυπάνια υψηλής ταχύτητας για να αποφευχθεί η θέρμανση του ιστού.

\*Κόψτε πλαστικό ταχύτερα από ό,τι η θερμότητα μπορεί να διαδοθεί στο υλικό, για να αποφύγετε την παραμόρφωση του σχήματός του.

Αρχή 22. «Μετατρέψτε τα λεμόνια σε λεμονάδα» (“Turn Lemons into Lemonade”)

Επεξήγηση :

\*Χρησιμοποιήστε βλαπτικούς παράγοντες για να επιτευχθεί ένα θετικό αποτέλεσμα.

\*Χρησιμοποιήστε την απορριπτόμενη θερμότητα από την παραγωγή ηλεκτρικής ενέργειας για να θερμάνετε κοντινούς οικισμούς.

\*Ανακυκλώστε ή κάψτε για ενέργεια τα απορρίμματα.

\*Αυξήστε έναν επιβλαβή παράγοντα σε βαθμό που να μην είναι πια επιβλαβής.

\*Προκαλέστε μια έκρηξη σε μια φωτιά, ώστε να καταναλωθεί το οξυγόνο.

Αρχή 23η - Ανατροφοδότηση πληροφορίας (Feedback)

Επεξήγηση :

\*Εισάγετε την ανάδραση στις διαδικασίες σας για να τις βελτιώσετε, αυτόματα ή χειροκίνητα.

\*Χρησιμοποιήστε γυροσκόπια και πυξίδες για αυτόματους πιλότους

\*Διεξάγετε Στατιστικό Έλεγχο Διεργασιών (SPC) για να αποφασίσετε πότε να τροποποιήσετε μια διαδικασία.

\*Βελτιώστε τα χαρακτηριστικά της ανάδρασης (απόκριση κλπ.).

Αρχή 24η - «Μεσάζων» (“Intermediary”)

Επεξήγηση :

\*Χρησιμοποιήστε έναν ενδιάμεσο φορέα αντικειμένων ή έναν «μεσάζοντα» σε μια διαδικασία.

\*Χρησιμοποιήστε έναν δίσκο για να μεταφέρετε καυτά πιάτα ή πολλά και μικρά εξαρτήματα.

\* Ζεστάνετε μια τροφή τοποθετώντας το δοχείο της μέσα σε ζεστό νερό.

Αρχή 25η - Αυτοεξυπηρέτηση (Self-service)

Επεξήγηση :

\*Σχεδιάστε ένα αντικείμενο έτσι ώστε η χρήση του να ανατροφοδοτείται ή να επιτελεί και μια δευτερεύουσα λειτουργία.

\*Συνδέστε το σύστημα πέδησης ενός αυτοκινήτου με την διαδικασία φόρτισης των μπαταριών

\*Εκμεταλλευτείτε πόρους, ενέργεια ή ουσίες που διαφεύγουν/σπαταλούνται από μια διαδικασία.

\*Χρησιμοποιήστε τα βιολογικά σας απορρίμματα για να δημιουργήσετε κομπόστ για τον λαχανόκηπό σας.

Αρχή 26η - Αντιγραφή (Copying)

Επεξήγηση :

\*Προτιμήστε αντί ενός μη διαθέσιμου, ακριβού ή εύθραυστου αντικειμένου (ή διαδικασίας), ένα απλούστερο και πιο ανέξοδο αντίγραφο.

\*Παρακολουθήστε online μαθήματα, αντί να κάνετε σεμινάρια για μια επαγγελματική δεξιότητα.

\*Προτιμήστε ένα ηλεκτρονικό αντίγραφο ενός εγγράφου από μια πολυέξοδη εκτύπωσή του.

\*Αντικαταστήστε τα οφέλη μιας διαδικασίας με μια άλλη η οποία να έχει λιγότερες επιπλοκές, π.χ. υπέρηχοι αντί για επεμβατικές ιατρικές εξετάσεις.

Αρχή 27η - Φτηνά προϊόντα μικρής διάρκειας ζωής (Cheap short-living objects)

Επεξήγηση :

\*Αντικαταστήστε καθημερινά αντικείμενα με πολλαπλά φθηνότερα εναλλακτικά τους, όπως προϊόντα καθαριότητας χαρτιού, αντί για πετσέτες και πλαστικά είδη σερβιρίσματος μιας χρήσης.

\*Προτιμήστε φθηνά αναλώσιμα εργαλεία σε διαδικασίες που άπτονται της υγείας και της υγιεινής (ιατρικές διαδικασίες).

Αρχή 28η – Υποκατάσταση μηχανισμών (Mechanics substitution)

Επεξήγηση :

- \* Αντικαταστήστε ένα μηχανικό μέσο με ένα αισθητηριακό μέσο.
- \*Αναμίξτε ένα έντονης οσμής αδρανές υλικό σε ένα μέσο του οποίου θέλετε να αντιλαμβάνεστε την διαρροή, αντί για κάποιον αισθητήρα.
- \*Χρησιμοποιήστε μαγνητικά πεδία για να κατευθύνετε ροές, υλικά και εξαρτήματα, αντί για μηχανικά μέσα.

#### Αρχή 29η - Υδραυλικά και Πνευματικά συστήματα (Pneumatics and Hydraulics)

##### Επεξήγηση :

- \*Χρησιμοποιήστε αέρια και υγρά μέρη για συγκεκριμένες μηχανικές ιδιότητες.
- \*Σχεδιάστε θύλακες αέρα στις σόλες παπουτσιών για μεγαλύτερη άνεση.
- \* Αξιοποιήστε ρευστά μέσα για την αποθήκευση ενέργειας.

#### Αρχή 30η - Ευέλικτα κελύφη και λεπτά υμένια (Flexible shells and thin films)

##### Επεξήγηση :

- \*Χρησιμοποιήστε ευέλικτα κελύφη για την συσκευασία υλικών, ώστε να επιτύχετε καλύτερη εκμετάλλευση χώρου.
- \*Απομονώστε αντικείμενα από το εξωτερικό περιβάλλον με την χρήση ευέλικτων κελυφών και λεπτών υμενίων.
- \*Περιτυλίξτε ηλεκτρικά μέρη με μονωτική ταινία.

#### Αρχή 31η - Πορώδη υλικά (Porous materials)

##### Επεξήγηση :

- \*Κάντε ένα αντικείμενο πορώδες ή προσθέσετε πορώδη στοιχεία.
- \*Καταλύστε αέρια περνώντας τα από πορώδη υλικά (π.χ. πορώδη κεραμικά με επίστρωση ευγενών μετάλλων στους καταλύτες αυτοκινήτων).
- \*Ανοίξτε τρύπες σε μια δομή για να μειώσετε το βάρος της.
- \*Χρησιμοποιήστε ήδη υπάρχοντες πόρους για να εισάγετε μια χρήσιμη ουσία ή να εκτελέσετε μια χρήσιμη λειτουργία.
- \*Αποθηκεύστε υδρογόνο στους πόρους ενός σπόγγου παλλαδίου (πολύ ασφαλέστερη μέθοδος για δημιουργία δεξαμενής καυσίμου για υδρογονοκίνητα αυτοκίνητα).

### Αρχή 32η - Εναλλαγές χρωμάτων (Color changes)

Επεξήγηση :

\*Αλλάξτε το χρώμα ενός αντικειμένου, ώστε να είναι ορατό υπό συγκεκριμένες συνθήκες.

\*Αλλάξτε τη διαφάνεια ενός αντικειμένου για να το χρησιμοποιήσετε σε αντίστοιχες διεργασίες.

### Αρχή 33η - Ομοιογένεια (Homogeneity)

Επεξήγηση :

\*Δημιουργήστε αντικείμενα που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους από το ίδιο υλικό.

\*Κατασκευάστε δοχεία από το ίδιο υλικό από το οποίο είναι φτιαγμένα τα αντικείμενα που θα τοποθετήσετε σε αυτά.

### Αρχή 34η - Απόρριψη και ανάκτηση (Discarding and recovering)

Επεξήγηση :

\*Απορρίψτε τμήματα ενός αντικειμένου, εφόσον έχουν επιτελέσει τον σκοπό τους.

\*Τοποθετήστε δραστικές φαρμακευτικές ουσίες σε διαλυόμενες κάψουλες.

\*Δημιουργήστε καλούπια από διαλυόμενα υλικά ή πάγο, τα οποία θα διαλυθούν όταν επιτελεστεί ο σκοπός τους.

\*Σχεδιάστε αναλώσιμα μέρη ενός αντικειμένου να αποκαθίστανται ενώ είναι σε λειτουργία (αυτοακονιζόμενες λεπίδες, ροντάρισμα κινητήρων κλπ.).

### Αρχή 35η - Αλλαγές παραμέτρων (Parameter changes)

Επεξήγηση :

\*Αλλάξτε τη φυσική κατάσταση ενός αντικειμένου (αέριο, υγρό ή στερεό).

\*Μεταφέρετε αέρια υλικά σε υγρή μορφή για μείωση όγκου.

\* Αλλάξτε τη συγκέντρωση ή τη συνοχή του υλικού που επεξεργάζεστε.

\*Αλλάξτε τη θερμοκρασία λειτουργίας ενός υλικού για να του δώσετε διαφορετικά χαρακτηριστικά.

### Αρχή 36η - Μεταβάσεις φάσης (Phase transitions)

Επεξήγηση :

\*Αξιοποιήστε φαινόμενα που συμβαίνουν κατά τις μεταβάσεις φάσης (π.χ. μεταβολές όγκου, απώλεια ή απορρόφηση θερμότητας, κλπ).

\*Διαλύστε ένα αντικείμενο αφήνοντας νερό να εισχωρήσει σε αυτό και μετά παγώνοντας το νερό, ώστε να διασταλεί.

\*Αξιοποιήστε τον κλειστό θερμοδυναμικό κύκλο με αντλίες θερμότητας για να παράξετε έργο.

Αρχή 37η - Θερμική διαστολή (Phase transitions)

Επεξήγηση :

\*Χρησιμοποιήστε τη θερμική διαστολή (ή συστολή) των υλικών.

\*Χρησιμοποιήστε φύλλα υλικών με διαφορετικούς συντελεστές διαστολής ως θερμοστάτες.

Αρχή 38η - Ισχυρά οξειδωτικά (Strong oxidants)

Επεξήγηση :

\*Αντικαταστήστε τον κοινό αέρα με αέρα εμπλουτισμένο σε οξυγόνο.

\*Καταδυθείτε με Nitrox για εκτεταμένη αντοχή.

Αρχή 39η - Αδρανής ατμόσφαιρα (Inert atmosphere)

Επεξήγηση :

\*Αντικαταστήστε ένα φυσιολογικό περιβάλλον με ένα αδρανές.

\*Αποτρέψτε την υποβάθμιση ενός θερμού μεταλικού νήματος με τη χρήση ατμόσφαιρας αργού.

\*Αύξηση του όγκου των απορρυπαντικών σε σκόνη με προσθήκη αδρανών συστατικών.

Αρχή 40η - Συνθετικά υλικά (Composite materials)

Επεξήγηση :

\*Αλλάξτε ομοιόμορφα υλικά με σύνθετα.

\* Χρησιμοποιήστε εξαρτήματα από εποξική ρητίνη και ίνες άνθρακα. (Ekmekci & Koksai, 2015).

### 4.3 Χρήση QFD για να εντοπίσουμε το πρόβλημα

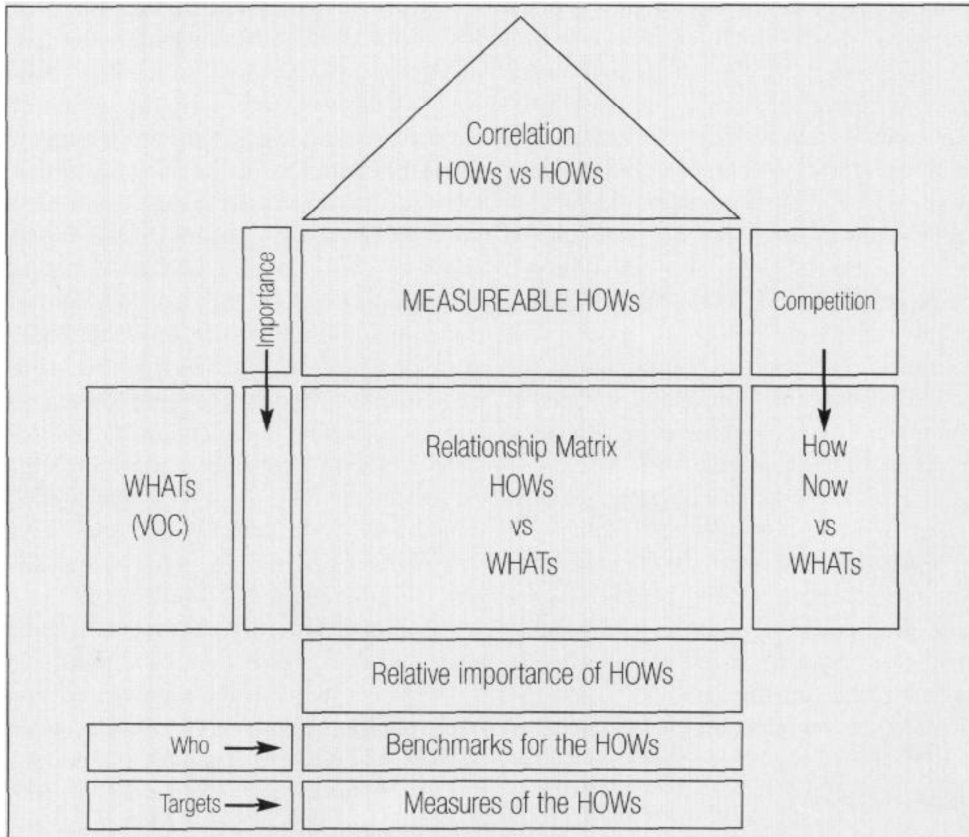
Η χρήση QFD στο παράδειγμά μας , κρίνεται απαραίτητη σε κάθε περίπτωση .Μόνο έτσι θα γίνουν κατανοητές οι διαφορετικές παράμετροι του προβλήματος που θέλουμε να επιλύσουμε μέσα από την εργαλειοθήκη του TRIZ .

Έτσι με τη χρήση του QFD:

- 1) Θα ταυτοποιήσουμε τις ανάγκες των πελατών μας (ιατρών και κατ' επέκταση ασθενών).
- 2) Θα εντοπίσουμε ευκολότερα το πώς το νέο – καινοτόμο σκεύασμα θα ικανοποιήσει στο μέγιστο αυτές τις ανάγκες που έχουν ανακύψει .
- 3) Θα συσχετίσουμε (μέσω του contradiction matrix) τα 'θέλω' του πελάτη με το 'πώς' αυτά τα θέλω μπορούν να ικανοποιηθούν.
- 4) Θα βρούμε τυχών συσχετισμούς ανάμεσα σε αυτά τα 'πώς' που έχουν να κάνουν με το σκεύασμα μας .
- 5) Θα επιλέξουμε τις σημαντικότερες ανάγκες για να βρούμε λύσεις
- 6) Θα αξιολογήσουμε τον ανταγωνισμό μας
- 7) Θα αξιολογήσουμε την τελική μας απόδοση στα επιθυμητά χαρακτηριστικά του σκευάσματος μας (Patravale et al, 2016) .

Το κύριο εργαλείο σχεδιασμού που χρησιμοποιεί το σύστημα QFD και το οποίο θα χρησιμοποιήσουμε και στο παράδειγμά μας είναι το σπίτι της ποιότητας (Rovira, et al, 1998).

Το σπίτι της ποιότητας μεταφράζει την φωνή του πελάτη σε απαιτήσεις σχεδιασμού με συγκεκριμένους στόχους και τις συνδυάζει με το πώς ο οργανισμός θα πετύχει αυτές τις απαιτήσεις . (Otto et al., 2001)



Εικόνα 5 :Ένα τυπικό QFD ή σπίτι ποιότητας

Πηγή : <http://www.tex.unipi.gr/dep/karalekas/notes/dial7.pdf>

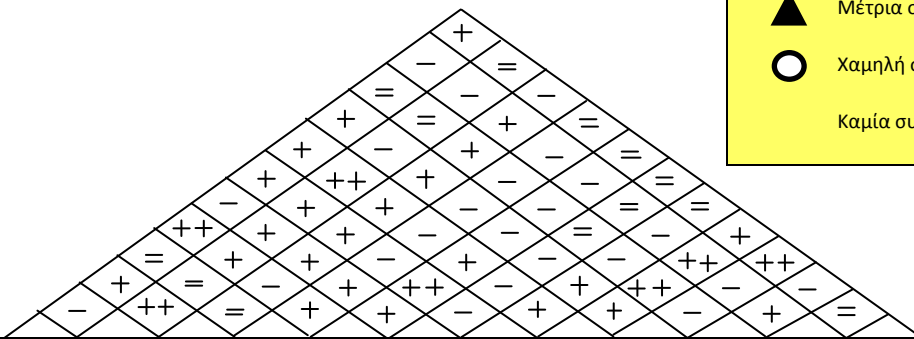


### 4.3.1. Αναλυτικό QFD για να εντοπίσουμε τα προβλήματα που ανακύπτουν στο παράδειγμά μας :

Συγκριτική Αξιολόγηση των HOWS

++ Ισχυρά Θετική  
+ Θετική  
- Αρνητική  
-- Ισχυρά αρνητική

☆ Ισχυρή συσχέτιση 9  
▲ Μέτρια συσχέτιση 6  
○ Χαμηλή συσχέτιση 3  
Καμία συσχέτιση 0



Θετική/Αρνητική Τάση		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
<b>HOWS</b>	<b>Αξιολόγηση σημαντικότητας κριτηρίου από 1-5</b>	Εφαρμογή εγκεκριμένων προτύπων ποιότητας	Κορυφαία ομάδα ερευνητών	Πολλά κέντρα έρευνας σε όλο τον κόσμο	Προεπιλογή εκδόχων από προηγούμενα σκευάσματα	Χρήση των πιο σύγχρονων εργαλείων σχεδιασμού	Επιλογή κατάλληλων πειραματόζυγων	Χρήση νανοτεχνολογιών	Δημοσιεύσεις - Έγκριτα διεθνή περιοδικά	Ισχυρό marketing	Ένταξη στη θετική λίστα του ΕΟΠΥΥ και αποζημίωση βάσει ασφαλιστικής τιμής	Εγκρίσεις από ανεξάρτητες ρυθμιστικές αρχές (EDA, EMA)	Άρτια καταρτισμένο sales force	<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ "P"</b> <b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ "E"</b> <b>ΤΟ ΔΙΚΟ ΜΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟ "X"</b>
<b>WHATS / ΦΑΣΗ R&amp;D</b>														
1. Καινοτόμο Βιομόριο για τη θρόμβωση (με τη βοήθεια throughput screening) με πολλές ενδείξεις	5	○				☆	▲					○		3 4 4

2. Μικρό μέγεθος δισκίου (εύκολη κατάποση)	4	○	○			▲		☆							2	3	4
3. 24ωρη δράση / 12h ημίση ζωή	3		○			▲	○					○			2	1	5
4. Έκδοχα που δεν προκαλούν διαταραχές στο στομάχι (δυσπεψία)	3	○	○		☆	▲	▲				○	○			1	4	4
5. Έκδοχα που δεν προκαλούν κνησμό-ναυτία-ζάλη-τάση για εμετό	2	○	○		☆	▲	▲				○	○			4	4	4
6. Να έχει αντίδοτο (μελετημένο)	2	○	▲			☆	▲	○			▲	▲			5	1	1
7. Να έχει καλό προφίλ απέκκρισης από ήπαρ και νεφρά	3	○	▲		○	▲	○	○			○	▲			2	4	4
8. Να έχει λίγες μορφές (σε mg) μελετημένες σε διαφορετικά προφίλ ασθενών	3	▲	▲			▲	○				○	○			3	3	4
9. Να διαθέτει μελέτες πολυκεντρικές-διεθνείς-διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες με χιλιάδες ασθενείς	4	▲	▲	☆					▲		▲	▲			3	4	4
10. Να έχει μελετηθεί η χρήση του μετά την κυκλοφορία	2	▲	☆	▲					▲		▲	▲			4	4	4

του σε μελέτες φάσης IV. Έγκριση από FDA και EMA																	
<b>WHATS – ΠΡΟΩΘΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ “X”</b>																	
11. Ισχυρό Marketing – Συμμετοχή σε συνέδρια (Διεθνή)	4								○	☆			○	3	5	4	
12. Πολλοί συνταγογράφοι (διαφημιστές) Απήχηση στους opinion leaders συνταγογράφους	4			▲					○	▲	▲	▲	▲	3	4	4	
13. Καλό προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στην πραγματική ζωή (registries)	5	○	○	▲					☆		○	▲	○	2	4	3	
14. Ημερίδες – Συνέδρια – Παρουσιάσεις	3								○	☆			▲	4	4	3	
15. Ισχυρό δίκτυο πωλήσεων	4								○	▲			☆	2	4	4	
16. Τιμή Συμμετοχής (αποζημίωση από το ταμείο)	4									○	☆		○	3	3	3	
<b>ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ</b>		126	141	102	54	171	81	90	128	132	156	168	117				
<b>ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ %</b>		8,6	9,6	6,9	3,7	11,7	5,5	6,1	8,7	9	10,6	11,5	8				

☆	Ισχυρή συσχέτιση	9
▲	Μέτρια συσχέτιση	6
○	Χαμηλή συσχέτιση	3
	Καμία συσχέτιση	0

#### 4.4.Επίλυση των προβλημάτων που εντοπίσαμε από το QFD με τη βοήθεια των 40 αρχών του TRIZ.

Με τη βοήθεια του QFD που αναπτύξαμε εντοπίσαμε εκείνα τα προβλήματα που εμποδίζουν την γρήγορη ανάπτυξη σε επίπεδο κυρίως R&D του φαρμακευτικού προϊόντος X .Η χρονική καθυστέρηση σε αυτό το στάδιο είναι ιδιαίτερα κοστοβόρα και μπορεί να επιτρέψει στον ανταγωνισμό μας να εισέλθει πιο γρήγορα σε μια καινούργια θεραπευτική κατηγορία κερδίζοντας μεγαλύτερα μερίδια αγοράς και δυσκολεύοντας μας στο να αναπτυχθούμε ανάλογα με τις προσδοκίες της εταιρίας και τη δυναμική του προϊόντος μας.

Σαν 'βάση' για το αν μια παράμετρος από αυτές που αναλύσαμε χρήζει βελτίωσης θα θεσπίσουμε το **100** .Όποια παράμετρος στην κλίμακα των 'HOWs' του παραπάνω QFD αθροίζει συνολικά κάτω από το 100 πρέπει να διορθωθεί , και για το σκοπό αυτό θα μας βοηθήσουν οι 40 αρχές του TRIZ ως πολυχρηστικό εργαλείο στη βιομηχανία παραγωγής .

Τα προβλήματα βάσει συνολικής βαθμολογίας που έχουμε εν τέλει εντοπίσει από το QFD και οφείλουμε να διαχειριστούμε είναι τα ακόλουθα :

- 1)Προεπιλογή εκδόχων από προηγούμενα σκευάσματα.
- 2)Επιλογή κατάλληλων πειραματόζων.
- 3)Χρήση νανοτεχνολογιών.

#### 4.4.1 Προεπιλογή εκδόχων από προηγούμενα σκευάσματα

Για τη βελτιστοποίηση αυτού του χαρακτηριστικού που όπως φάνηκε από το QFD καθυστερεί τη διαδικασία ανάπτυξης και παραγωγής του σκευάσματος X θα χρησιμοποιήσουμε 7 συνολικά κανόνες από τους 40 του εργαλείου του TRIZ.

Παρακάτω επεξηγείται το **πως** θα δώσει λύση ο εκάστοτε κανόνας στο συγκεκριμένο πρόβλημα :

##### **Αρχή 1** : Κατάτμηση (segmentation)

Θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν έκδοχα όμοια με εκείνα που ήδη έχουν χρησιμοποιηθεί στην παραγωγή και άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων με καλή αφομοίωση από τον ανθρώπινο οργανισμό και καλό μεταβολισμό.

##### **Αρχή 9** : Προκαταρτική αντίδραση (Preliminary anti-action)

Χρήση κατάλληλων και δοκιμασμένων εκδόχων – διαλυμάτων για την πρόληψη βλαβών στο στομαχικό βλεννογόνο από ακραίες τιμές PH.

##### **Αρχή 15** : Δυναμική (Dynamics)

Έκδοχα που έχουν δοκιμαστεί και ανθίστανται σε αυξομειώσεις του στομαχικού και εντερικού PH μέσω της μεταβολής στη στερεοδιάταξη τους ανάλογα με τις υπάρχουσες συνθήκες , δίχως να επηρεάζεται η δομή του δραστικού μορίου που μας αφορά.

##### **Αρχή 23** : Ανατροφοδότηση πληροφορίας (Feedback)

Είναι απαραίτητη η διεξαγωγή στατιστικού ελέγχου διεργασιών SPC για να αποφασίσουμε έγκαιρα ποια έκδοχα πρέπει να αντικατασταθούν από ποια , επιταχύνοντας έτσι τη διαδικασία .

##### **Αρχή 29** : Υδραυλικά και Πνευματικά συστήματα (Pneumatics and Hydraulics)

Όπου κρίνεται απαραίτητο θα πρέπει να χρησιμοποιήσουμε έκδοχα σε υγρή μορφή , όπως και σε άλλα σκευάσματα που έχουν αναπτυχθεί διαχρονικά , για τη διευκόλυνση της ταχείας απορρόφησης της δραστικής ουσίας ακόμα και από τους στοματικούς πόρους (ταχεία έναρξη δράσης) .

##### **Αρχή 30** : Ευέλικτα κελύφη και λεπτά υμένα (Flexible shells and thin films)

Επιλογή κατάλληλων εκδόχων από τα ήδη δοκιμασμένα , που μπορούν εύκολα να ενσωματωθούν σε δισκία απο λεπτό υμένιο βοηθώντας στην ταχύτερη απελευθέρωση της δραστικής ουσίας στον οργανισμό που σε ορισμένες περιπτώσεις είναι και το επιθυμητό (ταχεία έναρξη δράσης) .

**Αρχή 40 :** Συνθετικά υλικά (Composite materials) .

Επιλογή σύνθετων μορίων που θα αποτελέσουν τα έκδοχα του σκευάσματος X και όχι απλούστερων μορίων με σκοπό να εκμεταλλευτούμε τις καλύτερες ιδιότητές τους .

#### **4.4.2. Προεπιλογή κατάλληλων πειραματόζων**

Για τη βελτιστοποίηση αυτού του χαρακτηριστικού που όπως φάνηκε από το QFD καθυστερεί τη διαδικασία ανάπτυξης και παραγωγής του σκευάσματος X θα χρησιμοποιήσουμε 3ης συνολικά Αρχές από τις 40 του εργαλείου του TRIZ που αναπτύξαμε παραπάνω :

#### **Αρχή 6 : Καθολικότητα (Universality)**

Είναι απαραίτητο στις διάφορες πειραματικές in vivo διαδικασίες να χρησιμοποιηθούν πειραματόζωα που θα ανταποκριθούν κατάλληλα σε διαφορετικούς τύπους διαδικασίες , βοηθώντας τους ερευνητές να εξάγουν χρήσιμα συμπεράσματα επιταχύνοντας έτσι τι διαδικασίες των αρχικών φάσεων σχεδιασμού και ανάπτυξης του νέου φαρμακευτικού σκευάσματος X .

#### **Αρχή 11 : Προκαταρκτική απόσβεση κραδασμών (Beforehand cushioning)**

Απαιτείτε σε κάθε περίπτωση η προμήθεια κατάλληλων 'εφεδρικών' πειραματόζων για να αντικαταστήσουν τα ήδη υπάρχοντα σε περίπτωση πειραματικής αποτυχίας . Με τον τρόπο αυτό εξοικονομείτε σημαντικός χρόνος και επιταχύνονται οι εκάστοτε διαδικασίες .

#### **Αρχή 21 : Παράκαμψη (Skipping)**

Χρήση κατάλληλων πειραματόζων εξ'αρχής για εφαρμογή απ'ευθείας υψηλότερων δόσεων δραστικής του σκευάσματος μας κατά τη διαδικασία τιτλοποίησης , αντίστοιχων με εκείνες που θα χρησιμοποιούνταν σε επόμενα

στάδια με σκοπό εύρεση της σωστής για τον ανθρώπινο οργανισμό δόσης , παρακάμπτοντας τις αρχικές χορηγήσεις χαμηλότερων δόσεων δραστηκής (σε mg) και εξοικονομώντας έτσι σημαντικό χρόνο .

#### **4.4.3 Χρήση νανοτεχνολογιών.**

Για τη βελτιστοποίηση αυτού του χαρακτηριστικού που όπως φάνηκε από το QFD καθυστερεί τη διαδικασία ανάπτυξης και παραγωγής του σκευάσματος X θα χρησιμοποιήσουμε 5 συνολικά Αρχές από τις 40 του εργαλείου του TRIZ που αναπτύξαμε παραπάνω :

##### **Αρχή 7η : “Μπαμπούσκα” (“Nested Doll”)**

Μέσα από τη χρήση καινοτόμων νανοτεχνολογιών (βλέπε θεωρεία) οι ερευνητές πρέπει να καταφέρουν να μειώσουν το χώρο που καταλαμβάνουν τα έκδοχα και οι δραστηκές ουσίες μέσα στο καψίδιο (δισκίο) βασιζόμενοι στην αρχή της μπάμπουσκας .Έτσι θα προκύψει ένα μικρότερο σε μέγεθος , άρα και πιο εύληπτο δισκίο φαρμάκου προσδίνοντας έτσι ένα σημαντικό ανταγωνιστικό πλεονέκτημα σε ότι αφορά την συνταγογράφηση του φαρμάκου στην αγορά και τη μείωση έτσι του χρόνου που χρειάζεται για να εδραιωθεί σε σχέση με τον ανταγωνισμό .

##### **Αρχή 17η : Επιπλέον διάσταση**

Και σε αυτή την περίπτωση , η ορθή χρήση νανοτεχνολογιών μπορεί να βοηθήσει στην αναπροσαρμογή χωροταξικά των διαφόρων μορίων έτσι ώστε σε ένα μικρότερο καψίδιο σε μέγεθος , άρα και πιο εύληπτο , να ‘χωρέσουν’ όλες οι μικρομοριακές δομές ου συνθέτουν το φάρμακό X. Τα οφέλη είναι τα ίδια με παραπάνω (Μπάμπουσκα) .

##### **Αρχή 25η : Αυτοεξυπηρέτηση (Self-service)**

Μέσα από τη χρήση των Νανοτεχνολογιών μπορούν οι ερευνητές να αναπτύξουν κατάλληλα βιομόρια που εκτός από την επιθυμητή δράση π.χ μπλοκάρισμα ενός υποδοχέα με αποτέλεσμα την παύση από τον οργανισμό της παραγωγής μιας πρωτεΐνης στόχου (ανεπιθύμητη) συνεισφέρουν ταυτόχρονα και στη νεφροπροστασία επικουρικά με κάποιο άλλο σκεύασμα (π.χ στη μείωση των

ασβεστώσεων στα νεφρικά αγγεία) .Ως αποτέλεσμα αυτού του ανταγωνιστικού πλεονεκτήματος είναι ξεκάθαρα η αποδοχή του σκευάσματός μας από τους επαγγελματίες υγείας με όλα τα οφέλη που έχουν προαναφερθεί για το φάρμακο Χ.

### **Αρχή 33η : Ομοιογένεια (Homogeneity)**

Είναι πολύ σημαντικό με τη χρήση των νανοτεχνολογιών να κατασκευαστούν μοριακές δομές που αλληλεπιδρούν ευκολότερα μεταξύ τους προσδίνοντας καλύτερες ιδιότητες (πχ φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές) στο νέο καινοτόμο φάρμακο Χ. Αυτός είναι πλέον και ο στόχος στον σύγχρονο σχεδιασμό φαρμάκων .

### **Αρχή 35η : Αλλαγές παραμέτρων (Parameter changes)**

Πάλι με τη χρήση νανοτεχνολογιών μπορούν οι ερευνητές να τροποποιήσουν ευκολότερα διάφορες παραμέτρους (πχ ΡΗ , ιξώδες) που θα επιτρέψουν για παράδειγμα την καλύτερη απορρόφηση και μεταβολισμό της δραστικής ουσίας από τον ανθρώπινο οργανισμό , προσδίνοντας ένα ακόμα ανταγωνιστικό πλεονέκτημα που θα βοηθήσει στην ταχεία εδραίωση του σκευάσματος στην αγορά.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο κλάδος της φαρμακοβιομηχανίας είναι από τους λίγους της Ελληνικής και Παγκόσμιας βιομηχανίας που εμφανίζει αξιόλογες αντιστάσεις στην επιδεινούμενη οικονομική κατάσταση. Σήμερα όμως βρίσκεται σε μία κρίσιμη καμπή, εφόσον αντιμετωπίζει τις επιπτώσεις της Δημοσιονομικής Κρίσης.

Η διάρθρωση της φαρμακευτικής αγοράς εγχώρια αποτελείται από ένα διαιδαλώδες σύστημα με πολλά προβλήματα στο τρόπο ανάπτυξης και λειτουργίας ενώ η υπάρχουσα υποδομή απαιτεί μια βιομηχανική πολιτική ενίσχυσης της φαρμακοβιομηχανίας, μέσω απλοποίησης των διαδικασιών έγκρισης, ενίσχυσης της έρευνας και επενδυτικών κινήτρων.

Η μοναδική προοπτική για το μέλλον της φαρμακοβιομηχανίας δίνεται διαμέσου της ενίσχυσης της έντασης της καινοτομίας γεγονός που αποδεικνύεται από τα νέα φάρμακα που έχουν περάσει τα στάδια των προ και κλινικών δοκιμών και έχουν ή πρόκειται να φτάσουν στο καταναλωτή-ασθενή. Στο πλαίσιο αυτό γίνεται κατανοητό ότι στη σύγχρονη οικονομία η καινοτομία οφείλει να αντιμετωπίζεται από τις φαρμακοβιομηχανίες ως πρωταρχικό μέλημα για την ουσιαστική αναβάθμιση της ποιότητας ζωής της κοινωνίας και τη προστασία αυτής, ιδέα εφικτή αν συνυπολογιστεί η εξέλιξη των μεθόδων και οι δυνατότητα χρήσης πλήθους εργαλείων αιχμής τα οποία παρουσιάστηκαν παραπάνω.

Μέσω της συνεχούς Έρευνας και Ανάπτυξης οι φαρμακευτικές επιχειρηματικές μονάδες απαιτείται να ακολουθούν μία σαφή και ολοκληρωμένη στρατηγική ανάπτυξης νέων φαρμάκων ή εξέλιξης των ήδη υπαρχόντων, για τη κάλυψη των αναγκών του ανθρώπου. Συμπέρασμα των παραπάνω είναι ότι η βιωσιμότητα καινοτόμων φαρμάκων προκύπτουν ως αποτέλεσμα της τεχνολογικής εξέλιξης, όσο αναπτύσσεται η δεύτερη τόσο εξελίσσονται τα πρώτα.

Διεθνώς τα συστήματα Υγείας, μέσω της προώθησης γενοσήμων φαρμάκων, που εκμεταλλεύονται τη λήξη των πατεντών πλήθους επιτυχημένων πρωτότυπων φαρμάκων, συνδυάζουν τη χαμηλή φαρμακευτική δαπάνη, σε αυτή τη κατηγορία φαρμάκων, με τη δυνατότητα αξιοποίησης των κερδών στην ενίσχυση της Έρευνας και Ανάπτυξης.

Στην εγχώρια φαρμακευτική αγορά όμως, οι γραμμικές (οριζόντιες) προσεγγίσεις των μειώσεων των τιμών διατήρησαν τις στρεβλώσεις του συστήματος σταθερές, αυξάνοντας τη πιθανότητα παλιά και φθηνά φάρμακα να υποκαθίστανται από δήθεν νέα και αυξάνοντας το ημερήσιο κόστος θεραπείας.

Είναι πρωταρχικής σημασίας λοιπόν, η εμπέδωση, στα πλαίσια του ελληνικού πολιτικό-διοικητικού συστήματος και της ελληνικής κοινωνίας, της σημασίας της αναβάθμισης των προσφερόμενων υπηρεσιών υγείας σε τέτοιο βαθμό, ώστε να αξιοποιηθεί ως εργαλείο η καινοτομία στη φαρμακοβιομηχανία για την ενεργό και αποτελεσματική επιβίωση τόσο της κοινωνίας όσο και της ίδιας της φαρμακοβιομηχανίας.

Στην Ελλάδα, η εν λόγω βιομηχανία διαθέτει την απαραίτητη τεχνογνωσία και το κατάλληλο επιστημονικό προσωπικό, για μια επιτυχημένη δραστηριότητα στο χώρο, αλλά απαιτείται πολιτική ενίσχυσης του κλάδου, απλοποίηση των διαδικασιών έγκρισης, παροχή ενίσχυσης των ερευνών και επενδύσεων, ύπαρξη ανταγωνιστικότητας εντός ενός εύρυθμου νομικού πλαισίου, εφαρμογή κοινοτικών οδηγιών, δημιουργία επιχειρηματικού περιβάλλοντος εντός ενός εύνομου και διαφανούς πλαισίου, προκειμένου να ενθαρρυνθούν οι επιχειρηματίες και να στραφούν σε νέες προοπτικές.

Αρwoγοί προς αυτή την κατεύθυνση είναι σήμερα τα εργαλεία σχεδιασμού και ανάπτυξης νέων καινοτόμων φαρμάκων αλλά και τα εργαλεία εκείνα που θα βοηθούν στην ανάπτυξη και βελτιστοποίηση των υπηρεσιών που πλαισιώνουν την σωστή τοποθέτηση και προώθηση των καινοτόμων φαρμακευτικών σκευασμάτων στην αγορά , ενθαρρύνοντας την ταχεία ενσωμάτωση τους στη συντομογραφική συνήθεια των θεραπόντων ιατρών .

Το κέρδος με την σωστή χρήση των κατάλληλων εργαλείων μπορεί να είναι διπλό. Πρωταρχικά μειώνεται ο χρόνος που απαιτείται για το σχεδιασμό και την ανάπτυξη σε εργαστηριακό επίπεδο ενός καινοτόμου σκευάσματος μέσω επιτάχυνσης των διαφόρων διαδικασιών και δευτερευόντως η γρήγορη και επιτυχημένη είσοδος στην αγορά μπορεί να φέρει μεγάλη κερδοφορία σε σύντομο χρονικό διάστημα , διατηρώντας υψηλά τα μερίδια πωλήσεων για όσα χρόνια διαρκεί η πατέντα του σκευάσματος αλλά και μετά τη λήξη αυτής .

Φυσικά το εύρος των εργαλείων σχεδιασμού και ανάπτυξης νέων φαρμακευτικών προϊόντων είναι τεράστιο και αδύνατον να αποτυπωθεί στην παρούσα εργασία. Για το σκοπό αυτό κρίθηκε απαραίτητο να αποτυπωθεί σε ένα παράδειγμα μια μόνο μεθοδολογία(QFD) και ένα, αλλά πολυλειτουργικό εργαλείο , οι 40 αρχές καινοτομίας τουTRIZ ώστε να γίνει σαφής ο τρόπος με τον οποίο η φαρμακοβιομηχανία μπορεί να επωφεληθεί τα μέγιστα σε επίπεδο σχεδιασμού , ανάπτυξης και διάθεσης ενός καινοτόμου φαρμακευτικού προϊόντος.

Έτσι, με τη χρήση του αναλυτικού Παραδείγματος του 4<sup>ου</sup> Κεφαλαίου , μπορέσαμε αρχικά να αποτυπώσουμε τις ανάγκες (whats) που ανακύπτουν κατά τη διαδικασία σχεδιασμού και ανάπτυξης στο εργαστήριο ενός καινοτόμου φαρμακευτικού σκευάσματος X ,αλλά και εκείνες τις ανάγκες που αφορούν την προώθηση και την ενσωμάτωση του X στην αγορά .Επίσης καταγράφουμε με σαφήνεια τις πιθανές λύσεις (hows) για την ικανοποίηση αυτών των αναγκών και αποτυπώνουμε μέσω χρήσης κατάλληλου QFD το βαθμό που οι ανάγκες αυτές εν τέλει ικανοποιούνται από τις υπάρχουσες εργαστηριακές και υπηρεσιακές δυνατότητες της φαρμακοβιομηχανίας . Επιπρόσθετα καταγράφουμε τη δυναμική των ανταγωνιστικών προϊόντων ώστε να προσδιορίσουμε έτσι τη θέση το προϊόντος X στην αγορά, και τις ευκαιρίες που πιθανώς παρουσιάζονται.

Πιο αναλυτικά μέσω της ανάλυσης του QFD και την αξιολόγηση σημαντικότητας που πραγματοποιείται, εντοπίζουμε ως τα πιο αδύναμα σημεία :

- 1)Την προεπιλογή εκδόχων από προηγούμενα σκευάσματα
- 2)Την επιλογή των κατάλληλων πειραματόζων
- 3)Τη χρήση των νανοτεχνολογιών

Τα παραπάνω σημεία επηρεάζουν τελικά σε μεγαλύτερο βαθμό από τα υπόλοιπα που αποτυπώθηκαν στο QFD , όχι μόνο τις διαδικασίες έρευνας και ανάπτυξης του προϊόντος X , αλλά και σε ένα σημαντικό βαθμό τις διαδικασίες προώθησης και διατήρησης του προϊόντος X στη φαρμακευτική αγορά.

Οπότε πρέπει η φαρμακευτική βιομηχανία :

- 1)Να επιλέξει έκδοχα που i)δεν προκαλούν στομαχικές διαταραχές ii)δεν προκαλούν ναυτία – ζάλη – τάση για εμετό και iii) θα έχουν καλό προφίλ απέκκρισης από τα νεφρά.
- 2)Να προτιμήσει πειραματόζωα με τα οποία i)θα μελετηθεί επαρκώς η 24ωρη δράση του φαρμάκου ii) θα διαπιστωθεί η επίπτωση των εκδόχων του φαρμάκου στο στομάχι , στο ήπαρ και τα νεφρά iii) θα μελετηθούν επαρκώς και με σαφήνεια οι διάφορες παρενέργειες από τη χορήγηση του προϊόντος X iv)οι ερευνητές θα εντοπίσουν γρηγορότερα το κατάλληλο αντίδοτο για το προϊόν X v)οι ερευνητές θα μελετήσουν και θα αποφασίσουν για τα mg της δραστικής που πρέπει τελικά να λάβει ο ασθενής για να βρίσκεται υπό θεραπεία.
- 3)Να κάνει χρήση νανοτεχνολογιών που i)θα βοηθήσουν στη γρήγορη ‘χαρτογράφηση’ του κατάλληλου βιομορίου για την πάθηση που θέλει να αντιμετωπίσει ii) θα συμβάλουν στην εύρεση βιομορίου που θα ενσωματωθεί μαζί

με τα έκδοχα σε ένα δισκίο μικρού μεγέθους ευνοώντας την κατάποση iii)θα επιταχύνουν τις διαδικασίες εύρεσης κατάλληλου αντιδότη iv)θα συμβάλουν στην πιο ήπια απέκκριση του σκευάσματος από τα νεφρα και το ήπαρ .

Με τη βοήθεια της εργαλειοθήκης του TRIZ (40 Αρχές καινοτομίας του TRIZ)εστιάζουμε σε αυτά τα αδύνατα σημεία και τελικά βρίσκουμε ρεαλιστικές λύσεις που θα οδηγήσουν τη φαρμακοβιομηχανία στην επιτυχημένη παρασκευή και προώθηση του προϊόντος X με όλα τα οφέλη που αυτό συνεπάγεται.

Εν κατακλείδι η χρήση της εργαλειοθήκης του TRIZ αποδεικνύεται στην πράξη πολύτιμη μέθοδος, στο να διασφαλίσει η φαρμακευτική βιομηχανία την **Ποιότητα** που απαιτείται από την αγορά ώστε τα προϊόντα της να εδραιωθούν επιτυχώς σε ένα άκρως ανταγωνιστικό περιβάλλον.

## Βιβλιογραφία

1. Abramov, O., Kogan, S., Mitnik-Gankin, L., Sigalovsky, I., Smirnov, A., (2015), *“TRIZ-based approach for accelerating innovation in chemical engineering”*, Research article, Chemical Engineering Research and Design, Volume 103, Pages 25-31.
2. Altshuller, G. S. (1997), *“40 principles: TRIZ keys to technical innovation”*, translated and edited by Shulyak, L., Rodman, S., Technical Innovation Center, Worcester, MA.
3. Basterfield, D. H. (2009), *“Quality Control”*, 8th Edition, Pearson, Southern University at Carbondale.
4. Becattini, N., Cascini, G., Niculin, C., (2015), *“Modeling the dynamics of product sang processes requirements”*, Research article, Procedia Engineering, Volume 131, Pages 661-671.
5. Bennett, G.F., (2007), *“Research and development in the chemical and pharmaceutical industry”*, Journal of Hazardous Materials, Volume 145, Issue 3, Page 521.
6. Brun, A. (2011), *“Total Quality Management: Quality Culture, Leadership and Motivation”*.
7. Buckley, K. (2014), *“Total Quality Management – Quality Pioneers”*.
8. Chechurin, L., Borgianni, Y., (2016), *“Understanding TRIZ through the review of top cited publications”*, Review article, Computers in industry, Volume 82, Pages 119-134.
9. Corrie, Ch. (2010), *“Integrated Management System Standards and the Future”*, II Global Forum on ISO Updates, GS Progress Inc., Web 2 Apr. 2011.
10. Czinki, A., Hentschel, C., (2016), *“Solving Complex Problems and TRIZ”*, Research article, Procedia CIRP, Volume 39, Pages 27-32.
11. Domb, E. et al. (2004), article’s title: *“Using TRIZ to Accelerate Technology Transfer in the Pharmaceutical Industry”*.

12. Ekmekci, I., Koksai, M., (2015), "*TRIZ Methodology and an application example for product development*", Research article, Procedia – Social and Behavioral Sciences, Volume 195, Pages 2689-2698.
13. Emerich, D.F., Thanos, C.G. (2003), "Nanotechnology and Medicine", pages: 655-663, Journal: Expert Opinion on Biological Therapy, Volume 3 - Issue 4
14. Evans, R.G., Lindsay, M.W. (2002), "*The Management and control of quality*", Australia, Ohio: South-Western, 5th ed.
15. Garvin, D. (1988), "*Managing Quality: The Strategic and Competitive Edge*", The Free Press, New York.
16. ISPE, (2003), "*Good Practice Guide: Technology Transfer*".
17. Johnson, S., Menor, L., Roth, A. & Chase, R., (2000), "*A critical evaluation of the new services development process: integrating service innovation and service design*", in J.A. Fitzsimmons & M.J. Fitzsimmons, ed. "New Service Development", Sage Publications.
18. Lakhe, R.R. (1993), "*Total Quality Management. Concepts, Evolution and Acceptability in Developing Economies*", National Institute of Industrial Engineering, Bombay, India.
19. Mann, D., (2002)
20. Merkel, A., Gemmell, N. (2008), "*Evolutionary Bioinformatics*": 4 1–6.
21. Navas, VG.H., (2013), "*TRIZ: design problem solving with systematic innovation*", Advances in industrial design engineering.
22. Otto, K., Wood, K., (2001), "*Product Design*", Pearson Education.
23. Patravale, V.B., Disouza, J.I., Rustomjee, M., (2016), "Pharmaceutical product development: Insights into pharmaceutical processes, management and regulatory affairs", CRC Press.
24. Rahim, Z.A., Sing Sheng, I., Nooh, A.B., (2015), "*TRIZ methology for applied chemical engineering: A case study of new product development*", Research article, Chemical Enginnering Research and Design, Volume 103, Pages 11-24.

25. Rantanen, K., Domb, E. (2002), *"Simplified TRIZ: New problem-solving applications for engineers and manufacturing professionals"*, ST. LUCIE PRESS, Boca Raton, FL.
26. Reid, I. C. (2003), *"Quality online education-new research agendas"*, Academic Exchange Quarterly, p. 17., Academic OneFile, Accessed 12 Feb. 2017.
27. Rovira, N. L. et al (1998), *"A new Model of the Conceptual Design Process using QFD/FA/TRIZ"*, The TRIZ Journal.
28. Salamatov, Y., Souchkov, V., (1999), *"TRIZ: the right solution at the right time: a guide to innovative problem solving"*, Insytec.
29. Singh Manral, M., Prashar, B., Sheikh, Y., (2012), *"Technology transferrin pharmaceutical industry; Facts and steps involved"*, Am. J. Pharma Tech Res 2 (4)
30. Shah, G., Kamble, P., Shinde, R., Ghatge, K., (2014), *"Advances in technology transfer gor the pharmaceutical industries: An overview"*, Research Journal of Pharmacy and Technology 7 (6), 719.
31. Sweeny, K. (2002), *"Technology Trends in Drug Discovery and Development: Implications for the Development of the Pharmaceutical Industry in Australia"*, Working Paper, Victoria University of Technology, Melbourne.
32. Terninko, J., Zusman, A., Zlotin, B. (1998), *"Systematic innovation: An introduction to TRIZ"*, St. Lucie Press, Boca Raton, FL.
33. Teruki, H. (2003), *"Recent advances in de novo design strategy for practical lead identification"*, Medicinal Research Reviews, 37 (1).
34. Tóth, E.Z., Jónás, T. (2014), *"Using Modern Quality Management Tools to Improve Finance and Business University Courses"*.
35. Tóth, E.Z., Jónas, T. (2014), *"Enhancing Student Satisfaction on Course Evaluations at Budapest University of Technology and Economics"*, Acta Polytechnica Hungarica, Vol. 11, No6.
36. Van Arnum, P. (2014), *"IMS Offers a Subdued Outlook for the Global Pharmaceutical Industry at DCAT Week '14"*, DCAT Value Chain Insights (VCI).
37. Williams, S. (2015), article's title: *"7 Stunning Findings Regarding Global Medicine Use by 2020"*, TMFUltraLong.

38. Zeithaml, A.V., Parasuraman, A., Berry, L.L. (1990), *“Delivering Quality Service: Balancing Customer’s Perceptions”*, New York: Free Press, London: Collier Macmillan.
39. Zhang, J. et al. (2003), article’s title: *“Systematic Innovation In service Design through Triz”*.
40. Zlotin, B., Zusman, A., Kaplan, L., Visnepolschi, S., Proseanic, V. and Malkin S., (2001), *“TRIZ Beyond Technology: The theory and practice of applying TRIZ to non-technical areas”*, The TRIZ Journal.
41. IOBE, (2017), Ετήσια έκθεση, *“Η αγορά της φαρμακοβιομηχανίας στην Ελλάδα”*.
42. Καμπουριδής, Γ. (2001), *“Η στρατηγική της ποιότητας και η ελληνική μικρομεσαία επιχείρηση”*, Εκδόσεις Κλειδάριθμος.
43. Λογοθέτης, Ν. (1993), *“Μάνατζμεντ ολικής ποιότητας – Από τον Deming στον Taguchi και το SPC”*, Interbooks.
44. Μανωλόπουλος, Ε. (2015), *“Η φαρμακογονιδιωματική στην κλινική πράξη”*, Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης..
45. ΣΕΒ: Ενημερωτικό δελτίο, (2012), *“Τεχνολογία και καινοτομία- Τεχνολογίες υγείας”*.
46. Σύνδεσμος φαρμακευτικών επιχειρήσεων Ελλάδος (ΣΦΕ), (2014), *“Η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα”*.
47. Φαρμάκης, Κ. (2012), Διπλωματική εργασία: *“Τάσεις και προοπτικές φαρμακευτικής αγοράς- Καινοτόμα φάρμακα”*, Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής.
48. Φραντζής, Η. Δ. (2003), *“Η στρατηγική της ποιότητας στις σύγχρονες επιχειρήσεις”*.
49. Φωτήλας, Π. (2012), *“Σχεδιασμός συστημάτων παραγωγής Ι: Ανάπτυξη/Σχεδιασμός Προϊόντος”*, Διαθέσιμο στην ιστοσελίδα: [http://www.tex.unipi.gr/undergraduate/notes/dbe3/DBE3\\_4\\_11-12.pdf](http://www.tex.unipi.gr/undergraduate/notes/dbe3/DBE3_4_11-12.pdf)



## Ιστοσελίδες

50. GS Progress Inc., 1 Sept. 2010, Web. 2 Apr. 2011.  
[www.gsprogress.us/Resources/IIGlobalForum2010presentations/Charles\\_Corrie\\_Integrated\\_MS\\_and\\_the\\_Future.pdf](http://www.gsprogress.us/Resources/IIGlobalForum2010presentations/Charles_Corrie_Integrated_MS_and_the_Future.pdf)
51. TRIZ 40 Design Principles, University of Southampton  
<https://www.southampton.ac.uk/~jps7/Lecture%20notes/TRIZ%2040%20Principles.pdf>
52. TRIZ Journal: “Allocation system for a processing machine”, στο <http://www.triz-journal.com/case-study-with-triz-allocation-system-for-a-processing-machine/>, ανακτήθηκε στις 18 Οκτωβρίου 2015
53. TRIZ Journal: “Seventy six standard solutions – examples section one”, στο <https://triz-journal.com/seventy-six-standard-solutions-examples-section-one/>, ανακτήθηκε στις 10 Αυγούστου 2016
54. “The History of Quality – Overview”, Διαθέσιμο στην ιστοσελίδα:  
<http://www.iem.yuntech.edu.tw/home/lab/qre/source/QC/files/SQC01-History&Guru.pdf>
55. “Frederick Taylor & Scientific Management”, NetMBA Business Knowledge Center. N.p., n.d. Web. 2 Feb. 2011. <http://www.netmba.com/mgmt/scientific/>
56. “Quality Management: Then, Now and Toward the Future”, Διαθέσιμο στην ιστοσελίδα: [http://www.pp-s.com/files/ppswp\\_qmsbeyondprod.pdf](http://www.pp-s.com/files/ppswp_qmsbeyondprod.pdf)
57. Gómez Martín, J.C. (2014), “The Pharmaceutical Industry: a key player in development”, <https://www.eoi.es/blogs/juancarlosgomezmartin/2014/01/08/the-pharmaceutical-industry-a-key-player-in-development/>
58. Statista, McCarthy, N. (2015), “Which Countries Pay The Most For Medicinal Drugs?”, <https://www.statista.com/chart/3967/which-countries-pay-the-most-for-medicinal-drugs/>

59. ISO - International Organization for Standardization, "ISO - The ISO Story", N.p., n.d., Web. 18 Apr. 2011., [http://www.iso.org/iso/about/the\\_iso\\_story.htm](http://www.iso.org/iso/about/the_iso_story.htm)
60. Theory of the resolution of invention-related tasks  
<https://en.wikipedia.org/wiki/TRIZ>
61. Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος, (2015-2016), "Η Φαρμακευτική Αγορά στην Ελλάδα – Γεγονότα και Στοιχεία", Διαθέσιμο στην ιστοσελίδα: [http://iobe.gr/docs/research/RES\\_05\\_A\\_15032017\\_REP\\_GR.pdf](http://iobe.gr/docs/research/RES_05_A_15032017_REP_GR.pdf)
62. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.)  
<https://www.eof.gr/web/guest/organization;jsessionid=1dbf5287fb16d1ea12d7b2fb3027>
63. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.) – Δράσεις και έλεγχοι  
<https://www.eof.gr/web/guest/activities>
64. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.) – Ανακοινώσεις του Οργανισμού  
<https://www.eof.gr/web/guest>
65. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας <http://www.pef.gr/our-values/oi-stoxoi-mas/>
66. Άρθρο, (2016), "Παραγωγική ανάκαμψη της φαρμακοβιομηχανίας το 2015", Διαθέσιμο στο <http://www.inr.gr/?p=a2074>
67. The IQVIA Institute for Human Data Science, <http://www.imshealth.com/>
68. Graphics about "Global Pharmaceutical Market 2012"  
<http://www.eoi.es/blogs/juancarlosgomezmartin/files/2014/01/pharm-market-Source-IMS-Health-Market-Prognosis-June-2013.jpg>
69. Σχεδιασμός και τελική έγκριση φαρμάκου από τις ρυθμιστικές αρχές  
<https://www.google.gr/search?q=drug+design+photos> (Image Credit: Genome Research Limited)
70. High Throughput Screening - [https://en.wikipedia.org/wiki/High-throughput\\_screening](https://en.wikipedia.org/wiki/High-throughput_screening)

71. NMR – Nuclear Magnetic Resonance  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Nuclear\\_magnetic\\_resonance](https://en.wikipedia.org/wiki/Nuclear_magnetic_resonance)
72. Lab On A Chip - <https://en.wikipedia.org/wiki/Lab-on-a-chip>
73. Point Of Care - [https://en.wikipedia.org/wiki/Point\\_of\\_care](https://en.wikipedia.org/wiki/Point_of_care)
74. Nutri Labs – Μοριακή Διαγνωστική <https://nutrilabs.gr/yphresies/moriaki-diagnostiki/>
75. Μεταγονιδιωματική - <https://en.wikipedia.org/wiki/Metagenomics>
76. Βασικές τεχνικές απεικόνισης και επεξεργασίας ακτινολογικών εικόνων  
<http://www.biomed.ntua.gr/Portals/1/undergraduate/ergasthrio/askhsh%201.pdf>
77. <http://www.tex.unipi.gr/dep/karalekas/notes/dial7.pdf>
78. <http://www.vision4pharmacy.gr/>
79. <https://deming.org/management-system/fourteenpoints>
80. <https://www.sfee.gr/wp-content/uploads/2015/12/facts-and-figures-greek-final-new.pdf>
81. [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/7a/PDCA\\_Cycle.svg/1213px-PDCA\\_Cycle.svg.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/7a/PDCA_Cycle.svg/1213px-PDCA_Cycle.svg.png)