



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ**  
**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ**  
**ΟΛΙΚΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ**

**GMPS ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟ**  
**ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΚΛΑΔΟ**

**Όνοματεπώνυμο: Καλογεροπούλου Αγγελική**  
**Επιβλέπον Καθηγητής: Μποχώρας Γεώργιος**

Πειραιάς, 2022



## ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ

### ΤΜΗΜΑ ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών

στη «Διοίκηση Επιχειρήσεων – Ολική Ποιότητα» με διεθνή προσανατολισμό

#### ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

(περιλαμβάνεται ως ξεχωριστή [δευτέρα] 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 - Ολική Ποιότητα με διεθνή προσανατολισμό με τίτλο:

..... GMPS ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ .....

..... ΣΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΚΛΑΔΟ .....

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 Αγγελική Καλογεραίου

Ημερομηνία 1/11/2022



Αφιερώνεται στους γονείς μου Σταύρο και Αικατερίνη, στα αδέρφια μου, καθώς και στον  
Γιάννη για την αδιάλειπτη υποστήριξη τους στην επίτευξη των στόχων μου.

# ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ GMP ΣΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΚΛΑΔΟ

Καλογεροπούλου Αγγελική

Σημαντικοί όροι: ψηφιοποίηση, φαρμακευτική βιομηχανία, GMP, QMS, CDMO

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οποιαδήποτε πρόοδος της παραγωγικής διαδικασίας χρειάζεται την ψηφιοποίηση καθώς αποτελεί ένα βασικό βήμα στην ανάπτυξη της. Η διαδικασία της ψηφιοποίησης περιλαμβάνει τόσο την ευελιξία στις αλλαγές, τη βελτίωση της παραγωγικότητας και της αποδοτικότητας, λύσεις μηχανογράφησης και αυτοματοποίησης, επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο τη μείωση του κόστους καθώς και αυξημένη χρήση ρομποτικής. Η φαρμακευτική βιομηχανία (PI) ωστόσο, ήταν ανθεκτική στην ψηφιοποίηση, κυρίως λόγω της πολυπλοκότητας της αλλά και της δίκαιης εμπειρίας της, που συνεπάγεται διαδικασίες κατασκευής και ανάπτυξης. Παρόλα αυτά, υπάρχει σαφής ανάγκη ψηφιοποίησης της φαρμακοβιομηχανίας η οποία αυξάνεται συνεχώς ως ζήτηση τόσο στα νέα φάρμακα όσο και στα παραδοσιακά. Οι Οργανισμοί Κατασκευής Ανάπτυξης Συμβάσεων (CDMO) έχουν μια ιδιαίτερη πρόκληση ψηφιοποίησης. Η ψηφιοποίηση της φαρμακοβιομηχανίας και ιδιαίτερα του CDMO, οφείλει να συνδέονται στενά με τις κύριες πτυχές της Ορθής Κατασκευαστικής Πρακτικής (GMP). Για να μπορέσει κανείς να επιτύχει στην φαρμακοβιομηχανία, η ψηφιοποίηση απαιτεί συνεχή εστίαση στην GMP. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που πρέπει να είναι στο επίκεντρο κατά την ψηφιοποίηση της φαρμακοβιομηχανίας, είναι η στενή συνεργασία με διαρκώς μεταβαλλόμενα ενδιαφερόμενα μέρη. Αυτή η διπλωματική εργασία παρουσιάζει μια επισκόπηση των βασικών πτυχών της ψηφιοποίησης στη φαρμακοβιομηχανία δίνοντας έμφαση στην ορθή κατασκευαστική πρακτική και τα συστήματα διαχείρισης ποιότητας, ενώ συζητά τόσο τις προκλήσεις όσο και τις ευκαιρίες της διαδικασίας, εστιάζοντας στις πρακτικές λύσεις για διαδοχική ψηφιακή υλοποίηση.

Important terms : digitalization, pharmaceutical industry, GMP, QMS, CDMO

## ABSTRACT

Any progress in the production process needs digitalization as it is a key step in its development. The digitalization process includes both flexibility to change, productivity and efficiency improvement, computerization and automation solutions, thus enabling cost reduction as well as increased use of robotics. The pharmaceutical industry (PI), however, has been resistant to digitalization, mainly due to its complexity and fair experience involving manufacturing and development processes. Nevertheless, there is a clear need to digitize the pharmaceutical industry which is constantly growing as demand for both new and traditional medicines. Contract Manufacturing Development Organizations (CDMOs) have a particular digitalization challenge. The digitalization of the pharmaceutical industry and especially the CDMO, must be closely related to the main aspects of Good Manufacturing Practice (GMP). To be able to succeed in the pharmaceutical industry, digitalization requires a constant focus on GMP. Another important factor that needs to be in focus when digitizing the pharmaceutical industry is working closely with ever-changing stakeholders. This thesis presents an overview of the key aspects of digitalization in the pharmaceutical industry with an emphasis on good manufacturing practice and quality management systems, while discussing both process challenges and opportunities, focusing on practical solutions for sequential digital implementation.

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία ολοκληρώνει τον κύκλο των μεταπτυχιακών μου σπουδών στο Τμήμα Οργάνωσης και Διοίκησης επιχειρήσεων στο Πανεπιστήμιο Πειραιά και θα ήθελα να εκφράσω της θερμές μου ευχαριστίες στον καθηγητή κύριο Γεώργιο Μποχώρη και επιβλέπον καθηγητή στην παρούσα διπλωματική εργασία για την πολύτιμη καθοδήγηση, την συμπαράσταση και την εξαιρετη συνεργασία.

Επιπλέον, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες στην οικογένεια μου για την αμέριστη ψυχολογική υποστήριξη τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου. Η συμβολή τους ήταν καταλυτική στην επιτυχή ολοκλήρωση τους.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|  |            |
|--|------------|
| <b>Περίληψη</b> .....  | <b>iv</b>  |
| <b>Abstract</b> .....  | <b>v</b>   |
| <b>Ευχαριστίες</b> .....   | <b>vi</b>  |
| <b>Περιεχόμενα</b> .....   | <b>vii</b> |
| <b>Κατάσταση πινάκων</b> .....   | <b>ix</b>  |
| <b>Πρόλογος</b> .....  | <b>x</b>   |
| <b>Κεφάλαιο 1 – Εισαγωγή</b> .....   | <b>11</b>  |
| <b>Κεφάλαιο 2 - Ποιότητα στη φαρμακοβιομηχανία – Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση</b><br>.....                               | <b>15</b>  |
| 2.1 Θέμα έρευνας 1 .....   | 15         |
| 2.1.1 κατευθυντήριες γραμμές του ΠΟΥ .....   | 15         |
| 2.1.2. Οδηγίες FDA .....   | 16         |
| 2.1.3. Κατευθυντήριες γραμμές της ΕΕ .....   | 16         |
| 2.1.4. Οδηγίες ICH .....   | 17         |
| 2.2. Θέμα έρευνας 2 .....  | 18         |
| 2.2.1. Διαχείριση ποιοτικού κινδύνου .....   | 18         |
| 2.2.2. Ποιότητα βάσει σχεδίου .....  | 18         |
| 2.2.3. Διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες .....   | 18         |
| 2.2.4. Ανάλυση ικανότητας διαδικασίας .....  | 19         |
| 2.2.5. Six Sigma .....   | 19         |
| 2.2.6. Αναλυτικές τεχνολογίες διεργασιών .....   | 20         |
| 2.2.7. Λιτή κατασκευή .....  | 20         |
| 2.2.8. Πλήρης διαχείριση ποιότητας .....   | 23         |
| 2.2.9. Σειρά ISO .....   | 23         |
| 2.2.10. HACCP .....  | 24         |
| 2.3 Αξιολόγηση της ποιότητας των φαρμακευτικών εκδόχων .....   | 25         |
| 2.4 Το καθεστώς παγκοσμιοποίησης των απαιτήσεων GMP για φαρμακευτικά έκδοχα ...  | 26         |
| 2.5 Σημασία και καθεστώς παγκοσμιοποίησης των απαιτήσεων καλής παρασκευαστικής<br>πρακτικής (GMP) .....                  | 27         |
| <b>Κεφάλαιο 3 – GMP/QMS/ψηφιοποίηση στη φαρμακευτική βιομηχανία</b> .....  | <b>34</b>  |
| 3.1 Ορθή παρασκευαστική πρακτική (GMP) στα φαρμακευτικά προϊόντα .....   | 34         |
| 3.2 Οργανισμός ανάπτυξης και κατασκευής συμβάσεων (CDMO) συγκριτικά με την<br>παραδοσιακή παρασκευή φαρμάκων (TDM) ..... | 45         |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.3 Η διαδικασία ψηφιοποίησης στην ανάπτυξη συμβάσεων κατασκευαστικοί οργανισμοί (CDMO).....                                    | 46        |
| 3.4 Λύσεις υλοποίησης.....  | 56        |
| 3.5 Συστήματα Διαχείρισης Ποιότητας (QMS) στο φαρμακευτικό κλάδο.....   | 58        |
| 3.6 Απαιτήσεις συστημάτων διαχείρισης ποιότητας για εθνικές επιθεωρήσεις.....   | 64        |
| 3.7 Η εφαρμογή του κύκλου PDCA στη διαδικασία εσωτερικού ελέγχου συστημάτων διαχείρισης ποιότητας φαρμακευτικών εταιρειών ..... | 72        |
| <b>Κεφάλαιο 3 – Μεθοδολογία έρευνας.....</b>  | <b>84</b> |
| <b>Κεφάλαιο 4 – Δημιουργία διαδικασίας καλών πρακτικών Εργαστηρίου (GLP) .....</b>  | <b>86</b> |
| <b>Κεφάλαιο 5 – Συνοπτική παρουσίαση αποτελεσμάτων έρευνας.....</b>   | <b>86</b> |
| <b>Κεφάλαιο 6 – Συμπεράσματα.....</b>   | <b>93</b> |
| <b>Βιβλιογραφία .....</b>   | <b>99</b> |



## ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 : Κατηγορίες και κύρια θέματα ICH

Πίνακας 2 : Το κόστος των βελτιώσεων του συστήματος στο Lilly

Πίνακας 3 : Συχνά χρησιμοποιούμενα έκδοχα διαλυτοποιητή με βάση τις λειτουργίες του.

Προσαρμογή από: (Cornaire et al., 2004, Kornblum and Stoorak, 1973, Gohel and Jogani, 2005).

Πίνακας 4 : Άλλες λειτουργίες των φαρμακευτικών εκδόχων

Προσαρμογή από: (Cornaire et al., 2004, Kornblum and Stoorak, 1973, Gohel and Jogani, 2005).

Πίνακας 5 : Παραδείγματα τοξικότητας φαρμακευτικών εκδόχων

Προσαρμογή από: (Brewster and Loftsson, 2007, Osterberg and See, 2003, Lass et al., 2012, Golightly et al., 1988).

## Πρόλογος

Η σημασία των παγκοσμιοποιημένων απαιτήσεων ορθής παρασκευαστικής πρακτικής (GMP) ενισχύεται από την παγκοσμιοποίηση της προσφοράς φαρμάκων για τα φαρμακευτικά προϊόντα. Αποτελεί σημαντικό καθήκον των φαρμακευτικών εταιρειών στα πλαίσια της αυξανόμενης ανταγωνιστικής πίεσης στο εξωτερικό αλλά και το εσωτερικό, να βελτιώσουν την ανταγωνιστικότητά τους με την ενίσχυση της εσωτερικής διαχείρισης. Βασισμένο στον καθορισμό της έννοιας του συστήματος διαχείρισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων και της αποτελεσματικότητας του συστήματος διαχείρισης, αυτή η εργασία παρουσιάζει τη χρήση των συστημάτων διαχείρισης ποιότητας και της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής στη φαρμακευτική βιομηχανία. Τα φάρμακα, ως ουσίες οι οποίες μπορούν να θεραπεύουν και να προλαμβάνουν ανθρώπινες ασθένειες, έχουν τη δυνατότητα να διαδραματίσουν βασικό ρόλο στη διατήρηση της ανθρώπινης υγείας καθώς και στη ρύθμιση των ανθρώπινων φυσιολογικών λειτουργιών. Όλες οι χώρες πρότειναν αυστηρές απαιτήσεις διαχείρισης ποιότητας για τις φαρμακευτικές εταιρείες οι οποίες παράγουν φάρμακα λόγω του σημαντικού ρόλου των φαρμάκων (Aharoni Y, 2000).

Ανάμεσα στα πολλά περιεχόμενα του συστήματος διοίκησης των φαρμακευτικών εταιρειών, τα συστήματα διαχείρισης ποιότητας και η ορθή παρασκευαστική πρακτική είναι τα κλειδιά για την ανάπτυξη και επιβίωση της εταιρείας. Συνεπώς, πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη προσοχή από τις φαρμακευτικές εταιρείες στα συστήματα διαχείρισης ποιότητας έτσι ώστε να διασφαλιστεί η αποτελεσματικότητα του έργου της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής. Για τις φαρμακευτικές εταιρείες, δεν αρκεί να υπάρχει ένα τέλειο σύστημα διαχείρισης ποιότητας. Αυτό συμβαίνει κυρίως γιατί οι φαρμακευτικές εταιρείες βρίσκονται σε διαδικασία συνεχούς ανάπτυξης. Το εξωτερικό περιβάλλον της εταιρείας αλλάζει και αναπτύσσεται συνεχώς συμπεριλαμβανομένων του περιφερειακού περιβάλλοντος, του βιομηχανικού περιβάλλοντος και του μακροπεριβάλλοντος (Wade R, 2017). Είναι λοιπόν εξαιρετικά σημαντικό για τις φαρμακευτικές εταιρείες, το σύστημα διαχείρισης ποιότητας να προσαρμόζεται έγκαιρα σύμφωνα με το εξωτερικό περιβάλλον αλλά και τις δικές του αλλαγές για τη διασφάλιση της αποτελεσματικότητας του συστήματος αυτού καθώς και την κάλυψη της ανάπτυξης.

Ωστόσο, στην περίπτωση που μια εταιρεία αποφασίσει να εκτελέσει τη δική της απόφαση για το σύστημα διαχείρισης ποιότητας και την ορθή παρασκευαστική πρακτική, πρέπει να κρίνει σύμφωνα με το αποτέλεσμα εφαρμογής των υφιστάμενων συστημάτων (Tonurist P, Karo E, 2016). Με την ενσωμάτωση από πολλές απόψεις της αποτελεσματικότητας του συστήματος διαχείρισης ποιότητας και της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, κρίνεται απαραίτητη η οικοδόμηση ενός ολοκληρωμένου συστήματος συστηματικής αξιολόγησης δεικτών. Το μοντέλο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας του συστήματος διαχείρισης ποιότητας και της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, μπορεί να αντιμετωπίσει προβλήματα πολλαπλών δεικτών με βάση τους παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του συστήματος διαχείρισης ποιότητας και την ανάλυση των χαρακτηριστικών του.

# Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>

## Εισαγωγή

Η φαρμακευτική βιομηχανία (PI) είναι μια από τις ταχύτερα αναπτυσσόμενους οικολογικούς τομείς με παγκόσμιες πωλήσεις άνω των 1228,45 δισεκατομμυρίων δολαρίων έτος το 2020. Από το 2017, η φαρμακευτική αγορά αναπτύχθηκε στο γρήγορο ετήσιο ποσοστό 5,8%. Τα παγκόσμια έσοδα από τα φαρμακευτικά προϊόντα αγορά ήταν 1143 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ το έτος 2017 ενώ αναμενόταν να φτάσει τα 1462 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ το 2021 (Crawley, 2012). Σύμφωνα με την Inter- Εθνική Διοίκηση Εμπορίου (ITA), η εμπορία και παρασκευή, η ανάπτυξη και η έρευνα, φαρμάκων και βιολογικών για τον άνθρωπο ή κτηνιατρική χρήση βρίσκονται στην καρδιά του κλάδου (Henkel, Innovation- smanagement et al., n.d.). Κατανοείται και προβλέπεται η ζήτηση των καταναλωτών καθώς και η αύξηση της αποτελεσματικότητας της εφοδιαστικής αλυσίδας. Η ψηφιοποίηση αποτελεί τη χρήση του κοινόχρηστου σχηματισμού μέσω συνδεδεμένων συσκευών, ενοποίησης συστημάτων, και πολλά περισσότερα.

Ο κλάδος 4.0 της Φαρμακευτικής Βιομηχανίας θα συμβάλλει μελλοντικά σε μια έξυπνη τεχνολογία αυτοματισμού η οποία θα μπορεί να υποστηρίξει επαυξημένη παραγωγή, όπως τοπική τρισδιάστατη εκτύπωση θεραπειών, τελική κατασκευή, ένα εξατομικευμένο φάρμακο, κ.λπ. (Reinhardt et al., 2021; Hariry et al., 2021). Στον απόηχο του Covid-19, η ψηφιοποιημένη τεχνολογία είναι σημαντικότερη από ποτέ, δίνοντας την ευκαιρία στις επιχειρήσεις όλων των τομέων να βελτιώσουν την απόδοση μέσω οικονομικής βιωσιμότητας, ακριβέστερης πρόβλεψης και προγραμματισμού ισχυρότερων ανταγωνιστικών δεξιοτήτων και καλύτερης παραγωγής (Faraj et al., 2021). Μαζί με αυτό, αμφισβητείται το προηγούμενο μοντέλο προσανατολισμένο στο προϊόν, καθώς έληξαν πολλά διπλώματα ευρεσιτεχνίας, αυξήθηκε η ζήτηση των πελατών, οι πιέσεις των τιμών και ο ανταγωνισμός.

Η διαμόρφωση των βιομηχανιών γίνεται πλέον μέσα από τον ψηφιακό μετασχηματισμό, και ενσωματώνονται στη γκάμα των προσφορών ως ψηφιακές υπηρεσίες πέρα από το προϊόν. Χάρη στην ψηφιοποίηση και τη σύνδεση με την υγεία, αλλάζει το πρόσωπο της υγειονομικής περίθαλψης, έχοντας πλέον τη δυνατότητα να ωφελήσει όλους τους ενδιαφερομένους με την επίτευξη του τριπλού στόχου μείωσης του κατά κεφαλήν κόστους, αύξηση των αποτελεσμάτων της υγείας, και παροχής καλύτερης εμπειρίας φροντίδας (Iglehart, 2014; Fecha, 2017). Κάποια από τα χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού τομέα αποτελούν οι εντατικές περιόδους R&D, το μάρκετινγκ, η μακροχρόνια επένδυση, οι αυστηροί κανόνες, το υψηλό ρίσκο και τα υψηλά περιθώρια κέρδους (Scherer, 2000). Στη φαρμακευτική βιομηχανία, η ανάλυση δεδομένων και η ψηφιοποίηση μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση των υψηλών ποσών διακοπής λειτουργίας των φαρμακευτικών φυτών (Anthony Jnr και Abbas Petersen, 2021). Η επικοινωνία μηχανής με μηχανή και μηχανή- εκμάθηση της τεχνητής νοημοσύνης επιτρέπουν προγνωστική συντήρηση μέσω

του Διαδικτύου των πραγμάτων, αυτόματα διορθωτικές ενέργειες και απρόσκοπτες διαδικασίες (Ngamvichaikit, 2021).

Δεδομένου ότι το περιβάλλον της φαρμακευτικής παραγωγής είναι εξαιρετικά ευαίσθητο και αυστηρά ελεγχόμενο, ακόμη και τα πιο μικρά λάθη μπορεί να έχουν συνέπειες για τη ζωή των ασθενών μαζί με σοβαρές επιδράσεις στην φήμη, και τη νομική και επιχειρηματική φύση του κατασκευαστή (Sehlstedt et al., 2016). Για παράδειγμα, πριν από μερικά χρόνια λόγω των παρατυπιών σε συσκευασίες, ένας παγκόσμιος κατασκευαστής φαρμακευτικών προϊόντων έπρεπε να ανακαλέσει σχεδόν μισό εκατομμύριο δισκία παρακολούθησης της γήρανσης του ανθρώπου στη μονάδα παραγωγής. Η αυτοματοποίηση και η ψηφιοποίηση διασφαλίζουν πλέον τη μείωση παρόμοιων λαθών των εταιρειών στο μέλλον, έχοντας ως αποτέλεσμα τη μείωση της βλάβης στη φήμη της βιομηχανίας αλλά και των οικονομικών συνεπειών αυτής (Kitson et al., 2018). Ορισμένοι από τους φαρμακευτικούς οργανισμούς δημιούργησαν ρομποτικούς και ψηφιακούς αισθητήρες και επένδυσαν σε υψηλή διαθεσιμότητα της τεχνολογίας των υπολογιστών, για να αποφευχθούν ανησυχίες σχετικά με τη μεταφορά δεδομένων μεταξύ των μονάδων.

Από αυτή τη διαδικασία προήλθε μια πλήρως αυτοματοποιημένη γραμμή παραγωγής που διευκολύνει σε μεγάλο βαθμό τις διαδικασίες συντήρησης του καθαρού χώρου, για τη διαχείριση και σύλληψη ηλεκτρονικών αρχείων της εκάστοτε παρτίδας, καθώς και ανάλυση της απόδοσης της διαδικασίας για την εφαρμογή τυχόν αλλαγών. Η διαχείριση προσφοράς-ζήτησης βελτιώνεται σημαντικά καθώς ενσωματώνονται αποτελεσματικά οι ψηφιακές πληροφορίες πάνω-κάτω στην εφοδιαστική αλυσίδα (Zhou, 2013). Η φαρμακευτική βιομηχανία βρίσκεται σε σημαντική εξέλιξη μέσα από μετασχηματισμούς, ενώ οι φαρμακευτικές εταιρείες βρίσκονται ακόμη στη φάση πειραματικού σταδίου όταν πρόκειται για την προσφορά ψηφιακών υπηρεσιών πέρα από τα παραδοσιακά προϊόντα (Parida et al., 2019). Η ψηφιοποίηση στο ΠΙ μπορεί να είναι εξαιρετικά επωφελής τόσο για μεγάλες όσο και για μικρές επιχειρήσεις (Lakshmi και Patel, 2020).

Για παράδειγμα, με τη χρησιμοποίηση της ψηφιοποίησης για να αναπτυχθούν πλαστά φαρμακευτικά προϊόντα με δυνατότητα παρακολούθησης. Οι αριθμοί μέσω της αλυσίδας εφοδιασμού, θα πρέπει να ικανοποιούν τους επερχόμενους κανονισμούς σειριοποίησης και να διασφαλίζουν την ποιότητα (Anderson, 2018) (Rosenbaum et al., 2017). Οι φαρμακευτικές εταιρείες υιοθετώντας την ψηφιοποίηση, εκπληρώνουν την προβλεπόμενη αύξηση της ζήτησης από τις παγκόσμιες αγορές. Χρησιμοποιούν την ψηφιοποίηση για την αλληλεπίδραση με τους διανομείς και τους προμηθευτές πιο γρήγορα χρησιμοποιώντας ανταλλαγές πληροφοριών που βασίζονται στο cloud, την αποκάλυψη της παραγωγικής απόδοσης των επιχειρήσεων για τη μείωση του κόστους και τη συμμόρφωση με τους κανονισμούς (Kumar, 2014).

Επιπλέον, οι εφαρμογές υγείας, τα κοινωνικά μέσα, οι έξυπνοι αισθητήρες και οι αυτοματισμοί, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να παρακολουθηθεί η συμμόρφωση της ιατρικής και η πρόβλεψη ζήτησης σε όλες τις περιφέρειες, επιτρέποντας να γίνει σε

πραγματικό χρόνο (van Velthoven et al., 2019). Αντίθετα με άλλες επιχειρήσεις, ο κλάδος της υγειονομικής περίθαλψης αντιμετωπίζει δυσκολίες στην παράδοση ψηφιακών εργαλείων στους τελικούς χρήστες (Chilukuri et al., 2014). Ωστόσο, ο φαρμακευτικός τομέας έχει μια προϊστορία όπου υπήρξε απρόθυμος να αγκαλιάσει τις ψηφιακές λύσεις και να προσαρμοστεί στη νέα τεχνολογία.

Γι' αυτό η αποδοχή των ψηφιακών υπηρεσιών στις φαρμακευτικές βιομηχανίες, έχει προχωρήσει σχετικά αργά (Lee et al., 2019). Ωστόσο, η ψηφιοποίηση με την πανδημία του Covid-19 φαίνεται να έχει δημιουργήσει συνεχή απειλή και άνευ προηγουμένου ανησυχίες ενώ αποτελεί τον καλύτερο τρόπο για να διασφαλιστεί ότι όλοι έχουν πρόσβαση σε ασφαλή φάρμακα (Ayati et al., 2020). Είναι σαφές ότι ο φαρμακευτικός κλάδος χρειάζεται να εφαρμόσει εργαλεία ψηφιοποίησης, ενώ είναι απαραίτητο να συνεχιστεί η παράδοση ιατρικών προϊόντων σύμφωνα με την αυξανόμενη ζήτηση ενός συνεχώς μεταβαλλόμενου κόσμου. Αν και αρκετοί τομείς εμφανίζουν επιτυχημένες εμπειρίες ψηφιοποίησης, το ΡΙ έχει πολύ καθυστερημένη και περιορισμένη εμπειρία.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα είναι το πρωταρχικό στοιχείο της υγειονομικής περίθαλψης και πρέπει να παρασκευάζονται με την υψηλότερη ασφάλεια, ποιότητα και επίπεδο αποτελεσματικότητας. Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον στη φαρμακευτική βιομηχανία πλέον είναι ότι υπάρχουν πολλές αρχές για την απόκτηση τέτοιας ποιότητας. Μία από τις σημαντικές αρχές που ακολουθούν οι βιομηχανίες είναι η επικύρωση. Είναι η τέχνη της εξάσκησης και του σχεδιασμού των σχεδιασμένων βημάτων, μαζί με την επανεπικύρωση και πιστοποίηση εξοπλισμού, συστήματα υπολογιστών, τεκμηρίωση για όλες τις διαδικασίες και μεθόδους. Σύμφωνα με μελέτες επικύρωσης GMP, είναι απαραίτητο και απαιτείται να είναι γίνεται σύμφωνα με προκαθορισμένα πρωτόκολλα. Το κύριο σχέδιο επικύρωσης (VMP) παρέχει ένα ενημερωμένο σχέδιο για την επίτευξη και τη διατήρηση της ευκολίας, περιγράφει τα συστήματα που πρέπει να επικυρωθούν και καθορίζει ποιες αρχές εμπλέκονται στην πιστοποίηση μιας εγκατάστασης. Το VMP είναι αρκετά διαφορετικό από τη διαδικασία επικύρωσης (SOP), η οποία εξηγεί τη συγκεκριμένη διαδικασία για εκτέλεση δραστηριοτήτων επικύρωσης.

Τα Συστήματα Διαχείρισης Ποιότητας (QCS) φορέων της φαρμακευτικής βιομηχανίας στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης (Pharmaceutical Quality Systems, PQS) που ασχολείται με την εμπορία και παραγωγή φαρμακευτικών ουσιών (Active Pharmaceutical Συστατικά, API), το τελικό ιατρικό προϊόν (MP) και τη φαρμακευτική ανάπτυξη, έχουν ελεγχθεί συστηματικά από αρμόδιους ελεγκτές για να συμμορφωθούν με όλες τις απαιτήσεις που τίθενται για τέτοια συστήματα και την κατασκευή συστάσεων για βελτίωση. Οι απαιτήσεις αυτές είναι υποχρεωτικές σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες Ορθής Παραγωγικής Πρακτικής (GMP). Ρυθμίζουν τις προσεγγίσεις σχεδιασμού, τα μέσα ανάλυσης και αξιολόγησης, τις μεθόδους, και την αποτελεσματικότητα των διαδικασιών PQS, καθώς και τους μηχανισμούς βελτιστοποίησης των δραστηριοτήτων των φαρμακευτικών εταιριών (PC) (EudraLex, n.d.) .

Μέσω Εσωτερικών Ελέγχων (EA) (αυτοεπιθεώρηση), μπορεί να αξιολογηθεί ο βαθμός συμμόρφωσης με τις απαιτήσεις GMP, καθώς και ο βαθμός επίτευξης στόχου στον τομέα

της ποιότητας. (Lebedynets VO, Karamavrova TV, 2017) . Η ύπαρξη προβλημάτων σχετίζεται με τις ακόλουθες πτυχές του ελέγχου:

- Αύξηση της ικανότητας των ελεγκτών
- Εισαγωγή μέτρων για να βελτιωθεί η διαδικασία ελέγχου
- Εκπαίδευση ελεγκτών
- Εφαρμογή διαφορετικών μεθόδων ελέγχου
- Σχεδιασμός ελέγχων με γνώμονα τον κίνδυνο και τη διαδικασία
- Ταξινόμηση και ερμηνεία καταστάσεων κατά τον έλεγχο
- Ορισμός των προληπτικών και διορθωτικών ενεργειών (CAPA).

Γενικά, οι πτυχές της Ορθής Παραγωγικής Πρακτικής (GMP) στο ΡΙ και το GMP αποτελούν βασικά στοιχεία για την εφαρμογή της βιομηχανικής ψηφιοποίησης, και για αυτό το λόγο πραγματοποιήθηκε η συγκεκριμένη εργασία ανασκόπησης που εστιάζει στις διαδικασίες GMP και QMS, που είναι σημαντικές όταν πρόκειται για την ψηφιοποίηση της φαρμακευτικής βιομηχανίας.

## Βιβλιογραφία κεφαλαίου

- Crawley, M.J., 2012. *The R Book*. John Wiley & Sons.
- Del Ciello, R., 2005. Current good manufacturing practices. In: *Good Design Practices for GMP. Pharmaceutical Facilities*, C.R.C. Press, pp. 49–66.
- Reinhardt, I.C., Oliveira, J.C., Ring, D.T., 2021. Industry 4.0 and the future of the pharmaceutical industry. *Pharm. Eng.*
- Hariry, R.E., Barenji, R.V., Paradkar, A., 2021. From industry 4.0 to pharma 4.0. In: *Handbook of Smart Materias Technologies and Devices*, pp. 1–22
- Faraj, S., Renno, W., Bhardwaj, A., 2021. Unto the breach: what the COVID-19 pandemic exposes about digitalization. *Inf. Organ.* 31 (1), 100337.
- Iglehart, J.K., 2014. *Connected Health: Emerging Disruptive Technologies*.
- Fecha, P.M.S., 2017. *The Return of the Investment of the Digital Channels in Pharmaceutical Industry*. Universidade de Coimbra.
- Scherer, F.M., 2000. The pharmaceutical industry. *Handb. Health Econ.* 1, 1297–1336.
- Anthony Jnr., B., Abbas Petersen, S., 2021. Examining the digitalisation of virtual enterprises amidst the COVID-19 pandemic: a systematic and meta-analysis. *Enterprise Inform. Syst.* 15 (5), 617–650
- Ngamvichaikit, A., 2021. Leveraging design thinking for pharmaceutical digital marketing. *Asian J. Business Res.* Vol. 11 (1)
- Sehlstedt, U., Bohlin, N., de Mar'e, F., Beetz, R., 2016. Embracing digital health in the pharmaceutical industry. *Int. J. Healthcare Manag.* 9 (3), 145–148.
- Kitson, P.J., Marie, G., Francoia, J.-P., Zalesskiy, S.S., Sigerson, R.C., Mathieson, J.S., Cronin, L., 2018. Digitization of multistep organic synthesis in reactionware for ondemand pharmaceuticals. *Science* 359 (6373), 314–319.
- Zhou, J., 2013. Digitalization and intelligentization of manufacturing industry. *Adv. Manuf.* 1 (1), 1–7.
- Parida, V., Sjödin, D., Reim, W., 2019. *Reviewing Literature on Digitalization, Business Model Innovation, and Sustainable Industry: Past Achievements and Future Promises*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute
- Lakshmi, B., Patel, S., 2020. *Digital Marketing in Pharmaceutical Industry—An Overview and Assessment*.
- Anderson, S., 2018. The digitization of the Pharmaceutical Historian archive. *Pharm. Hist.* 48, 2

- Rosenbaum, M.S., Ramírez, G.C., Edwards, K., Kim, J., Campbell, J.M., Bickle, M.C., 2017. The digitization of health care retailing. *J. Res. Interact. Mark.*
- Kumar, L., Panigrahi, C., 2014. Communication with doctors: empowering Pharma field force with modern marketing techniques. *Asian J. Manag. Res.* 5 (2).
- van Velthoven, M.H., Cordon, C., Challagalla, G., 2019. Digitization of healthcare organizations: the digital health landscape and information theory. *Int. J. Med. Inform.* 124, 49–57.
- Chilukuri, S., Rosenberg, R., Van Kuiken, S., 2014. A Digital Prescription for Pharma Companies. McKinsey & Company, pp. 1–6.
- Lee, J., Cameron, I., Hassall, M., 2019. Improving process safety: what roles for Digitalization and Industry 4.0? *Process. Saf. Environ. Prot.* 132, 325–339.
- Ayati, N., Saiyarsarai, P., Nikfar, S., 2020. Short and long term impacts of COVID-19 on the pharmaceutical sector. *DARU J. Pharmaceut. Sci.* 28 (2), 799–805.
- EudraLex-Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines [online]. Available at: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en).
- Lebedynets VO, Karamavrova TV. Analiz funktsionuvannia protsesu vnutrishnoho audytu na vitchyznianskykh farmatsevtichnykh pidpriemstvakh. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorov'ia.* 2017; 3(3):58-65.



## Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>

### Ποιότητα στη φαρμακοβιομηχανία – Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση

#### Εισαγωγικά

Η ποιότητα στη φαρμακοβιομηχανία αποτελεί ένα πολύ σημαντικό θέμα. Θεωρώντας δεδομένο ότι ο κόσμος συγκεντρώθηκε με στόχο να εναρμονίσει τους οδηγούς, τις πρακτικές και την έναρξη των τρεχουσών καλών πρακτικών παραγωγής του FDA, το cGMP. για τον 21ο αιώνα, έφτασαν σε μια αυξανόμενη συνειδητοποίηση για τη σημασία της ποιότητας του φαρμακευτικού προϊόντος (Woodcock, 2004). Η επίγνωση αυτή αντιπροσωπεύεται μέσα από την εμφάνιση πολλών ορισμών οι οποίοι ορίζουν ακριβώς ποια πρέπει να είναι η ποιότητα του φαρμάκου (Lee and Webb, 2009). Έχουν γραφτεί πολλά άρθρα για να καταδείξουν την ιδιαίτερη φύση της σχέσης πελάτη – προϊόντος των ασθενών και των φαρμάκων (Woodcock, 2004).

Επιπρόσθετα, τονίστηκε ο σημαντικός ρόλος της κυβέρνησης μέσα από την κοινή δήλωση μεταξύ της διεθνούς φαρμακευτικής ομοσπονδίας FIP και της διεθνούς ομοσπονδίας παρασκευαστών ενώσεων φαρμακευτικών προϊόντων IFPMA, ώστε να διασφαλιστεί η ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος για την προστασία του ασθενούς (FIP Council, 1999). Έχοντας ως δεδομένο ότι η φαρμακευτική βιομηχανία αποτελεί μία από τις πιο στενά ρυθμιζόμενες βιομηχανίες για περισσότερα από 50 χρόνια (Woodcock, 2004). Η FDA ξεκίνησε από το 2002 μια πρωτοβουλία για την αντιμετώπιση του cGMP για τον 21ο αιώνα (Woodcock, 2004). Η προσπάθεια αυτή περιλάμβανε τη λήψη μιας νέας ματιάς τόσο στα βιομηχανικά όσο και στα ρυθμιστικά συστήματα για διασφάλιση της ποιότητας του φαρμάκου (Larson, 2006).

**2.1 Θέμα έρευνας 1:** κατευθυντήριες γραμμές για τη φαρμακευτική ποιότητα. Οι πιο σημαντικές οδηγίες οι οποίες έχουν μεγάλη εφαρμογή στη φαρμακευτική βιομηχανία είναι:

#### 2.1.1 Κατευθυντήριες γραμμές του ΠΟΥ

Ο ΠΟΥ δημοσίευσε ένα εγχειρίδιο για την GMP συγκεκριμένα, με τίτλο: Quality assurance of pharmaceuticals, a compendium σχετικών υλικών και κατευθυντήριων γραμμών, Τόμος 2: καλή κατασκευή πρακτικών επιθεώρησης και τουρισμού (Quality Assurance of Pharmaceuticals, 2004).

Αποτελείται από 4 κεφάλαια:

- Κεφάλαιο 1: ΠΟΥ GMP: κύριες αρχές για τα φαρμακευτικά προϊόντα.
- Κεφάλαιο 2: Καλές πρακτικές παραγωγής: υλικά έναρξης
- Κεφάλαιο 3: Ορθές παρασκευαστικές πρακτικές: ειδικά φαρμακευτικά κυψελοειδή προϊόντα.

- Κεφάλαιο 4: Επιθεώρηση.

Και 7 παραρτήματα:

Παράρτημα 3: Ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα.

Παράρτημα 4: Ορθές παρασκευαστικές πρακτικές για φαρμακευτικά προϊόντα : κύριες αρχές.

Παράρτημα 5: Υπόδειγμα Πιστοποιητικού GMP.

Παράρτημα 6: Αποστειρωμένα φαρμακευτικά προϊόντα.

Παράρτημα 6: Οδηγίες για την επιθεώρηση GMP.

Παράρτημα 7: Έλεγχος προέγκρισης.

Παράρτημα 8: Απαιτήσεις συστήματος ποιότητας για την εθνική επιθεώρηση GMP.

### **2.1.2. Οδηγίες FDA**

Οι κατασκευαστές φαρμάκων μόλις άρχισαν να εφαρμόζουν και να καταλαβαίνουν τους cGMPs του FDA για τον 21ο αιώνα: η πρωτοβουλία πρέπει να σκιαγραφεί σε μακροπρόθεσμα αλλά και άμεσα στάδια για τα οποία ο FDA πιστεύει ότι θα χρειαστούν δύο χρόνια να εφαρμοστούν (Larson 2004). Από την τεχνική πλευρά, ο FDA αναφέρει τρεις έννοιες οι οποίες θα καθοδηγήσουν τη διαδικασία επαναξιολόγησης: πρόοδοι στην την τεχνολογία παραγωγής και τη φαρμακευτική επιστήμη, πρόοδοι στην επιστήμη διαχείρισης ποιότητας και πρόοδοι στην επιστήμη διαχείρισης κινδύνου (Larson, 2004). Οι πιο σημαντικές οδηγίες είναι ο κανονισμός Code of Federal 210, 211.

21CFR Μέρος 210: Οι κανονισμοί περιέχουν την ελάχιστη ισχύουσα ορθή κατασκευαστική πρακτική για τα χειριστήρια, τις εγκαταστάσεις, τις μεθόδους που θα χρησιμοποιηθούν για την διατήρηση, συσκευασία, επεξεργασία ή κατασκευή ενός φαρμάκου για να διασφαλιστεί ότι ένα τέτοιο φάρμακο πληροί τις απαιτήσεις του νόμου ως προς την ασφάλεια, και έχει την δύναμη και την ταυτότητα καθώς συναντά τα χαρακτηριστικά καθαρότητας και την ποιότητας που ισχυρίζεται ότι διαθέτει.

21CFR Μέρος 211: Οι κανονισμοί σε αυτό το μέρος περιέχουν την ελάχιστη τρέχουσα ορθή πρακτική παραγωγής για την προετοιμασία φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία θα χορηγηθούν σε ανθρώπους ή ζώα. Ο FDA κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα σύγχρονα συστήματα ποιότητας συνδυαστικά με τη γνώση του προϊόντος και τις διαδικασίες παραγωγής, μπορεί να χειριστούν πολλά είδη αλλαγών σε διαδικασίες, εξοπλισμό και εγκαταστάσεις, χωρίς να απαιτείται κανονιστική υποβολή (Fraser, 2005).

### **2.1.3. Κατευθυντήριες γραμμές της ΕΕ**

Ο πυρήνας της νομοθεσίας της Ευρωπαϊκής Ένωσης στον φαρμακευτικό τομέα συγκεντρώνεται στους τόμους 1 και 5 της δημοσίευσης «Οι κανόνες που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρώπη Ένωση».

- Τόμος 1 – Η φαρμακευτική νομοθεσία της ΕΕ για τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση.
- Τόμος 5 – Φαρμακευτική νομοθεσία της ΕΕ για τα φαρμακευτικά προϊόντα για κτηνιατρική χρήση.

Η βασική νομοθεσία υποστηρίζεται από μια σειρά κατευθυντήριων γραμμών που δημοσιεύονται επίσης στους παρακάτω τόμους του «Οι κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση»:

- Τόμος 2 – Ειδοποίηση και ρυθμιστικός οδηγός- γραμμές προς τους αιτούντες για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση.
- Τόμος 3 – Επιστημονικές οδηγίες για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση.
- Τόμος 4 – Κατευθυντήριες γραμμές για καλές πρακτικές παραγωγής για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση.
- Τόμος 6 – Ρυθμιστικός οδηγός- γραμμές και ειδοποίηση προς τους αιτούντες για φαρμακευτικά προϊόντα για κτηνιατρική χρήση.
- Τόμος 7 – Επιστημονικές οδηγίες για φαρμακευτικά προϊόντα για κτηνιατρική χρήση.
- Τόμος 8 – Μέγιστα όρια υπολειμμάτων.
- Τόμος 9 – Κατευθυντήριες γραμμές για τη φαρμακοεπαγρύπνηση για τα βασικά ιατρικά προϊόντα για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση.
- Τόμος 10 – Οδηγίες για κλινική δοκιμή.

#### 2.1.4. Οδηγίες ICH

Η Διεθνής Διάσκεψη για να εναρμονιστούν οι τεχνικές απαιτήσεις (ICH) για την καταχώριση φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση, αποτελεί ένα ειδικό έργο το οποίο συγκεντρώνει τις ρυθμιστικές αρχές των Ηνωμένων Πολιτειών, της Ιαπωνίας και της Ευρώπης, καθώς και εμπειρογνομόνων από τη φαρμακοβιομηχανία και στις τρεις αυτές περιοχές, ώστε να συζητήσουν τεχνικές και επιστημονικές πτυχές στην εγγραφή του προϊόντος. Αυτή η εναρμόνιση έχει ως στόχο την αποτελεσματική χρήση υλικών, ζωικών και ανθρώπινων πόρων, καθώς και την απομάκρυνση οποιασδήποτε καθυστέρησης η οποία δεν είναι απαραίτητη ώστε να υπάρξει διαθεσιμότητα και παγκόσμια ανάπτυξη νέων φαρμάκων, διατηρώντας παράλληλα τις διασφαλίσεις σχετικά με τις ρυθμιστικές υποχρεώσεις της προστασίας της δημόσιας υγείας, την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ποιότητα.

**2.2. Θέμα έρευνας 2:** γενικές πρακτικές που εφαρμόστηκαν πρόσφατα στο φαρμακευτική βιομηχανία

### **2.2.1. Διαχείριση ποιοτικού κινδύνου**

Όλες οι διαδικασίες και τα προϊόντα περιέχουν ένα εγγενές στοιχείο κινδύνου (Griffith, 2004). Ένας οργανισμός ο οποίος σκοπεύει να εφαρμόσει μια αποτελεσματική προσέγγιση διαχείρισης κινδύνων ποιότητας, θα πρέπει να περιέχει ένα σαφή ορισμό του τι θεωρείται κίνδυνος ο οποίος θα πρέπει να συμφωνηθεί λόγω των εξαιρετικά πολλών ενδιαφερόμενων μερών στη φαρμακοβιομηχανία και των αντίστοιχων ποικίλων ενδιαφερόντων τους (ICH Q9, 2003). Ο FDA παρατήρησε ότι πρέπει να αναδιοργανωθεί η διαδικασία διεργασιών και υποχρεώσεων για να συγχωνευθεί η χρήση του προγράμματος διαχείρισης κινδύνου γραμμαρίων (RMP) εντός των ρυθμιζόμενων βιομηχανιών και του οργανισμού. Κατά συνέπεια, ο FDA ξεκίνησε να δημοσιεύει θέσεις κατευθυντήριων γραμμών και εγγράφων σχετικά με το τι αναμένεται σε ένα RMP (Griffith, 2004).

Τα σχέδια διαχείρισης κινδύνου θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό του κινδύνου (Griffith 2004). Η Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας ορίζεται ως η μέθοδος για να ελεγχθεί και να αξιολογηθεί η επανεξέταση και επικοινωνία των κινδύνων της ποιότητας του φαρμάκου (φαρμακευτικού προϊόντος) μέσω του κύκλου ζωής της Uct όπου οι αποφάσεις μπορούν να ληφθούν σε οποιοδήποτε σημείο της διαδικασίας (ICH Q9, 2003). Στην οδηγία με τίτλο Χρήση-Ασφάλεια Ιατρικών Συσκευών: η χρησιμοποίηση των ανθρώπινων παραγόντων της μηχανικής στη διαχείριση κινδύνου, Διευκρινίζεται ο τρόπος με τον οποίο θα πρέπει να παρουσιάζονται οι κίνδυνοι οι οποίοι σχετίζονται με τη χρήση ιατροτεχνολογικών προϊόντων ενώ κατευθύνονται προς την ανάπτυξη μιας συσκευής ως μέρος της διαχείρισης κινδύνου (CDRH, 2000).

### **2.2.2. Ποιότητα βάσει σχεδίου**

Το ICH Q8 ορίζει τον χώρο σχεδιασμού με την έννοια ότι η ποιότητα δεν μπορεί να δοκιμαστεί σε προϊόν, αλλά να ενσωματωθεί από το σχεδιασμό (ICH Q8, 2005–2008). Με βάση το ICH Q8 το οποίο αφορά τη φαρμακευτική ανάπτυξη με στόχευση σχεδιασμού ποιότητας στη διαδικασία παραγωγής, σκευασμάτων και στο συστατικό παρασκευασμάτων, για την παροχή της προτεινόμενης απόδοσης του προϊόντος. Γίνεται παρουσίαση του χώρου σχεδιασμού από τον αιτούντα ενώ υπόκειται σε κανονιστική έγκριση και αξιολόγηση (ICH Q8, 2005–2008). Σε αυτές τις περιπτώσεις, υπάρχουν ευκαιρίες για περαιτέρω ανάπτυξη περισσότερο ευέλικτων ρυθμιστικών προσεγγίσεων. Η διεξαγωγή και ο εκ νέου σχεδιασμός της φαρμακευτικής ανάπτυξης, οφείλει να είναι συνεπής με τον επιδιωκόμενο επιστημονικό σκοπό (ICH Q8, 2005–2008).

### **2.2.3. Διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες**

Κάποιες ελλείψεις συστήματος καθώς και οι μη συμμορφώσεις QMS, συμπεριλαμβανομένης της νομικής μη συμμόρφωσης, οφείλει να αναλυθεί ώστε να

εντοπιστούν τάσεις ή πρότυπα. Ο εντοπισμός τάσεων Μπορεί να επιτρέψει στον κατασκευαστή την πρόβλεψη και την αποτροπή μελλοντικών προβλημάτων (EPA, 2009). Ο οργανισμός οφείλει να επικεντρωθεί στη διόρθωση και την πρόληψη προβλημάτων. Η πρόληψη προβλημάτων Γενικά είναι φθηνότεροι σχετικά με τη διόρθωσή τους αφού εμφανιστούν. Ο οργανισμός οφείλει επίσης να ξεκινήσει να σκέφτεται εξετάζοντας παράλληλα τα προβλήματα ως ευκαιρίες βελτίωσης (EPA, 2009). Η «ανάλυση ριζικής αιτίας» αποτελεί μια διαδικασία με την οποία ο κατασκευαστής έχει τη δυνατότητα να εντοπίσει τις αιτίες καθώς και τις προληπτικές ενέργειες (EPA, 2009). Σε γενικές γραμμές, οι ειδικοί της CAPA συνιστούν αυτή τη βασική αιτία.

Οι έρευνες ακολουθούν μια διαδικασία τεσσάρων βημάτων (Bartholomew, 2006):

- Προσδιορισμός του προβλήματος
- Αξιολόγηση του μεγέθους τους η οποία περιλαμβάνει την αξιολόγηση του κινδύνου
- Ανάθεση και διερεύνηση ευθύνης
- Τεκμηρίωση και ανάλυση της βασικής αιτίας του προβλήματος

παραδείγματος χάρη, η Alcon Laboratories Inc., χρησιμοποίησε ένα νέο σύστημα παρακολούθησης διορθωτικών ενεργειών το οποίο βοήθησε στην ένωση πολλών διορθωτικών και προληπτικών συστημάτων δράσης σε παγκόσμιο επίπεδο, έχοντας ως αποτέλεσμα ταχύτερο χρόνο στο κλείσιμο των διορθωτικών ενεργειών τόσο στην ταχύτητα της πληροφόρησης όσο και στην πρόσβαση σε αυτήν, να είναι πολύ μεγαλύτερα και τελικά πιο ποιοτικά έτσι ώστε οι επαγγελματίες να μπορούν να επικεντρωθούν σε σημαντικά θέματα (Davis, 2003).

#### **2.2.4. Ανάλυση ικανότητας διαδικασίας**

Η ικανότητα διεργασίας είναι η σύγκριση της «Φωνής του Πελάτη» (VOC) με το «Voice of the Process» (VOP). Το VOC, είναι βασισμένο στις απαιτήσεις των πελατών, ενώ ορίζεται από την προδιαγραφή των ορίων αναγνώρισης της διαδικασίας, τα οποία είναι σταθερά ενώ από-επιβάλλεται ένα πρόστιμο από όρια ελέγχου βασιζόμενο σε δεδομένα απόδοσης τα οποία ποικίλλουν με την πάροδο του χρόνου (Tarpley, 2004). Πριν από αρκετά χρόνια αναπτύχθηκαν μετρήσεις όπως ο δείκτης ικανότητας, δηλαδή το Cp και το Cpk, ώστε να υπολογιστεί αυτή η σύγκριση μεταξύ των ορίων προδιαγραφών και ελέγχου (Tarpley, 2004). Ο δείκτης ικανότητας είναι μια αναλογία η οποία συγκρίνει την εξάπλωση της ανοχής και της διαδικασίας των αποτελεσμάτων σε ένα μόνο αριθμό. είναι ένα εργαλείο το οποίο χρησιμοποιείται για να συγκριθεί η απόδοση της διαδικασίας (Ruth II, 2005).

#### **2.2.5. Six Sigma**

Οι Harry and Schroeder (2000) ορίζουν το Six Sigma ως «. . μια επιχειρησιακή διαδικασία η οποία επιτρέπει στις εταιρείες τη δραματική αύξηση των κερδών τους με τον εξορθολογισμό των λειτουργιών, την εξάλειψη ελαττωμάτων ή λαθών της εταιρείας, καθώς και τη βελτίωση της ποιότητας. . .» έχει την ικανότητα να βοηθήσει έναν οργανισμό να μειώσει τα ελαττώματα καθώς και να βελτιώσει την κερδοφορία του με τη χρήση πολλών βασικών αρχών (Harry and Schroeder, 2000; Johnson and Swisher, 2003; Pande et al., 2000; Williams 2003; Goeke και Offodile, 2005). Το έργο Six Sigma βασίζεται στο μοντέλο

DMAIC (Stamatis, 2002). Το μοντέλο DMAIC αποτελεί το γενικό μοντέλο της μεθοδολογίας στην ανάλυση μεθόδου Six Sigma. Είναι ένα αρκτικόλεξο που σημαίνει Ορισμός, Μέτρο, Ανάλυση, Βελτίωση και Έλεγχος. Κάποιες φορές το μοντέλο αυτό περιλαμβάνει αναγνωρισμένα στοιχεία ευαισθητοποίησης του μοντέλου. Κάθε ένα από τα στοιχεία, αντιμετωπίζει μια διαφορετική πτυχή της συνολικής βελτίωσης – στρατηγικής (Stamatis, 2002). Το επίπεδο Six Sigma της φαρμακευτικής βιομηχανίας είναι από 2 έως 3. Κάτι τέτοιο μπορεί να οδηγήσει σε ελαττώματα 25-35% (Hussain, 2005).

Οι Haleem et al. έδωσαν ένα παράδειγμα φαρμακευτικών εταιρειών οι οποίες υιοθέτησαν τη μεθοδολογία αυτή, όπως είναι η AstraZeneca, όπου το ποιοτικό και το λειτουργικό προσωπικό εκπαιδεύτηκαν για να εφαρμόσουν καθημερινά τις αρχές DMAIC, για να μετρήσουν και να βελτιώσουν την απόδοση μέσω ομάδων διαλειτουργικής «συνεχούς βελτίωσης» (CI) (Shanley, 2005). Πριν από δύο χρόνια, στο Westborough της Μασαχουσέτης, διαλειτουργικές ομάδες CI οι οποίες περιλαμβάνουν QA και μηχανικούς οι οποίοι εφαρμόζουν τις αρχές DMAIC ώστε να επιλύσουν σημαντικά προβλήματα χωρητικότητας για ένα βασικό προϊόν. Οι ομάδες αυτές, ανακάλυψαν άχρηστες διαδικασίες, προσθέτοντας ουσιαστικά 20 εκατομμύρια επιπλέον μονάδες χωρητικότητας ανά έτος. Μια επένδυση κεφαλαίου μικρότερη από 100.000 \$ οδήγησε σε κέρδη 60 έως 70 εκατομμυρίων \$ σε έσοδα, χωρίς να προσλάβει νέο προσωπικό όπως ανέφερε ο Ρον Μάθιους, αντιπρόεδρος της αλυσίδας παραγωγής και εφοδιασμού στην εταιρεία (Shanley, 2005).

#### **2.2.6. Αναλυτικές τεχνολογίες διεργασιών**

Οι Τεχνολογίες ανάλυσης διεργασιών (PAT) διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην ικανή «ποιότητα βάσει σχεδίου» και επιστημονική πτυχή της κατασκευής. Ο κύριος στόχος του PAT είναι ο έλεγχος και η κατανόηση της διαδικασίας παραγωγής μέσω της εφαρμογής ολοκληρωμένων μαθηματικών, μικροβιολογικών, φυσικών και χημικών μεθόδων ανάλυσης. Έχει εφαρμοστεί σε μη φαρμακευτική βιομηχανία για αρκετά χρόνια, αποφέροντας αποτελεσματικότητα κατασκευής και εξοικονόμηση κόστους (Fraser, 2005). Η εφαρμογή αυτή μπορεί να φέρει πολλές βελτιώσεις και οφέλη για πολλές φαρμακευτικές διαδικασίες. Τα οφέλη αυτά είναι μείωση του αυξημένου χρόνου λειτουργίας παραγωγής και απόρριψης παραγωγής, βελτιωμένη απόδοση κατασκευής και χαμηλότερος κύκλος παραγωγής (Rockwell Automation, 2004). Στη φαρμακοβιομηχανία, υπήρξαν αρκετές υποβολές επιτυχούς πρωτοκόλλου συνδεσιμότητας PAT, οι οποίες κυμαίνονται από το να εφαρμοστεί η λειτουργία μιας μονάδας στην Glaxo- SmithKline σε μια πιο ολοκληρωμένη εφαρμογή που καλύπτει και το φαρμακευτικό προϊόν και την ουσία στη Sanofi-Aventis (Shanley, 2005).

#### **2.2.7. Λιτή συναρμολόγηση**

Μετά το δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο ο κόσμος αντιμετώπιζε μια φθίνουσα οικονομική υλική και ανθρώπινη αποζημίωση πηγών κάτι που αποφάσισαν να ξαναχτίσουν Ιάπωνες κατασκευαστές. Οι συνθήκες αυτές οδήγησαν στο να αναπτυχθούν νέες με χαμηλότερο κόστος πρακτικές συναρμολόγησης. Οι πρώτοι Ιάπωνες ηγέτες όπως το Eiji Toyoda της Toyota Motor Company, Taiichi Ohno και ο Shingeo Shingo ανέπτυξαν μια πειθαρχημένη

διαδικασία επικεντρωμένου συστήματος παραγωγής το οποίο είναι τώρα γνωστό ως «Toyota Production System», ή «Lean production». Ο στόχος αυτού του συστήματος ήταν να ελαχιστοποιηθεί η κατανάλωση των πόρων που δεν πρόσθεταν καμία αξία σε ένα προϊόν (Womack et al., 1990). Η λιτή συναρμολόγηση αφορά την εξάλειψη των απορριμμάτων σε μια ολόκληρη εταιρεία καθώς και στην εστίαση στη μεγαλύτερη εικόνα μέσω της μάθησης του πώς να γίνουν περισσότερα κάνοντας λιγότερα (Nystuen, 2002). Lean σημαίνει να μπαίνουν τα σωστά πράγματα στη σωστή θέση τη σωστή στιγμή από την πρώτη φορά ενώ ελαχιστοποιούνται τα απόβλητα και είναι ανοιχτά σε αλλαγές.

Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε λιγότερα απόβλητα, περισσότερη μακροπρόθεσμη ανταγωνιστική επιτυχία, παραγωγικότερη και μεγαλύτερη ικανοποίηση και χωρίς αμφιβολία των πελατών, περισσότερη ικανότητα και ευελιξία, λιγότερο οργανικά εθνικά επίπεδα και λιγότεροι προμηθευτές με την ενδυνάμωση περισσότερων εργαζομένων και λιγότερο χρόνο σχεδιασμού. Οι Λιτές αρχές όταν ενσωματώνονται στον εργασιακό χώρο μπορούν να σημαίνουν επιχειρηματική επιβίωση για το μέλλον (Nave, 2002). Στην περίπτωση της AstraZeneca αντί να βυθιστεί στο Lean, η εταιρεία ξεκίνησε μια περιορισμένη πρωτοβουλία στις παγκόσμιες εγκαταστάσεις της το 2002 την Pull Manufacturing. Η πρωτοβουλία αυτή ζήτησε εκ νέου από τις κατασκευαστικές ομάδες της εταιρείας να αλλάξουν τα επαγγελματικά τους από την εξυπηρέτηση πελατών στην ευθυγράμμιση παραγωγής. η συγκεκριμένη πρωτοβουλία οδήγησε σε μείωση του χρόνου των κύκλων. Σε μια περίπτωση, επιτρέπεται χρόνος παράδοσης για ένα βασικό προϊόν 1,5 δισεκατομμυρίων δολαρίων ο οποίος ετησίως μειώθηκε κατά 25% σε μια περίοδο που η ζήτηση για το φάρμακο αυξανόταν κατά 30% (Shanley, 2005)

| Q : Θέματα ποιότητας<br>Αυτά που σχετίζονται με τη Διασφάλιση Ποιότητας χημικών και φαρμακευτικών προϊόντων: | S : Θέματα ασφαλείας  |
|--|---|
| (1) Σταθερότητα  | (1). Αυτά που σχετίζονται με in vitro και in vivo προκλινικές μελέτες |
| (2) Αναλυτική Επικύρωση  | (2).Μελέτες καρκινογένεσης  |
| (3) Προσμίξεις   | (3).Μελέτες Γονοτοξικότητας   |
| (4) Φαρμακοποιίες  | (4).Τοξικοκινητική και Φαρμακοκινητική                                |
| (5) Ποιότητα Βιοτεχνολογικών Προϊόντων   | (5). Δοκιμή τοξικότητας   |
| (6) Προδιαγραφές   | (6).Αναπαραγωγική Τοξικολογία   |
| (7) Καλή Κατασκευαστική Πρακτική (GMP)   | (7).Βιοτεχνολογικά Προϊόντα   |
| (8) Φαρμακευτική Ανάπτυξη  | (8).Φαρμακολογικές Σπουδές  |

|  |   |
|--|---|
| (9) Διαχείριση κινδύνου  | (9).Ανοσοτοξικολογικές Μελέτες  |
|  | (10).Θέμα Κοινής Ασφάλειας/Αποτελεσματικότητας (Πολυτομεακή).   |
| E : Θέματα αποτελεσματικότητας<br>Αυτά που σχετίζονται με κλινικές μελέτες σε ανθρώπινο υποκείμενο | M : Διεπιστημονικά θέματα<br>Είναι διατομεακά θέματα, τα οποία δεν εντάσσονται αποκλειστικά σε μία από τις παραπάνω κατηγορίες. |
| (1) Κλινική Ασφάλεια   | M1 : Ιατρική Ορολογία (MedDRA)*   |
| (2) Αναφορές Κλινικών Μελετών  | M2 : Ηλεκτρονικά Πρότυπα Μεταφοράς Ρυθμιστικών Πληροφοριών (ESTRI)  |
| (3) Μελέτες απόκρισης -δόσης   | M3 : Χρονοδιάγραμμα προκλινικών μελετών σε σχέση με κλινικές δοκιμές  |
| (4) Εθνικοί παράγοντες   | M4 : Το Κοινό Τεχνικό Έγγραφο (CTD)   |
| (5) Καλή κλινική πρακτική  | M5 : Στοιχεία δεδομένων και πρότυπα για λεξικά φαρμάκων   |
| (6) Κλινικές δοκιμές   |   |
| (7) Οδηγίες για την Κλινική Αξιολόγηση ανά Θεραπευτική Κατηγορία                                   |   |
| (8) Κλινική Αξιολόγηση   |   |
|  | *Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology   |

Πίνακας 1 : Κατηγορίες και κύρια θέματα ICH



| Βελτίωση συστήματος ελέγχου  | % των κερδισμένων αποταμιεύσεων | % του συνολικού κόστους του συστήματος ελέγχου |
|--|---------------------------------|--|
| Εφαρμογή ρυθμιστικών συστημάτων ελέγχου και βασικού υλικού                   | 20                              | 70   |
| Η χρήση προηγμένων διαδικασιών ελέγχου, όπως feed forward και βάσει μοντέλου | 75                              | 80   |
| Η εφαρμογή μεθόδων βελτιστοποίησης στη διαδικασία                            | 100                             | 100  |

Πίνακας 2 : Το κόστος των βελτιώσεων του συστήματος στο Lilly

Η Eli Lilly είχε υποστεί απώλειες στο εργοστάσιο με τη διαδικασία να είναι ελάχιστα ικανή με κάποια μη συμμόρφωση και μεταβλητότητα στην ποιότητα του προϊόντος την εξοικονόμηση του κόστους τη βελτίωση του συστήματος και την εφαρμογή λιτού μολύβδου όπως φαίνεται στον Πίνακα 2 (Mohan, 2006).

### 2.2.8. Πλήρης διαχείριση ποιότητας

Η διαχείριση ολικής ποιότητας (TQM) είναι μια έννοια και όχι μια τεχνική. Είναι μια φιλοσοφία που τονίζει μια συνεπή, κρυμμένη και συστηματική προοπτική η οποία εμπλέκει όλους και τα πάντα μέσα στον οργανισμό (Isaac et al., 2004). Το TQM αποτελεί μια φιλοσοφία διαχείρισης η οποία δημιουργεί έναν πελάτη ο οποίος καθοδηγείται από τον μαθησιακό οργανισμό και είναι αφιερωμένος στη συνολική επιμέλεια της ικανοποίησης μέσω της συνεχούς βελτίωσης της αποδοτικότητας και αποτελεσματικότητας του οργανισμού με την αντιστοιχία των ανταποκρινόμενων διεργασιών (Corrigan, 1995). Το TQM είναι επίσης ευρέως γνωστό για τη βελτίωση της ποιότητας και άλλες παραστάσεις όπως είναι ή δυσαρέσκεια των οργανισμών διαφόρων τύπων, το μερίδιο αγοράς, το κέρδος και η παραγωγικότητα (Sun, 2000; Isaac et al., 2004).

### 2.2.9. Σειρά ISO

Στο ISO 9000:2015 περιγράφονται οι θεμελιώδεις αρχές και έννοιες της διαχείρισης ποιότητας που έχουν καθολική ισχύ στα ακόλουθα: οργανισμοί που βρίσκονται σε αναζήτηση βιώσιμης επιτυχίας εφαρμόζοντας ένα σύστημα διαχείρισης ποιότητας, σε πελάτες που βρίσκονται σε αναζήτηση της εμπιστοσύνης στην ικανότητα ενός οργανισμού στην παροχή υπηρεσιών και προϊόντων με συνέπεια και σύμφωνα με τις απαιτήσεις τους, οργανισμοί που βρίσκονται σε αναζήτηση της εμπιστοσύνης στην αλυσίδα εφοδιασμού τους και ότι θα υπάρξει ικανοποίηση των απαιτήσεων των υπηρεσιών και προϊόντων τους,

ενδιαφερόμενα μέρη και οργανώσεις οι οποίες έχουν την επιδίωξη της βελτίωσης της επικοινωνίας με χρήση κοινής κατανόησης του λεξιλογίου το οποίο χρησιμοποιείται στη διαχείριση ποιότητας, οργανισμοί οι οποίοι πραγματοποιούν αξιολόγηση συμμόρφωσης σύμφωνα με τις απαιτήσεις του ISO 900, πάροχοι συμβούλων, αξιολόγησης ή εκπαίδευσης στη διαχείριση ποιότητας και προγραμματιστές σχετικών προτύπων. Το ISO 9000:2015 καθορίζει τους ορισμούς και τους όρους οι οποίοι ισχύουν σε όλα τα πρότυπα συστημάτων διαχείρισης ποιότητας τα οποία αναπτύχθηκαν από το ISO/TC 176.

Στο ISO 14001:2015 καθορίζονται οι απαιτήσεις για ένα σύστημα περιβαλλοντικής διαχείρισης, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί από έναν οργανισμό ώστε να βελτιώσει τις περιβαλλοντικές του επιδόσεις. Ο προορισμός του είναι η χρήση από έναν οργανισμό ο οποίος επιδιώκει να διαχειριστεί περιβαλλοντικές ευθύνες με συστηματικό τρόπο συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στον περιβαλλοντικό πυλώνα της αειφορίας. Προσφέρει βοήθεια σε έναν οργανισμό, ο οποίος επιθυμεί να επιτύχει τα επιδιωκόμενα αποτελέσματα του συστήματος της περιβαλλοντικής διαχείρισης, παρέχοντας αξία για τα ενδιαφερόμενα μέρη, τον ίδιο τον οργανισμό και το περιβάλλον. Σύμφωνα με την περιβαλλοντική πολιτική του οργανισμού, τα επιδιωκόμενα αποτελέσματα ενός συστήματος περιβαλλοντικής διαχείρισης περιλαμβάνουν: Βελτίωση των περιβαλλοντικών επιδόσεων, εκπλήρωση των υποχρεώσεων συμμόρφωσης, επίτευξη περιβαλλοντικών στόχων.

Μπορεί να εφαρμοστεί σε οποιαδήποτε οργανισμό ανεξάρτητα από τη φύση, το μέγεθος και τον τύπο του, ενώ εφαρμόζεται και στις περιβαλλοντικές πτυχές των υπηρεσιών, προϊόντων και δραστηριοτήτων που ο ίδιος οργανισμός κρίνει ότι μπορεί να ελέγξει και να επηρεάσει, λαμβάνοντας πάντα υπόψη την προοπτική του κύκλου ζωής. Δεν αναφέρονται συγκεκριμένα κριτήρια περιβαλλοντικής απόδοσης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε εν μέρει είτε όλο για τη συστηματική βελτίωση της περιβαλλοντικής διαχείρισης. Οι ισχυρισμοί συμμόρφωσης ωστόσο με το ISO 14001:2015, δεν γίνονται αποδεκτοί εκτός αν ενσωματωθούν και εκπληρωθούν όλες οι απαιτήσεις του συστήματος περιβαλλοντικής διαχείρισης ενός οργανισμού χωρίς να υπάρχουν αποκλεισμοί.

ISO 17025: Δίνει τις γενικές απαιτήσεις για την ανταγωνιστική δέσμη έργα εργαστηρίων βαθμονόμησης και δοκιμών (ISO/IEC 17025, 2005). Έχει αναπτυχθεί μια συγκεκριμένη έκδοση αυτού του προτύπου για τα Ιατρικά Εργαστήρια, το ISO 15189:2003 και στη συνέχεια δημοσιεύθηκε στις 19 Απριλίου του 2007 το ISO 15189 (ISO 15189, 2007). Μέσω της διαδικασίας διαπίστευσης το εργαστήριο δοκιμών φθάνει σε καθεστώς ανεξάρτητου ιδρύματος (Mettler- Toledo GmbH, 2003).

## **2.2.10. HACCP**

Η μεθοδολογία ανάλυσης κινδύνου και κρίσιμου σημείου ελέγχου (HACCP) αποτελούσε ένα σύστημα διαχείρισης της ασφάλειας το οποίο χρησιμοποιείται στη βιομηχανία τροφίμων. κύριος στόχος του συστήματος είναι η αποτροπή των γνωστών κινδύνων για τη μείωση των κινδύνων που θα μπορούσαν να προκαλέσουν σε συγκεκριμένα σημεία στην τροφική αλυσίδα (Παράρτημα 7, WHO TRS No. 908, 2003). Οι διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της GMP, αφορούν τις λειτουργικές συνθήκες και παρέχουν τη βάση για το HACCP. Το HACCP είναι μια συστηματική μέθοδος ελέγχου, αξιολόγησης και αναγνώρισης ασφάλειας κινδύνου. Οι κίνδυνοι ταξινομούνται ως φυσικοί ή χημικοί και βιολογικοί παράγοντες ή επεμβάσεις, ή τα οποία μπορεί να προκαλέσουν τραυματισμό ή ασθένειες αν δεν ελεγχθούν. Στην παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων, αυτό

περιλαμβάνει την παρασκευή ορισμένων εξαιρετικά δραστικών φαρμακευτικών προϊόντων, κυτταροτοξικές ουσίες, ορμονών ή αντιβιοτικών. Μαζί με εργασίες όπως το στέγνωμα ρευστής κλίνης και την κοκκοποίηση αποτελούν ένα παράδειγμα λειτουργιών της μονάδας κινδύνου. Η χρήση της φλεγμονής μίγματος διαλυτών (διαλυμάτων) και ορισμένες εργαστηριακές εργασίες μπορεί επίσης να παράγουν κινδύνους (Παράρτημα 7, WHO TRS No. 908, 2003).

Το σύστημα HACCP βασίζεται σε επτά αρχές (Παράρτημα 7· WHO TRS No. 908, 2003):

- Διεξαγωγή ανάλυσης κινδύνου.
- Προσδιορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP).
- Καθορισμός των κρίσιμων ορίων και επιπέδων στόχων.
- Δημιουργία ενός συστήματος παρακολούθησης των κεντρικών αντισυμβαλλομένων
- Καθορισμός των διαρθρωτικών μέτρων τα οποία πρέπει να ληφθούν όταν υποδεικνύεται ένα συγκεκριμένο CCP το οποίο δεν βρίσκεται κάτω από έλεγχο.
- Καθιέρωση των διαδικασιών ώστε να επαληθευθεί ότι το σύστημα HACCP λειτουργεί αποτελεσματικά.
- Δημιουργία τεκμηρίωσης σχετικά με όλες τις διαδικασίες τηρώντας τα κατάλληλα αρχεία για αυτές τις αρχές και για την εφαρμογή τους

### 2.3 Αξιολόγηση της ποιότητας των φαρμακευτικών εκδόχων

Η έλλειψη κατευθυντήριων γραμμών, πρωτοκόλλων ή στρατηγικών των δοκιμών επηρεάζει την αποτελεσματική αξιολόγηση των εκδόχων.

| No | Τροποποιητής PH | Υδατοδιαλυτοί οργανικοί διαλύτες | Αδιάλυτοι στο νερό οργανικοί διαλύτες | Μη ιοντικά τασιενεργά | Αδιάλυτα στο νερό λιπίδια (τριγλυκερίδια) | Κυκλοδεξτρίνες   | Φωσφολιπίδια |
|----|-----------------|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|---|------------------|--------------|
| 1. | Κιτρικό οξύ     | Πολυαιθυλενογλυκόλη 300 & 400    | Κηρήθρα                               | Cremphor              | Φυστικέλαιο                               | α-Κυκλοδεξτρίνες | Γλυκερίνη    |
| 2. | Τρυγικό οξύ     | Αιθανόλη                         | D-a τοκοφερόλη                        | Tween 20              | Καλαμποκέλαιο                             | β-Κυκλοδεξτρίνες | Χολίνη       |

|    |              |                           |                                |   |             |  |      |
|----|--------------|---------------------------|--------------------------------|---|-------------|--|------|
| 3. | Βενζοϊκό οξύ | Προπυλενογλυκ<br>όλη      | Ελαϊκό<br>οξύ                  | Tween 20                                  | Σογιέλαιο   | γ-<br>Κυκλοδεξτρίνε<br>ς                 | DSPG |
| 4. |              | Γλυκερίνη                 | Mono &<br>di<br>γλυκερίδι<br>α | Σορβιτάνη<br>μονοελαϊκ<br>ό (Εύρος<br>20) | σησαμέλαιο  | Σουλφοβουτυλ<br>αιθέρα-<br>κυκλοδεξτρίνη | DMPC |
| 5. |              | N-μεθυλ 2-<br>πυρρολιδόνη |                                | Μινθέλαιο                                 | Ελαιόλαδο   | Υδροξυπροπυλ<br>-κυκλοδεξτρίνη           | DMPG |
| 6. |              | Διμεθυλ<br>ακεταμίδιο     |                                | Πολυσορβ<br>ικό 20 και<br>80              | Βαμβακέλαιο |  |      |

Πίνακας 3 : Συχνά χρησιμοποιούμενα έκδοχα διαλυτοποιητή με βάση τις λειτουργίες του. Προσαρμογή από: (Cornaire et al., 2004, Kornblum and Stoopak, 1973, Gohel and Jogani, 2005).

Μία από τις συζητήσεις των A. Abdellah et al. για την παραγωγή εκδόχου, είναι η δυσκολία συνοχής που αποτελεί ένα από τα θεμελιώδη ζητήματα στην εφαρμογή των GMP, όπως είναι η διακύμανση μεταξύ κόστος δοκιμής και του κέρδους από τη βιομηχανία (Moreton, 2006). μελέτες επιβεβαιώνουν την ανάγκη που υπάρχει για να αναπτυχθεί με στρατηγική δοκιμής εκδόχων (Baldrick, 2000). Ένα παράδειγμα αυτού είναι η δοκιμή υπολειμμάτων για το υδροϋπεροξείδιο (HPO) (Wasyilaschuk et al., 2007). Τα proxides είναι συνήθως διαθέσιμα ως υπολείμματα σε ποβιδόνη, κροσποβιδόνη και πολυσορβικό (Crowley και Martini, 2001). Η πιστοποίηση των προμηθευτών είναι μια αποτελεσματική μέθοδος αξιολόγησης της ποιότητας των εκδόχων και καταπολέμησης των πλαστών υλικών (Chow et al., 2009). για την τοξικότητα χρησιμοποιούνται δοκιμές για να αξιολογηθούν τα φαρμακευτικά έκδοχα όπως είναι η μελέτη ανοχής και τα τεστ βλεννογονοειδούς κάθαρσης (Pium, 1998).

### Ασφάλεια φαρμακευτικών εκδόχων

Η χρήση ορισμένων εκδόχων έχει ως αποτέλεσμα πολλά προβλήματα υγείας. Ορισμένα από τα έκδοχα εμφανίζουν τοξικές επιδράσεις στο γαστρεντερικό σωλήνα και στα νεφρά των νεογνών. Συνέβησαν τραγικά γεγονότα λόγω της έλλειψης ασφάλειας εκδόχου όπως το περιστατικό E-ferol στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής στις οποίες πέθαναν πολλά κρούσματα βρεφών λόγω ενδοφλέβιας χορήγησης βιταμίνης E σε πρόωρα βρέφη που χρησιμοποιούν πολυσορβικό ως γαλακτωματοποιητικό παράγοντα το 1983 και 1984 για να βοηθήσει στη θεραπεία της αναδρομικής ινοπλασίας (RLF), (Golightly et al., 1988). Μια ακόμη καταστροφή συνέβη στην Αϊτή το 1996 στην οποία 90 άνθρωποι πέθαναν λόγω εσφαλμένης επισήμανσης σιροπιού βήχα (Stein- berg et al., 2001). Το 2009 συνέβη ένα άλλο καταστροφικό γεγονός κατά την οποία είκοσι τέσσερα παιδιά πέθαναν στο Μπαγκλαντές λόγω ενός νοθευμένου σιροπιού παρακεταμόλης με αιθυλενογλυκόλη (Sheehan, 2010). Όλα αυτά τα γεγονότα επέβαλαν στον κόσμο να υιοθετήσει κανονισμούς

για τα έκδοχα για τη διασφάλιση της ασφάλειας και της ποιότητας. Το φαρμακευτικό σκεύασμα αποτελείται από δύο κατηγορίες συστατικών, τα δραστικά υλικά και τα έκδοχα. Ωστόσο, η προσοχή καταβλήθηκε στα δραστικά συστατικά για την πρόκληση τοξικότητας, ενώ άλλα έκδοχα προκάλεσαν τοξικότητα, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Οι πληροφορίες στη συσκευασία των φαρμάκων θα πρέπει να περιλαμβάνουν έκδοχα αύξησης της ευαισθητοποίησης των ανθρώπων, των φαρμακοποιών και των γιατρών, σχετικά με την ασφάλεια στη χρήση εκδόχων (Pifferi και Restani, 2003).

## **2.4 Το καθεστώς παγκοσμιοποίησης των απαιτήσεων GMP για φαρμακευτικά έκδοχα**

Οι απαιτήσεις GMP για τα έκδοχα περιλαμβάνουν τρία κύρια ζητήματα λειτουργικότητας ποιότητας και ασφάλειας αντί της αποτελεσματικότητας για την ενεργά συστατικά (Pifferi and Restani, 2003). Το κόστος του εκδόχου έχει με αυτό τον τρόπο καθοριστικό ρόλο στις απαιτήσεις και τις κορυφαίες μετρήσεις ελέγχου καθώς οι κατασκευαστές προσπαθούν να ελαχιστοποιήσουν το κόστος (Rafidison and Ulman, 2003). Η πρόοδος των νέων χρυσών εκδόχων στις φαρμακευτικές θέσεις είναι αργή εξαιτίας της έλλειψης παγκόσμιας ειδικής καθοδήγησης για τη διασφάλιση αλλά και την αξιολόγηση της ασφάλειας της (Baldrick, 2010). Από την άλλη μεριά, η φαρμακευτική κυκλοφορία βιομηχανία χρειάζεται απαραίτητα μια καινοτομία εκδόχων τα οποία να μπορούν να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα και την ποιότητα της διατύπωσης των φαρμακευτικών προϊόντων (Ermens, 2004). Οι ανάγκες που υπάρχουν είναι ουσιαστικές για να μπορέσει να αξιολογηθεί η συμβατότητα των επί του παρόντος χρησιμοποιούμενων εκδόχων μεταξύ τους καθώς και η λειτουργικότητά τους στο φαρμακευτικό σκεύασμα (Guideline, 2009). Παρόλο που οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής διαχειρίζονται τα τρόφιμα και τα φάρμακα (FDA) αναδείχθηκε το 2008 η σημασία της σύνθεσης του εκδόχου των GMP.

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει κάποιος παγκόσμιος κανονισμός για τα πρότυπα των εκδόχων που σημαίνει ότι οι κανονισμοί είναι διασκορπισμένοι παρά το γεγονός ότι οι αρχές κατά των ναρκωτικών προσπαθούν να αποδείξουν το ρυθμιστικό καθεστώς των φαρμακευτικών. Παραδείγματος χάρη το 2010 υιοθετήθηκε στο Grace το πιστοποιητικό GMP του συστήματος διαχείρισης ποιότητας για το διοξείδιο του πυριτίου ως το πρώτο πιστοποιητικό ένδειξης συμμόρφωσης του εκδόχου (Monsuur και Poncher, 2010). Η παγκοσμιοποίηση της αγοράς φαρμάκων παρακινεί ειδικά τις ανεπτυγμένες χώρες να εξετάσουν διάφορες απαιτήσεις φαρμακοποιίας για τη διευκόλυνση της εξαγωγής των προϊόντων τους (Larner et al., 2006). Στην πραγματικότητα, η παγκοσμιοποίηση της αλυσίδας εφοδιασμού τροφίμων ανυψώθηκε σταδιακά ακόμη και στις πιο αναπτυγμένες χώρες όπως για παράδειγμα τα τρόφιμα στις Ηνωμένες Πολιτείες και η καταχωρημένη παραγωγή των φαρμάκων (FDA) (Woo et al., 2008), επομένως δεν υπάρχει χώρα προστατευμένη από αυτό-παγκοσμιοποίηση.

Επιπλέον, η τρέχουσα κατάσταση χρειάζεται παγκοσμιοποίηση της εφοδιαστικής αλυσίδας των εκδόχων καθώς και βελτίωση της συμμόρφωσης με τα GMP ώστε να καταπολεμηθεί κατάλληλα η απομίμηση της κύριας δραστικής ουσίας πέρα από το χαμήλωμα του φαρμακευτικού κόστους των εκδόχων (Sheehan, 2010). Επιπλέον, αυτός ο έλεγχος και η ιχνηλασιμότητα της μόλυνσης είναι θεμελιώδη στοιχεία τα οποία θα πρέπει να

αναθεωρηθούν από τους προμηθευτές (Rafidison and Ulman, 2003). Υπάρχουν τρεις κύριοι φορείς που ασχολούνται με τα φαρμακευτικά έκδοχα στον κόσμο. Αυτοί οι οργανισμοί είναι ενώσεις χρηστών, διανομέων και παραγωγών. Στον πίνακα 4 εμφανίζονται τα συχνά χρησιμοποιούμενα έκδοχα διαλυτοποιητή με βάση τις λειτουργίες τους.

## 2.5 Σημασία και καθεστώς παγκοσμιοποίησης των απαιτήσεων καλής παρασκευαστικής πρακτικής (GMP)

|                          |                                       |  |
|--------------------------|---------------------------------------|--|
| Λειτουργίες              | 1                                     | 2  |
| Ενίσχυση της απορρόφησης | Χιτοζάνη                              | Ηλεκτρική D-a-τοκοφερυλ πολυαιθυλενογλυκόλη 1000 |
| Παράγοντας διάσπασης     | Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη            | Κιτρικό οξύ                                      |
| Συνδετικός παράγοντας    | Άμυλο καλαμποκιού                     | Κόμμι ξανθάνης                                   |
| Λιπαντική ουσία          | Στεατικό μαγνήσιο                     | Στεαρικό οξύ                                     |
| Συμπυκνωτικό πληρωτικό   | Σορβιτόλη                             | Μαννιτόλη  |
| Συμπιεστικό πληρωτικό    | Κοκκοποιημένη λακτιτόλη               | Κρυσταλλική μαλτόζη                              |
| Γλυκαντική ουσία         | Ακετοσουλφάμη καλίου                  | Μαννιτόλη  |
| Σταθερότητα              | Πολυβινυλοπυρολιδόνη (Ποβιδόνη) (PVP) | Αλγινικό οξύ                                     |
| Αντιοξειδωτικό           | Βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο          | Μεταδιθειώδες νάτριο                             |
| Συντηρητικό              | Βουτυλοπαραμπέν                       | Προπιονικό νάτριο                                |
| Buffers                  | Οξινοφωσφορικό δι νάτριο              | Διυδρικό κιτρικό νάτριο                          |
| Διαλυτικά πληρωτικών     | Λακτόζη                               | Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη                       |

Πίνακας 4 : Άλλες λειτουργίες των φαρμακευτικών εκδόχων

Προσαρμογή από: (Cornaire et al., 2004, Kornblum and Stoopak, 1973, Gohel and Jogani, 2005).

| Αριθμός | Έκδοχο                         | Τοξικότητα         |
|---------|--------------------------------|--------------------|
| 1       | Παρεντερικές κυκλοδεξτρίνες β- | Νεφροτοξικότητα    |
| 2       | Αιθυλενογλυκόλη                | Νεφρική ανεπάρκεια |

|   |  |                                       |
|---|--|---------------------------------------|
| 3 | Μαννιτόλη                                    | Οσμωτική διάρροια                     |
| 4 | Parabens και μεταδιθειώδες νάτριο            | Νεογνική τοξικότητα                   |
| 5 | Θειώτικοι παράγοντες σε ασθματικούς ασθενείς | Ευαίσθητο στην τοξικότητα των εκδόχων |
| 6 | Doxagram                                     | Βρέφη με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης   |
| 7 | Φαινολικά έκδοχα                             | Δερματίτιδα, ερεθισμός και αλλεργία   |

Πίνακας 5 : Παραδείγματα τοξικότητας φαρμακευτικών εκδόχων

Προσαρμογή από: (Brewster and Loftsson, 2007, Osterberg and See, 2003, Lass et al., 2012, Golightly et al., 1988).

## Βιβλιογραφία κεφαλαίου 2

21CFRPart210, 2005. Available at <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=210>>

21CFR Part 211, 2005. Available at <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>>

Bartholomew, D., 2006. CAPA and root cause analysis, Available at <<http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2006/145.html?page=full>>

Center for Devices and Radiological Health “CDRH,” 2000. Guidance for industry and FDA premarket and design control reviewers medical device use-safety: incorporating human factors engineering into risk management division of device, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration User Programs and Systems Analysis Office of Health and Industry Programs.

Corrigan, J.P., 1995. The art of TQM. Quality Progress, July issue (61–64).

Davis, D., 2003. A new vision of quality assurance, Available at <<http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2003/96.html>>

Dean, D., Bruttin, F., 2001. Productivity and the economics of regulatory compliance in pharmaceutical production, PwC consulting, pharmaceutical sector team, Basel, Switzerland, Available at <[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3841B1\\_07\\_PriceWaterhouseCoopers.PDF](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3841B1_07_PriceWaterhouseCoopers.PDF)>

Eli Lilly Company, Mohan, P., 2006. Pharmaceutical operations management, lean pharmaceutical manufacturing: gain efficiencies and maintaining compliance on the plant floor. An educational interactive Webcast presented by the editors of pharmaceutical processing.

Environmental Protection Agency “EPA,” 2009. Environmental management system implementation guide for the shipbuilding and ship repair industry, Nonconformance and Corrective and Preventive Action, Module 15-1, Available at <[http://www.epa.gov/ispd/sectorinfo/sectorprofiles/shipbuilding/module\\_15.pdf](http://www.epa.gov/ispd/sectorinfo/sectorprofiles/shipbuilding/module_15.pdf)>

FIP Council, 1999. A joint statement between the international pharmaceutical federation (FIP) and the international federation of pharmaceutical manufacturers associations (IFPMA): ensuring quality and safety of medicinal products to protect the patient, Available at <[http://www.fip.org/www/uploads/data-base\\_file.php?id=237&table\\_id](http://www.fip.org/www/uploads/data-base_file.php?id=237&table_id)>

Fraser, H.E., 2005. The metamorphosis of manufacturing; from art to science, IBM business consulting services, Available at <<http://www-935.ibm.com/services/us/imc/pdf/ge510-4034-metamorphosis-of-manufacturing.pdf>>

Goeke, R.J., Offodile, O.F., 2005. Forecasting management philosophy life cycles: a comparative study of Six Sigma and TQM. Quality Management Journal 12 (2), 34–46.

Griffith, E., 2004. Risk management programs for the pharmaceutical industry, Fujitsu Consulting, white paper, pharmaceutical industry.

Hussain, A.S., 2005. Pharmaceutical 6-Sigma Quality by Design, the 28th Annual Midwest Biopharmaceutical Statistical Workshop, Indiana, Ball State University.



ICH Q8, 2005–2008. Pharmaceutical development, <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3096.pdf>>

ICH Q9, 2003. Quality risk management, available at <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3562.pdf>>

Isaac, G., Rajendran, C.S., Anantharaman, R.N., 2004. Significance of quality certification; the case of the software industry in India. *Quality Management Journal* 11 (1), 8–32.

ISO 14001, 2004. Environmental Management Systems-Requirements with Guidance for Use, second ed., 15-11-2004.

ISO 15189, 2007. Medical Laboratories-Particular Requirements for Quality and Competence, second ed., 19-04-2007.

ISO 9000 and 14001 in brief, 2009. Available at <[http://www.iso.org/iso/iso\\_catalogue/management\\_standards/iso\\_9000\\_iso\\_14000.htm](http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/management_standards/iso_9000_iso_14000.htm)>

ISO/IEC 17025, 2005. General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories, second ed., 12-05-2005.

Larson, K., 2004. FDA to prescribe new drug manufacturing standards, Available at <[http://www.pharmamanufacturing.com/resource\\_centers/process\\_operations/index.html](http://www.pharmamanufacturing.com/resource_centers/process_operations/index.html)>

Lee, D.C., Webb, M.L., 2009. *Pharmaceutical Analysis*, Wiley-Blackwell, p. 3.

Mettler-Toledo GmbH, 2003. Quality management; the permanent assurance of quality. Available at <[http://eg.mt.com/eg/en/home/supportive\\_content/brochures.z2vUzXjPy0vKAxrVCMLHBfbHCl41nZGYmG.Quality\\_Management\\_Brochure.MediaFileComponent.html/qm\\_e.pdf](http://eg.mt.com/eg/en/home/supportive_content/brochures.z2vUzXjPy0vKAxrVCMLHBfbHCl41nZGYmG.Quality_Management_Brochure.MediaFileComponent.html/qm_e.pdf)>

Nave, D., 2002. How to Compare Six Sigma, Lean and the Theory of Constraints. A framework for choosing what's best for your organization. *Quality Progress-March*. American society for quality.

Nystuen, T., 2002. Big Results with Less, NIST program helps small organizations eliminate waste. *Quality Progress*, 51–55.

Quality assurance of pharmaceuticals, 2004. A compendium of guidelines and related materials: Volume 2, Updated ed., Good manufacturing practices and inspection, World Health Organization, Available at <<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/qualityassurance/gmp/gmpintro.html>>

Rockwell Automation, 2004. PAT initiative expected to invigorate pharmaceutical industry with improved quality, better efficiency and improved profits, Available at <[http://literature.rockwellautomation.com/idc/groups/literature/documents/wp/lifewp001\\_en-p.pdf](http://literature.rockwellautomation.com/idc/groups/literature/documents/wp/lifewp001_en-p.pdf)>

Ruth II, G., 2005. Capability index mystery solved. *Six Sigma Forum Magazine* (May), 17–21.

Shanley, A., 2005. Operational excellence: walking the talk, Available at <<http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2005/400.html>>

Stamatis, D.H., 2002. Six Sigma and beyond-foundation of excellent performance.

- Tarpley, S., 2004. A process capability roadmap, Available at <<http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2004/155.html>>
- The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. 2008. Available at <[http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex_en.htm)>
- WHO Technical Report Series, No. 908, 2003, Annex 7.
- Womack, J., Jones, D.T., Roos, D., 1990. *The Machine that Changed the World: The Story of Lean Production*. HarperCollins Publisher.
- Woodcock, J., 2004. The concept of pharmaceutical quality. *American Pharmaceutical Review* 7 (60), 10–15. Quality in the pharmaceutical industry – A literature review
- Abraham, J., Reed, T., 2003. Globalization of medicines control. *Regulation of the Pharmaceutical Industry* 54, 82–107.
- Ahjel, S.W., Lupuliasa, D., 2008. Directly compressible adjuvants – a pharmaceutical approach. *Farmacia* 56 (6), 591–599.
- Akers, M.J., 2002. Excipient – drug interactions in parenteral formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 91 (11), 2283– 2300.
- Alasuutari, P., 2000. Globalization and the nation-state: an appraisal of the discussion. *Acta Sociologica*, 259–269.
- Apte, S.P., Ugwu, S.O., 2003. Emerging excipients in parenteral medications. *Pharmaceutical Technology*.
- Baldrick, P., 2000. Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 32 (2), 210–218.
- Baldrick, P., 2010. The safety of chitosan as a pharmaceutical excipient. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 56 (3), 290– 299.
- Brewster, M.E., Loftsson, T., 2007. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Advanced drug delivery reviews* 59 (7), 645–666.
- Chow, F., Davidson, J. et al. 2009. An effective quality system approach for the qualification of excipient suppliers.
- Chua, G.N. et al, 2010. A survey exploring knowledge and perceptions of general practitioners towards the use of generic medicines in the northern state of Malaysia. *Health Policy* 95 (2), 229–235.
- Collins, T., 2003. Globalization, global health, and access to healthcare. *The International Journal of Health Planning and Management* 18 (2), 97–104.
- Cornaire, G., Woodley, J., et al, 2004. Impact of excipients on the absorption of P-glycoprotein substrates in vitro and in vivo. *International journal of pharmaceutics* 278 (1), 119–131.
- Crowley, P., Martini, L.G., 2001. Drug-excipient interactions. *Pharmacy Technology* 4, 7–12.
- Ermens, H., 2004. Pharmaceutical excipients-the past and future. *Business Briefing: Pharmagenetics*, 1–3.
- Gohel, M., Jogani, P.D., 2005. A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharm Sci* 8 (1), 76–93.

Golightly, L., Smolinske, S., et al, 1988. Pharmaceutical excipients. Adverse effects associated with inactive ingredients in drug products (Part I). *Medical toxicology and adverse drug experience* 3 (2), 128.

Guideline, I. C. H. H. T. (2009). Pharmaceutical development. Q8. Current Step 4. Ilium, L., 1998. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharmaceutical Research* 15 (9), 1326–1331.

Jackson, K. et al, 2000. Drug – excipient interactions and their affect on absorption. *Pharmaceutical Science & Technology Today* 3 (10), 336–345.

Jivraj, M. et al, 2000. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical Science & Technology Today* 3 (2), 58–63.

Koizumi, A. et al, 2004. Effect of N-methyl-2-pyrrolidone on skin permeation of estradiol. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 57 (3), 473–478.

Kornblum, S.S., Stoopak, S.B., 1973. A new tablet disintegrating agent: Cross-linked polyvinylpyrrolidone. *Journal of pharmaceutical sciences* 62 (1), 43–49.

Larner, G., Schoneker, D., et al, 2006. Pharmaceutical excipient testing and control strategies. *Pharmaceutical Technology*, 86–92, 96.

Lass, J., Naelapa“a”, K., et al, 2012. Hospitalised Estonian newborns are exposed to a significant amount of potentially toxic excipients. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice* 19 (2), 227.

Monsuur, F., Poncher, J., 2010. Raising expectations of excipients. *Chimica oggi* 28 (5).

Moreton, R.C., 2006. Functionality and Performance of Excipients. *Pharmaceutical Technology* 30 (10), 4.

Osterberg, R.E., See, N.A., 2003. Toxicity of excipients—A Food and Drug Administration perspective. *International Journal of Toxicology* 22 (5), 377–380.

Pifferi, G., Restani, P., 2003. The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco* 58 (8), 541–550.

Pifferi, G. et al, 1999a. Quality and functionality of excipients. *Il Farmaco* 54 (1–2), 1–14.

Pifferi, G. et al, 1999b. Quality and functionality of excipients. *Il Farmaco* 54 (1), 1–14.

Rafidison, P., Ulman K., 2003. Critical good manufacturing practice aspects to consider for pharmaceutical excipients. Available from: [www.touchhealthsciences.com](http://www.touchhealthsciences.com)

Sheehan, C., 2010. Tools to ensure safe medicines: new monograph tests in USP-NF. *Journal of Excipients and Food Chemicals* 1 (2), 33–39.

Srinivasan, T, 2002. Globalization: is it good or bad. *Economic Policy Brief* 23.

Steinberg, M., Blecher, L., et al, 2001. From inactive ingredients to pharmaceutical excipients. *Pharmaceutical Technology* 25 (7), 62– 65.

Strickley, R.G., 2004. Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Pharmaceutical Research* 21 (2), 201–230.

U.S. Department of Health and Human Services, F. a. D. A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research BER) (2006). Guidance for Industry Q8 Pharmaceutical Development. Q8, ICH.

Wasylaschuk, W.R. et al, 2007. Evaluation of hydroperoxides in common pharmaceutical excipients. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 96 (1), 106–116.

Wehrli, A., 1997. Globalization and harmonization of regulatory issues: the WHO perspective of developing countries' needs and perspectives. *Drug Information Journal* 31, 895–898.

Woo, J. et al, 2008. The effect of globalization of drug manufacturing, production, and sourcing and challenges for American drug safety. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 83 (3), 494–497. I

## Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>

### GMP/QMS/ψηφιοποίηση στη φαρμακευτική βιομηχανία

#### 3.1 Ορθή παρασκευαστική πρακτική (GMP) στα φαρμακευτικά προϊόντα

Ο κύριος σκοπός της φαρμακευτικής βιομηχανίας είναι η παροχή με συνέπεια ενός καλύτερης ποιότητας, αποτελεσματικού και ασφαλούς προϊόντος, τηρώντας τα καθορισμένα πρότυπα, με το ελάχιστο δυνατό κόστος. Ο κλάδος εδραιώθηκε στην ανάπτυξη των διαδικασιών ασφάλειας και ποιότητας που διασφαλίζουν ότι οι σχετιζόμενοι με τη διαδικασία κίνδυνος να μειώνονται στο ελάχιστο. Ο θεσμός του Good Manufacturing Practices (GMP) στις βιομηχανίες φαρμάκων αποτελεί ένα μικρό βήμα στη φαρμακευτική βιομηχανία, αλλά παράλληλα ένα τεράστιο βήμα στη μείωση του κινδύνου για τους χειριστές και ασθενείς, καθώς και τις οικονομικές απώλειες στη φαρμακοβιομηχανία. Επιπλέον, για την εξασφάλιση της GMP, ένα από τα πιο κορυφαία μέσα είναι η διαδικασία επικύρωσης, η οποία εστιάζει στο να διατηρηθεί η ποιότητα βήμα προς βήμα σε όλη τη διαδικασία επεξεργασίας και παρασκευής των τελικών προϊόντων.

Σε γενικές γραμμές, μια πλήρης διαδικασία σε κάθε της βήμα επαληθεύεται και επικυρώνεται. Η επικύρωση διασφαλίζει ότι οι διαδικασίες έχουν αναπτυχθεί κατάλληλα και υπό έλεγχο, αλλά δεν λαμβάνει μέρος στη βελτίωσή τους. Σύμφωνα με τις ρυθμιστικές αρχές, αποτελεί πρωταρχική απαίτηση ως ευκαιρία για να βελτιωθεί η φαρμακευτική βιομηχανία. Για να εκτελεστούν έγκαιρα όλες οι απαιτούμενες επικυρώσεις των δραστηριοτήτων στον κλάδο χωρίς καμία καθυστέρηση ή σφάλμα, κάθε οργανισμός προετοιμάζει το Γενικό Σχέδιο Επικύρωσης (VMP) πριν από την έναρξη του νέου οικονομικού έτους. Στόχος του σχεδίου είναι ο προγραμματισμός, η οργανωτική του δομή, το περιεχόμενό του, το σχέδιο δράσης του καθώς και να παρέχει μια επισκόπηση ολόκληρης της επικύρωσης δραστηριοτήτων.

Οι πρώτες ενέργειες του VMP είναι η απογραφή – λίστα των προς επικύρωση στοιχείων και το χρονοδιάγραμμα προγραμματισμού. Οι διαδικασίες επικύρωσης που είναι σχετικές με τους ελέγχους προϊόντων και διεργασιών μέσα σε έναν οργανισμό που σχετίζονται με κρίσιμες τεχνικές λειτουργίες, θα πρέπει να περιλαμβάνονται στο γενικό σχέδιο επικύρωσης.

#### Ιστορικό επικύρωσης

Σύμφωνα με τον Pandey MAG (2018), η ιδέα της επικύρωσης εισήχθη πρώτα από δύο Αξιωματούχους του FDA, τον Ted Byers και τον Bud Loftus, τη δεκαετία του 1970, με

στόχο να βελτιωθεί η ποιότητα των προϊόντων των φαρμακευτικών βιομηχανιών. Η στειρότητα της παρεντερικής αγοράς μεγάλου όγκου, δημιούργησε προβλήματα. Αρχικά, οι δραστηριότητες επικύρωσης είχαν επικεντρωθεί στις διαδικασίες παραγωγής αυτού του προϊόντος. Αργότερα, όμως, επεκτάθηκαν σε άλλες σχετικές διαδικασίες της φαρμακευτικής. Το 1976, ο FDA πρότεινε μια ολόκληρη σειρά από ισχύοντες κανονισμούς GMP που υπέστησαν πολλές τροποποιήσεις. Η φαρμακευτική βιομηχανία ακολουθεί τους κανόνες αυτούς ως μέρος της επιχειρηματικής πρακτικής και καλής διαχείρισης. Ο U.S.F.D.A. ήταν ο πρωτοπόρος που υποστήριξε την έννοια της επικύρωσης διαδικασιών και μετά την 29<sup>η</sup> Σεπτεμβρίου 1978, ο ορισμός της διαδικασίας επικύρωσης εμφανίστηκε στη βιβλιογραφία του U.S.F.D.A.

### **Ορισμοί επικύρωσης**

Ορισμός FDA των ΗΠΑ : Η επικύρωση της διαδικασίας περιέχει τεκμηριωμένα στοιχεία που παρέχουν υψηλό βαθμό βεβαιότητας ότι η συγκεκριμένη διαδικασία μπορεί να παράγει με συνέπεια ένα προϊόν πληρώντας την ποιότητα και τις προκαθορισμένες προδιαγραφές των χαρακτηριστικών του

Ευρωπαϊκή Επιτροπή : Η ύπαρξη τεκμηριωμένων στοιχείων ότι η διαδικασία, λειτουργεί εντός καθορισμένων παραμέτρων, μπορεί να αποδώσει αναπαραγώγιμα και αποτελεσματικά για την παραγωγή ενός φαρμακευτικού προϊόντος που πληροί τα ποιοτικά χαρακτηριστικά και τις προκαθορισμένες προδιαγραφές του και

Ορισμός ΠΟΥ : Η απόδειξη της τεκμηριωμένης πράξης ότι το σύστημα, η δραστηριότητα, το υλικό, ο εξοπλισμός, διεργασία ή οποιαδήποτε διαδικασία, πραγματικά οδηγεί στο αναμενόμενο αποτέλεσμα. (Ahir KB et al, 2014)

### **Η ανάγκη της επικύρωσης στη φαρμακευτική βιομηχανία και η σημασία της Ανάγκης Φαρμακευτικής Επικύρωσης**

Όπως συνιστά ο ορισμός της διαδικασίας επικύρωσης, αποτελεί μια επίσημα εγκεκριμένη διαδικασία που παρέχει την υπόσχεση ότι θα παραχθούν συνεπείς παρτίδες συμμορφωμένες με τις απαιτούμενες προδιαγραφές. Αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της διασφάλισης ποιότητας όπου η συστηματική μελέτη των διαδικασιών, εγκαταστάσεων και συστημάτων που εμπλέκονται, επικεντρώνονται στον προσδιορισμό εάν η εκτέλεση προορισμού τους λειτουργεί επαρκώς και με συνέπεια όπως ορίζεται. Η επικύρωση διασφαλίζει ότι οι διαδικασίες είναι έχουν αναπτυχθεί σωστά και είναι υπό έλεγχο(Ahir KB et al, 2014).

## Σημασία της διαδικασίας επικύρωσης σε φαρμακευτικές βιομηχανίες

- Διασφάλιση Ποιότητας : Η ποιότητα του προϊόντος μπορεί να εξασφαλιστεί εισάγοντας το βήμα επικύρωσης στη συνολική λειτουργία του φαρμακευτικού προϊόντος.
- Μείωση κόστους : Με την επικύρωση του κάθε βήματος, εκτελείται συνεχόμενος έλεγχος και λιγότερες επανεπεξεργασίες και απορρίψεις που θα να οδηγήσουν σε αποτελεσματική μείωση του κόστους.
- Κανονισμοί κυβέρνησης : Η επικύρωση αποτελεί κύριο ουσιαστικό μέρος των GMPs. Για να ληφθεί η έγκριση για την εισαγωγή και κατασκευή ενός νέου προϊόντος στην οργάνωση αγοράς, πρέπει να συμμορφωθεί με τις απαιτήσεις επικύρωσης (Ahir KB et al, 2014).

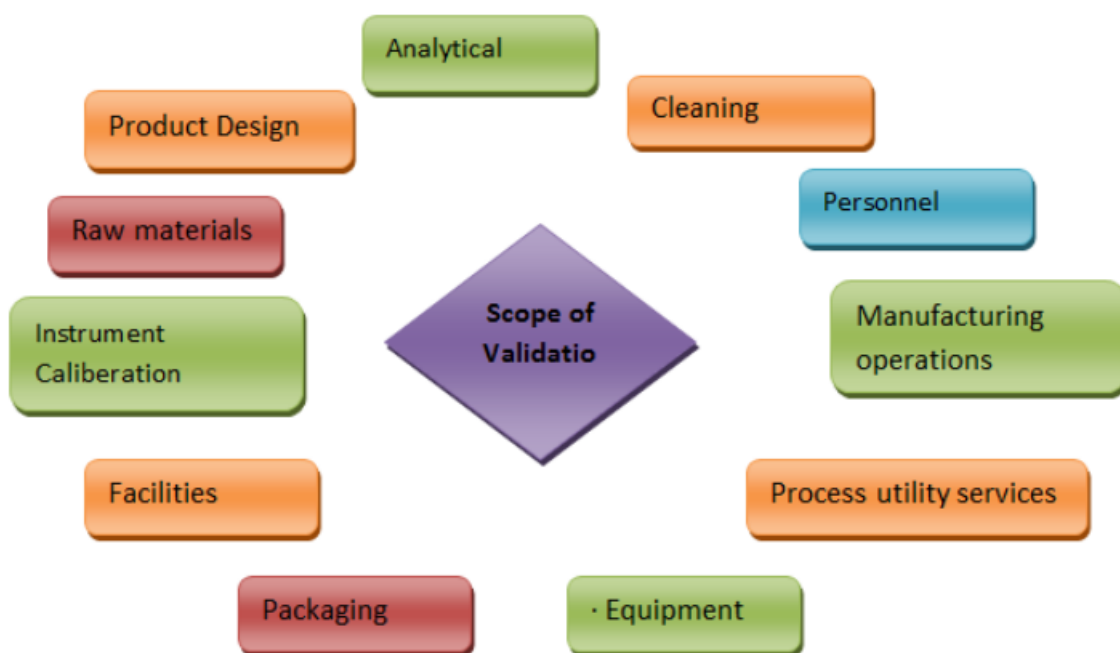
## Βήματα επικύρωσης

Τα βήματα επικύρωσης που προτείνονται στις οδηγίες GMP μπορούν να περιγραφούν ως εξής (Kaur H et al, 2013),

- Όλες οι μελέτες θα πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με ένα προαποδεκτό λεπτομερές πρωτόκολλο ή σειρά από πρωτόκολλα , τα οποία με τη σειρά τους υπόκεινται σε επίσημες αλλαγές των διαδικασιών ελέγχου.
- Το προσωπικό που τρέχει τη διαδικασία και διεξάγει τις μελέτες, πρέπει να είναι κατάλληλα καταρτισμένο, εκπαιδευμένο, ικανό και κατάλληλο για την εκτέλεση της εργασίας που τους έχει ανατεθεί.
- Κατά την περίοδο των μελετών δημιουργήθηκαν δεδομένα τα οποία θα πρέπει να επανεξεταστούν και να πιστοποιηθούν επίσημα ως αξιολόγηση έναντι προκαθορισμένων κριτηρίων.
- Ο εξοπλισμός, η μεθοδολογία, τα εργαστήρια και οι κατάλληλες εγκαταστάσεις δοκιμών πρέπει να είναι διαθέσιμα μέσα.
- Πρέπει να κατασκευαστούν κατάλληλες καθορισμένες εγκαταστάσεις
- Η παραπάνω διαδικασία είναι άσηπτη και όταν πρέπει να δίνεται η κατάλληλη προσοχή στα παραπάνω, μπορεί να επικυρωθεί από μέσα μελετών προσομοίωσης διεργασιών.
- Η διαδικασία θα πρέπει να επικυρώνεται κατά διαστήματα εκ νέου, ενώ πρέπει να διατηρείται και ένα αρχείο της συνολικής επικύρωσης της διαδικασίας.

## Πεδίο επικύρωσης

Η Φαρμακευτική Επικύρωση καλύπτει πρακτικά κάθε πτυχή των δραστηριοτήτων επεξεργασίας φαρμάκων. Μια συστηματική ματιά στις φαρμακευτικές επιχειρήσεις ξεκαθαρίζει τις ακόλουθες περιοχές για φαρμακευτική επικύρωση



Εικόνα 1: Πεδία επικύρωσης

## Αρχή επικύρωσης

Σύμφωνα με τους Ahir KD et al (2014)

Προσόντα σχεδιασμού (DQ): Το πρώτο μέρος της επικύρωσης κάθε νέου εξοπλισμού, συστήματος, εγκατάστασης ή τοποθεσίας, θα μπορούσε να είναι το προσόν σχεδιασμού (DQ). Περιλαμβάνει τις εγκαταστάσεις παραγωγής και την τεκμηριωμένη επαλήθευση του σχεδιασμού του εξοπλισμού. Η συμμόρφωση του αναπτυγμένου σχεδίου με τις απαιτήσεις GMP θα πρέπει όταν εκπονηθεί να είναι τεκμηριωμένη. Γενικές εκτιμήσεις του DQ είναι

- καλές πρακτικές παραγωγής και κανονιστικές απαιτήσεις



- Κριτήρια απόδοσης
- Αξιοπιστία και αποτελεσματικότητα
- Εγκατάσταση κινητήρων ροής αέρα, ροής κίνησης και πίεσης
- Επιπτώσεις στην ασφάλεια και στο περιβάλλον
- Συντήρηση και πρόσβαση σε κρίσιμο εξοπλισμό και όργανα

Πιστοποίηση εγκατάστασης (IQ) : Ο στόχος αυτού του προσόντος είναι να αποδειχθεί ότι όλοι οι βασικοί παράγοντες της διαδικασίας είναι συνεπείς στην εγκατάσταση του συστήματος υποστήριξης και του εξοπλισμού στις εγκεκριμένες προδιαγραφές του κατασκευαστή μαζί με τη σύσταση του προμηθευτή του εξοπλισμού. Γενικά στοιχεία για το IQ είναι:

- προδιαγραφές σχεδιασμού εξοπλισμού
- συνθήκες εγκατάστασης (καλωδίωση, χρησιμότητα, λειτουργικότητα κ.λπ.)
- βαθμονόμηση, προληπτική συντήρηση, πρόγραμμα καθαρισμού
- χαρακτηριστικά ασφαλείας και περιβαλλοντικές συνθήκες
- τεκμηρίωση προμηθευτή, εκτυπώσεις, σχέδια και εγχειρίδια, λίστα ανταλλακτικών
- τεκμηριωμένο λογισμικό

Λειτουργική Πιστοποίηση (OQ): Ο στόχος αυτού του προσόντος είναι η απόδειξη ότι ο έλεγχος της διαδικασίας περιορίζει τα επίπεδα δράσης και λειτουργεί σύμφωνα με προκαθορισμένες απαιτήσεις που καταλήγουν σε ένα προϊόν. Οι γενικές εκτιμήσεις του OQ είναι(Kaur H et al, 2013):

- Όρια ελέγχου διαδικασίας (χρόνος, θερμοκρασία, πίεση, ταχύτητα γραμμής, συνθήκες ρύθμισης κ.λπ.)
- Παράμετροι λογισμικού
- Προδιαγραφές πρώτων υλών
- Διαδικασίες λειτουργίας των διεργασιών
- Απαιτήσεις χειρισμού υλικού
- Πιθανοί τρόποι αποτυχίας, επίπεδα δράσης και συνθήκες χειρότερης περίπτωσης
- Η χρήση στατιστικά έγκυρων τεχνικών, όπως τα πειράματα διαλογής για τη βελτιστοποίηση της διαδικασίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης
- Βραχυπρόθεσμη ικανότητα και σταθερότητα της διαδικασίας (ελαστικές μελέτες ή διαγράμματα ελέγχου)

Πιστοποίηση απόδοσης (PQ): Ο στόχος αυτού του προσόντος είναι να αποδειχθεί ότι η διαδικασία, σύμφωνα με τις αναμενόμενες συνθήκες, μπορεί να παράγει με συνέπεια ένα προϊόν που πληροί όλες τις καθορισμένες απαιτήσεις. Οι γενικές εκτιμήσεις του PQ είναι:

- καθιέρωση πραγματικών παραμέτρων και διεργασιών προϊόντος και διαδικασίας στο OQ

- Αποδοχή του προϊόντος
- Διασφάλιση ικανότητας διαδικασίας όπως καθορίζεται στο ΟQ
- Επαναληψιμότητα διαδικασίας, μακροπρόθεσμη σταθερότητα διαδικασίας

Το GMP σημαίνει Κανονισμοί Ορθής Παραγωγικής Πρακτικής, που εφαρμόζονται από τις ρυθμιστικές αρχές σε κάθε χώρα και κατέχουν κυβερνητική αδειοδότηση (Cramer, 2006). Αυτοί οι κανονισμοί επιτρέπουν στους συσκευαστές, επεξεργαστές, προϊόντα παρασκευής τροφίμων και αίματος, ιατροτεχνολογικά προϊόντα και φάρμακα, να λαμβάνουν προληπτικά μέτρα για να εγγυηθούν ότι τα προϊόντα τους είναι αποτελεσματικά και ασφαλή (Beri και Wolton). Τα πρότυπα GMP απαιτούν προσανατολισμένη προσέγγιση στη μεταποίηση και ποιότητα, επιτρέποντας στις επιχειρήσεις να εξαλείψουν ή να μειώσουν τα σφάλματα, τα μπερδέματα και τη μόλυνση. Ως αποτέλεσμα, ο αγοραστής προστατεύεται από την επιλογή ενός προϊόντος που είναι αναποτελεσματικό ή ακόμη και επιβλαβές (Patel and Chotai, 2011). Επιπλέον, τα συστήματα GMP καθορίζουν ένα σύνολο λειτουργικών ελέγχων με βάση την ποιότητα, όπως διερεύνηση της απόκλισης, ανίχνευση, έλεγχος ποιοτικών πρώτων υλών, αξιόπιστες δοκιμές και συστήματα διαχείρισης διαδικασιών (Villa, 1984; Sarvari et al., 2020). Εκτός των άλλων οι κανόνες GMP καλύπτουν την επικύρωση διαδικασίας, την καθαρότητα, την πλαστογραφία, τον έλεγχο εξοπλισμού, την υγιεινή, τα προσόντα του προσωπικού και την τήρηση αρχείων (Patel and Chotai, 2008).

## **Επιβολή της GMP**

Οι τελικές κατευθυντήριες οδηγίες για την GMP στη φαρμακευτική βιομηχανία, είναι πλέον 34 σύμφωνα με τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), και καλύπτουν την ακεραιότητα των δεδομένων, την επικύρωση διαδικασίας, και ένα ευρύ φάσμα άλλων τομέων. Ο FDA ορίζει την τρέχουσα GMP ως συστήματα που παρέχουν έλεγχο, παρακολούθηση και σωστό σχεδιασμό των διαδικασιών και των εγκαταστάσεων παραγωγής της φαρμακευτικής βιομηχανίας και άλλων βιομηχανιών που ρυθμίζονται από τον FDA (FDA, 2011). Τα συστήματα αυτά έχουν ως προορισμό να βοηθήσουν τους οργανισμούς να διασφαλίσουν την ποιότητα και καθαρότητα των φαρμάκων και την ισχύ της ταυτοποίησης (Rangarajan, 2015; Harris, 2010). Ενώ οι έλεγχοι GMP διενεργούνται από τον Εθνικό Ρυθμιστικό Οργανισμό εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης, το EMA επιβλέπει τις επιθεωρήσεις για να διασφαλίσει ότι τα πρότυπα αυτά ακολουθούνται και αποτελούν σημαντικούς παράγοντες στην τυποποίηση των δραστηριοτήτων GMP σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση.

Οποιοδήποτε εγχειρίδιο κατασκευαστής φαρμακευτικών προϊόντων για την αγορά της ΕΕ, ανεξάρτητα από το πού βρίσκεται η βάση τους στον κόσμο πρέπει να ακολουθεί το GMP. Η Επιθεώρηση Προϊόντων Υγείας και Τροφίμων στον Καναδά επιβλέπει τους GMPs, ενώ η Ρυθμιστική Υπηρεσία Προϊόντων και Φαρμάκων (MHRA) στο Ηνωμένο Βασίλειο διεξάγει Επιθεωρήσεις GMP. Καθένας επιθεωρητής διενεργεί τακτικές επιθεωρήσεις GMP για να εγγυηθεί ότι τα φάρμακα παρασκευάζονται σωστά και με ασφάλεια. Ο FDA, για να είναι σίγουρος ότι δεν έχουν μειωθεί και τηρούνται οι απαιτήσεις GMP, άρχισε να

επιθεωρεί κινεζικά φαρμακευτικά εργοστάσια παραγωγής προϊόντων. Επιπλέον, πολλοί εθνικοί φορείς σε όλο τον κόσμο ζητούν τακτικές επιθεωρήσεις GMP για την επαλήθευση της κατασκευής φαρμακευτικών προϊόντων σωστά και με ασφάλεια και σωστά.

Πολλές χώρες πραγματοποιούν επίσης προέγκριση επιθεωρήσεων (PAI) για συμμόρφωση με τον GMP πριν από την άδεια κυκλοφορίας ενός νέου φαρμάκου. Ο σκοπός του GMP στην ΡΙ είναι να μειώσει τυχόν σχετικούς κινδύνους στην φαρμακευτική παραγωγή οι οποίες μπορούν να αποφευχθούν εκτελώντας δοκιμές στο τελικό προϊόν (Haleem et al., 2015). Οι κύριοι κίνδυνοι είναι: ανεπαρκής ή υπερβολική ποσότητα ενός συστατικού (που μπορεί να προσφέρει μειωμένη θεραπεία ή ανεπιθύμητες ενέργειες), ανεπιθύμητη και απροσδόκητη μόλυνση προϊόντων (που είναι πιθανόν να βλάψει την υγεία ή ακόμα και να οδηγήσει σε θάνατο) και λανθασμένες ετικέτες ή δοχεία (ο ασθενής λαμβάνει λάθος φάρμακο)(Abhinaya et al., 2019). Το GMP στη φαρμακευτική παραγωγή καλύπτει επίσης κάθε τομέα από την εκπαίδευση του εργαζομένου την προσωπική υγιεινή, τις εγκαταστάσεις τις πρώτες ύλες, μέχρι και τον εξοπλισμό (Abou-El-Enein et al., 2013; Taylor, 2008). Οι απαιτήσεις του συστήματος GMP είναι οι διαδικασίες που ορίζονται για την παραγωγή και οι δοκιμές να είναι σαφείς, να τεκμηριώνονται, επικυρώνονται και να επανεξετάζονται (Ohannesian and Streeter, 2001; Padilla-Zakour, 2009).

Πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι τα υλικά και το προσωπικό είναι κατάλληλα για την παραγωγή βιολογικών προϊόντων όπως τα φαρμακευτικά προϊόντα και τα εμβόλια (Nally, 2016). Ακόμα και με την ύπαρξη Εργαστηρίου Ποιοτικού Ελέγχου, εξακολουθεί να απαιτείται GMP γιατί η ενσωμάτωση της καλής ποιότητας στη διαδικασία παραγωγής προλαμβάνει τα σφάλματα που δεν μπορούν να εξαλειφθούν μέσω του ποιοτικού ελέγχου του τελικού προϊόντος (Doherty και Kettler, 2005). Είναι αδύνατο να διασφαλιστεί ότι κάθε μονάδα φαρμάκου χωρίς GMP είναι της ίδιας ποιότητας με τις εργαστηριακά ελεγμένες μονάδες (Organization, 2007a, 2007b ; Peng and Abdul Karim, 2013). Όλοι οι συμμετέχοντες στην ΡΙ θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με την ανάγκη του GMP (Kamble et al., 2020). Από οικονομική και υγειονομική άποψη, τα ποιοτικά χαμηλά φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να είναι καταστροφικά τόσο για την κυβέρνηση όσο και για τους ασθενείς (Del Ciello, 2005). Το GMP έχει την ικανότητα να βοηθήσει να μειωθούν τα απορρίμματα και οι απώλειες, καθώς κατέχει την προστασία τόσο του καταναλωτή όσο και της εταιρείας από τις ασθένειες τροφίμων (Patel and Chotai, 2008 ; Abedallah et al., 2016).

Με δεδομένο ότι ο φαρμακευτικός τομέας έχει την ευθύνη να διατηρήσει μια επαρκή και ασφαλή προμήθεια προϊόντων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το GMP από την αρχή της φαρμακευτικής συμβουλευτικής μηχανικής (Woodcock, 2004 ; Joseph, 2000). Επιπρόσθετα, το GMP μπορεί να βοηθήσει να διευρυνθεί η δυναμική εξαγωγή φαρμακευτικών προϊόντων. Στις περισσότερες χώρες επιτρέπουν την πώληση και εισαγωγή φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία έχουν παραχθεί σύμφωνα με τα παγκοσμίως αναγνωρισμένα πρότυπα GMP (Jerez, 2020). Η επένδυση σε GMP περιλαμβάνει φαρμακευτικά προϊόντα υψηλής ποιότητας.

Μειώνει κινδύνους, τις τιμές, ενώ βελτιώνει το παγκόσμιο πρότυπο φαρμακευτικής αγωγής (Taylor, 2008). Η δοκιμή προϊόντων με GMP γίνεται κυρίως σε ένα μικρό δείγμα μιας παρτίδας (για παράδειγμα, ένας κατασκευαστής φαρμάκων μπορεί να δοκιμάσει από μια παρτίδα 50 δισκία από 1 εκατομμύριο δισκία). Με αυτό τον τρόπο, η πλειοψηφία της παρτίδας θα χρησιμοποιείται για ασθενείς αντί να καταστρέφεται με δοκιμές. Είναι κρίσιμο ότι τα φάρμακα αυτά παρασκευάζονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις GMP ώστε να υπάρχει η βεβαιότητα ότι η ποιότητα ενσωματώνεται στην κατασκευή και το σχεδιασμό διαδικασίας σε κάθε στάδιο (Jain and Jain, 2017). Οι συνέπειες εάν παραβιαστεί το GMP ποικίλλουν ανάλογα με τη φύση των φαρμάκων και των παραβιάσεων που εμπλέκονται (Kumar and Jha, 2019). Όταν ένα φάρμακο παρασκευάζεται κατά παράβαση της GMP μπορεί παρόλα αυτά να ταιριάζει με αυτό του φαρμάκου που αναφέρονται στα κριτήρια κάνοντας έτσι την πιθανότητα να είναι αναποτελεσματικά ή επιβλαβή να είναι χαμηλή (Banker et al., 2002).

Ως αποτέλεσμα, οι συστάσεις από άλλους ρυθμιστικούς φορείς παράλληλα με το FDA θα είναι προσαρμοσμένες στην υγεία και την κατάσταση. Οι πλέον κατάλληλοι για να σταθμίσουν τα οφέλη και τους κινδύνους και να λαμβάνουν την καλύτερη απόφαση για τους ασθενείς τους θα είναι οι πάροχοι περίθαλψης (Organization, 2007a, 2007b). Τα ρυθμιστικά μέτρα κατά εταιρειών με ανεπαρκή GMP λαμβάνονται συχνά για την πρόληψη της απελευθέρωσης αναποτελεσματικών ή δυνητικά επικίνδυνων φαρμάκων. Ωστόσο, η ρυθμιστική δράση του FDA λαμβάνεται μόνο εντός εξαιρετικών περιστάσεων που εμποδίζουν την κατασκευή ή τη διανομή παράνομων προϊόντων.

### **Οι πέντε αρχές της GMP στη φαρμακευτική βιομηχανία**

Οι Πέντε Αρχές (5Ps) της GMP στο ΡΙ αναφέρονται σε αυτά τα πέντε στοιχεία κλειδιά που βοηθούν στο να διασφαλιστεί σταθερή και καλύτερη ποιότητα, καθώς και ασφάλεια των προϊόντων. Τα 5Ps του GMP είναι ένας καλός τρόπος σκέψης για σημαντικούς τομείς συμμόρφωσης (Andraski και Novack, 1996). Περιλαμβάνουν Άτομα, Διεργασίες, Προϊόντα Διαδικασίες, Εξοπλισμό και Εγκαταστάσεις. Είναι γνωστό, για να πετύχει ένα GMP αυτές τις πέντε παραμέτρους πρέπει να είναι στο επίκεντρο εντός του κλάδου. Πρέπει να συμπεριλαμβάνεται σε οποιαδήποτε συζήτηση σχετικά με τις Βέλτιστες Πρακτικές.

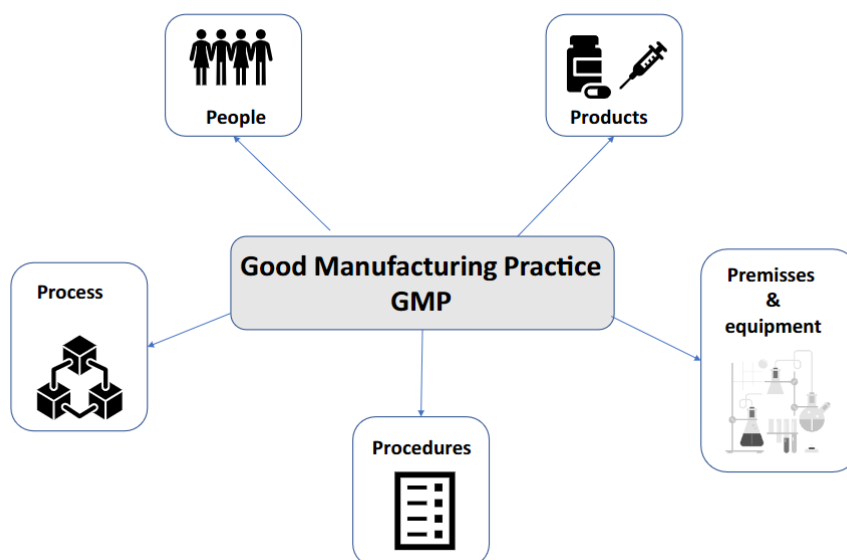
Αυτή είναι η ραχοκοκαλιά των πιο επιτυχημένων μεταποιητικών επιχειρήσεων γιατί, χωρίς την τέλεια ανοχή στα 5P, η βιομηχανία είναι ουσιαστικά ανύπαρκτη (George, 2012). Το GMP σχεδιάστηκε με τέτοιο τρόπο ώστε να μπορεί να βοηθήσει να μειωθούν οι κίνδυνοι που συνδέονται με την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων, ιδιαίτερα εκείνοι που δεν μπορούν να αποφευχθούν μετά την κατανάλωση του τελικού προϊόντος (Lee et al., 2010). Οι επιχειρήσεις και οι φαρμακευτικές εταιρείες που παράγουν αναλώσιμα επηρεάζονται περισσότερο από τα 5Ps και τα GMP (Tomí c et al., 2010). Τα 5Ps της GMP παρουσιάζονται σχηματικά στην Εικόνα 2 και συζητούνται παρακάτω.

## Ανθρωποι

Όσοι συμμετέχουν στην παραγωγή φαρμάκων πρέπει να έχουν σαφή κατανόηση των ευθυνών τους. Στους υπάλληλοι πρέπει να αξιολογείται η απόδοσή τους και να εκπαιδεύονται ώστε να ακολουθούν τη διαδικασία επεξεργασίας. Οι κατασκευαστές πρέπει να αξιολογούν τακτικά τις μεθόδους εκπαίδευσης για να διασφαλιστεί ότι θα παραμείνουν αποτελεσματικοί στη διατήρηση της υποστήριξης του πιο παλιού προσωπικού με την κατάλληλη εκπαίδευση ώστε να αυξηθούν οι ικανότητές τους (Organization, 2007a, 2007b). Μια κατασκευαστική εταιρία χωρίς τους ανθρώπους που διαχειρίζονται τις δραστηριότητές της δεν είναι αποτελεσματική. Οι άνθρωποι βρισκόμενοι στην καρδιά κάθε οργανισμού, πρέπει να εκπαιδεύονται σύμφωνα με τα επιθυμητά πρότυπα της εταιρείας (Organization, 2007a, 2007b). Για να γίνει η εργασία πιο γρήγορη και αποτελεσματική, κατανέμονται καθήκοντα και ρόλοι. Ανάλογα με την εμπειρία, τη γνώση και την ικανότητα, σε κάθε άτομο ανατίθεται συγκεκριμένη ευθύνη. Οι υπόλοιπες αρχές δεν έχουν νόημα χωρίς αυτό και έτσι βρίσκεται στην κορυφή της λίστας (Velagaleti et al., 2002).

## Επεξεργασία διαδικασιών

Μια διαδικασία μετατρέπει από μια συλλογή διασυνδεδεμένων ενεργειών τις εισόδους σε εξόδους. Για να επιτευχθούν τα μέγιστα οφέλη και απόδοση, η διεργασία αποτελεί μια σειρά από καλά οργανωμένα δραστηριότητες



Εικόνα 2 : Σχηματική επισκόπηση των Πέντε αρχών Ορθής Παραγωγικής Πρακτικής.

Πηγή : G. Hole et al.

Μπορούν να επιλεγούν διαφορετικές λειτουργίες και στρατηγικές για να επιταχυνθεί η διαδικασία των πρακτικών παραγωγής, που έχουν ως αποτέλεσμα σε συντομότερο χρονικό διάστημα να παραχθεί μεγαλύτερη ποσότητα προϊόντος. Οι πάντα ενδεδειγμένες επιθεωρήσεις και μελέτες επιθεωρήσεις θα πρέπει να γίνονται σχετικά έγκαιρα με τις δυνατότητες και την αξιοπιστία των στρατηγικών που υιοθετήθηκαν πρόσφατα, από την άποψη αυτή ότι η ποιότητα δεν πρέπει να διακυβεύεται. Πρέπει να υπάρχει απόλυτη εμπιστοσύνη ότι δεν σημειώθηκε οποιοδήποτε είδος μόλυνσης ή καμία απόκλιση κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας (Gounieia et al., 2015) Η ανάγκη για ακρίβεια και επαναληψιμότητα, είναι επομένως κρίσιμη στη φαρμακευτική παραγωγή. Με αυτό τον τρόπο οι διαδικασίες παραγωγής πρέπει να ορίζονται επακριβώς μέσω της τεκμηρίωσης και της συνέπειας. Αυτό αποδείχθηκε ότι βοηθά διαχρονικά στην ανεμπόδιστη ροή της παραγωγής.

Υπάρχουν κάποια κρίσιμα βήματα και διαδικασίες ελέγχου που πρέπει να είναι αρκετά ευέλικτες σε αλλαγές στην παραγωγική διαδικασία τα οποία πρέπει να αναγνωρίζονται (Gad, 2008). Με τον όρο διαδικασίες, εννοείται η καταγραφή και καλή τεκμηρίωση όλων όσων συμβαίνουν στον οργανισμό, ως επαρκείς αναφορές αποκλίσεων όταν συμβαίνουν, καθώς και κάθε άλλης ζωτικής σημασίας διαδικασίες που πρέπει να παρακολουθούνται (Organization, 2007a, 2007b). Έτσι, οι διαδικασίες πρέπει να είναι συνεπείς, διαφανείς και καλά τεκμηριωμένες, και θα πρέπει να διατίθενται σε όλο το προσωπικό. Οι εργαζόμενοι υπόκεινται σε τακτικές αξιολογήσεις έτσι ώστε να διασφαλιστεί ότι ακολουθούν τις υπάρχοντες πρακτικές και την ικανοποίηση των απαιτήσεων του οργανισμού. Οι επίκαιρες αξιολογήσεις θα μειώσουν τις πιθανότητες μόλυνσης και θα εξασφαλίσουν την ασφάλεια του προϊόντος. Ακόμα κι αν υπάρξει κάποιο σφάλμα στις απαιτήσεις της πραγματικής διαδικασίας, θα είναι έγκαιρα ανιχνεύσιμο, με αποτέλεσμα λιγότερη αλλοίωση του προϊόντος που θα είναι πολύτιμο για τον οργανισμό.

## **Διαδικασίες**

Μια διαδικασία είναι ένα σύνολο από οδηγίες για να εκτελεστεί μια διαδικασία ή ένα συστατικό μιας διαδικασίας έχοντας στόχο την επίτευξη ενός συνεπούς αποτελέσματος. Οι υπάλληλοι οφείλουν να ακολουθούν τους κανόνες και να κάνουν βήματα για να διασφαλίσουν την ομαλή λειτουργία (Joseph, 2000). Αν υπάρχει πρόβλημα σε μια παρτίδα και πρέπει να ανακληθεί, τα τακτικά τεκμηριωμένα δεδομένα στα κρίσιμα στάδια της παραγωγής θα εντοπίσουν τη ρίζα του οποιοδήποτε σφάλματος ή της μη συμμόρφωσης στην ποιότητα (Zachary και Mentzer, 2004). Τόσο οι διεργασίες όσο και οι διαδικασίες πρέπει να καταγραφούν και να ώστε να παρέχουν πλήρη σαφήνεια σχετικά με το πώς πρέπει να εκπληρώσει τα απαιτούμενα πρότυπα στη λειτουργία της και το τι πρέπει να κάνει μια εταιρεία. Όλες οι διαδικασίες πρέπει να είναι ξεκάθαρες (Schaufelberger et al., 1991). Είναι απαραίτητο να διερευνηθούν τυχόν αποκλίσεις από την τακτική διαδικασία (Phelps και Madhavan, 2017).

## Χώροι και εξοπλισμός

Οποιαδήποτε κατασκευή ή κτίριο, συμπεριλαμβανομένων των οποιωνδήποτε μηχανικών συστημάτων, συσκευών, μηχανημάτων ή άλλων αντικειμένων που είναι φυσικά στερεωμένα και ενσωματωμένα στο κτίριο ή την κατασκευή περιγράφονται ως εγκατάσταση, ενώ τα ιατρικά gadgets και τα μηχανήματα που χρησιμοποιούνται για να παρακολουθήσουν την ασθένεια ή την υγεία ενός ατόμου, να θεραπεύσουν, να βοηθήσουν ή να αποτρέψουν αναφέρεται ως εξοπλισμός. Οι κατασκευαστικοί οργανισμοί θα πρέπει να προσπαθήσουν να δημιουργήσουν τον εξοπλισμό και τις εγκαταστάσεις τους με τρόπο που να αποτρέπει διασταυρούμενη μόλυνση και να επιτρέπει τον σωστό καθαρισμό. Οι χώροι πρέπει να προσαρμόζονται, να συντηρούνται, να κατασκευάζονται, να βρίσκονται και να σχεδιάζονται, ώστε να ταιριάζουν καλύτερα στις εργασίες που πρέπει να εκτελεστούν. Όλος ο εξοπλισμός και οι εγκαταστάσεις πρέπει να είναι κατάλληλα τεκμηριωμένες διαδικασίες καθαρισμού.

Πρέπει να λαμβάνονται γραπτές οδηγίες βαθμονόμησης καθώς και μέτρα πρόληψης διασταυρούμενης μόλυνσης (Krekora, 2008). Κατά το σχεδιασμό μιας εγκατάστασης και εξοπλισμού, αυτές οι ανάγκες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, να αξιολογούνται και να βαθμονομούνται τακτικά για να διασφαλίζεται ότι είναι κατάλληλες για το σκοπό τους και να παράγουν σταθερά αποτελέσματα. Εκτός από επιθεωρήσεις ρουτίνας μηχανημάτων και εξοπλισμού, πρέπει να πραγματοποιηθούν και επιθεωρήσεις υγιεινής. (Aghayan et al., 2016). Ο εξοπλισμός πρέπει να είναι καλά καθαρισμένος, πλυμένος, και στεγνωμένος σε προγραμματισμένη βάση, ενώ δεν πρέπει να βλάπτει τα προϊόντα. Επιπλέον, ο χώρος συντήρησης πρέπει να διαχωρίζεται από τον περιοχή παραγωγής.

Ομοίως, οι αποθηκευτικοί χώροι πρέπει να έχουν επαρκή χωρητικότητα για αποθήκευση διαφορετικών προϊόντων με καλά τακτοποιημένο και οργανωμένο τρόπο. Πρέπει να πληρούνται όλες οι απαιτούμενες προϋποθέσεις, για παράδειγμα, εξαερισμός, τοποθέτηση σωλήνων, συνεχής παροχή ρεύματος, θερμοκρασία λειτουργίας και υγρασία. Το εξαιρετικά ραδιενεργά, εύφλεκτα, αντιδραστικά υλικά και επικίνδυνα φάρμακα (ναρκωτικές ουσίες) πρέπει να φυλάσσονται σε ασφαλές μέρος.

## Προϊόντα

Όλες οι αρχές που παρουσιάστηκαν παραπάνω, έχουν ως στόχο να υποστηρίξουν τη συνέπεια και την ποιότητα των τελικών προϊόντων που θα αξιοποιήσουν οι καταναλωτές. Επίσης αποτελεί μια από άκρο σε άκρο υποχρέωση, διασφαλίζοντας ότι οι εισοδοί και έξοδοι από την εγκατάσταση του εμπορεύματος αντιμετωπίζονται σωστά και είναι σε καλή κατάσταση (Render et al., 2005). Οι κατασκευαστές, για παράδειγμα, πρέπει να έχουν απαιτήσεις για τα συστατικά και τις πρώτες ύλες που χρησιμοποιούν (Karoor, Vyas et al.), καθώς και πρέπει να υπάρχουν επαναλαμβανόμενες μέθοδοι για τήρηση αρχείων, έλεγχο κατάσταση, δοκιμή, δειγματοληψία, συσκευασία, μεταποίηση, κατασκευή, έρευνα και

ανάπτυξη (Chan et al., 2005). Αυτό αποτελεί και το βάρος του προβλήματος που προσπαθεί να λύσει μια παραγωγική εταιρεία. Αυτή η απαίτηση ώθησε τη μελέτη και την κατανομή χρημάτων, χρόνου, ανθρώπινων και άλλων πόρων (Jaiganesh και Sudhahar, 2013).

Ως αποτέλεσμα, η αδυναμία μιας βιομηχανικής εταιρείας να μεταφράσει το όραμα της σε ένα φυσικό προϊόν που στην πραγματικότητα πληροί την επιθυμητή απαίτηση, αποτελεί σοβαρή απειλή για τη μακροπρόθεσμη ακεραιότητα και βιωσιμότητα της (Nayereh et al., 2012). Με αυτό τον τρόπο, για τα τελικά αλλά και ενδιάμεσα προϊόντα απαιτούνται πρώτες ύλες και εξαρτήματα (Sharp, 2004), η αναζήτηση της πιο αποτελεσματικής και υγιεινής για την κατασκευή μεθόδου, τη διατήρηση αρχείων σταθερότητας και παρακολούθηση της κατάστασης, τις δοκιμές, τη δειγματοληψία και τη συσκευασία, (Karmacharya, 2014). Εάν τηρούνται σωστά τα 5P στην παρασκευή φαρμάκων και άλλων αναλώσιμων, μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο όχι μόνο για σφάλματα και διασταυρούμενη μόλυνση, αλλά και για την αύξηση της διαθεσιμότητας υψηλά ποιοτικών προϊόντων (Peng και Abdul Karim, 2013).

Η συνέπεια της τεχνικής και στρατηγικής στην παρασκευή φαρμάκων, είναι κρίσιμης σημασίας για να διασφαλιστεί ότι οι χρήστες μπορούν να εμπιστεύονται ότι τα φάρμακά τους περιέχουν τις κατάλληλες χημικές ουσίες, στις κατάλληλες ποσότητες για να έχουν το επιθυμητό αποτέλεσμα. Η ποιότητα δεν μπορεί να δοκιμαστεί αναδρομικά σε φαρμακευτικά προϊόντα. Αντίθετα, στη μεγάλης κλίμακας παραγωγή φαρμάκων, ο μόνος τρόπος να διασφαλιστεί η ποιότητα και η συνέπεια είναι με την αυστηρή εκτέλεση των αυστηρών διαδικασιών από κατάλληλα εκπαιδευμένο και υπεύθυνο προσωπικό (Vugigi et al., 2019). Έτσι, τα 5Ps της GMP θα πρέπει να είναι στο επίκεντρο υπό μνεία των διαδικασιών ψηφιοποίησης.

### **3.2 Οργανισμός ανάπτυξης και κατασκευής συμβάσεων (CDMO) συγκριτικά με την παραδοσιακή παρασκευή φαρμάκων (TDM)**

Ο Οργανισμός Ανάπτυξης και Κατασκευής Συμβάσεων (CDMO) αποτελεί μια εταιρεία η οποία παρέχει υπηρεσίες κατασκευής και ανάπτυξης φαρμάκων στον φαρμακευτικό τομέα. Οι CDMOs συνεργάζονται με τις φαρμακευτικές εταιρείες για την εξωτερική ανάθεση της ανάπτυξης και κατασκευής φαρμάκων. Ο CDMO που διαθέτει πλήρη υπηρεσία που μπορεί να διαχειριστεί όλες τις πτυχές της παρασκευής και ανάπτυξης φαρμάκων, καθώς και τη συνεργασία με πελάτες οι οποίοι θέλουν να αναθέσουν σε εξωτερικούς συνεργάτες συγκεκριμένα μέρη της διαδικασίας τους. Όλα είναι εξαρτημένα από τις απαιτήσεις του κάθε πελάτη. Οι υπηρεσίες που προσφέρονται από το CDMO που αποτελείται από την ανάπτυξη και προ-σκευή, μελέτες μεθόδων σταθερότητας και ανάπτυξης, υλικά για την προκλινική, τη πρώτη φάση και τις κλινικές δοκιμές τελευταίου σταδίου, την επίσημη κλιμάκωση και σταθερότητα, την εμπορική παραγωγή, και τις παρτίδες εγγραφής, την αποστολή και τη σειριοποίηση κ.λπ. Το CDMO έχει διαφορές σχετικά με τον παραδοσιακό κατασκευαστή φαρμάκων (TDM) οι οποίες πρέπει να ληφθούν υπόψη με σεβασμό σε αυτές με το TDM όταν η διαδικασία ψηφιοποίησης και το GMP βρίσκονται υπό εφαρμογή και ανάπτυξη.



Ένα CDMO πλήρους υπηρεσίας παρουσιάζει ένα εξαιρετικό πλάτος και βάθος ικανότητας και εμπειρίας από έναν παραδοσιακό κατασκευαστή φαρμάκων (TDM). Τα CDMO επενδύουν σε ειδικούς ανάπτυξης, χημικούς και ταλαντούχους ερευνητές. Άλλωστε, αυτοί μπορούν να δώσουν γνώση στις φαρμακευτικές επιχειρήσεις, κάνοντας με αυτό τον τρόπο την επίβλεψη και την καινοτομία πιο επιτυχημένη. Ο εξοπλισμός είναι ένας άλλος τομέας στον οποίο επενδύουν μεγάλα CDMO. Από την προοπτική του TDM, οι φαρμακευτικές επιχειρήσεις έχουν ένα δύσκολο δίλημμα όταν πρόκειται για παραγωγή φαρμάκων και για εσωτερική έρευνα, και όταν θέλουν να παρασκευάσουν με διαφορετικό ρυθμό, να εισαγάγουν ένα νέο φάρμακο ή να επεκτείνουν τις δυνατότητες. Εξάλλου, όλες αυτές οι επιλογές συνεπάγονται σημαντικές οικονομικές επενδύσεις.

Από την άλλη μεριά, η εξωτερική ανάθεση σε CDMO, επιτρέπει στις επιχειρήσεις να έχουν πρόσβαση σε μεγάλες ποσότητες εγκαταστάσεων και εξοπλισμού χωρίς να επιβαρυνθούν τα έξοδα ιδιοκτησίας. Τα CDMO είναι επίσης γνωστά για την ικανότητά τους στη βοήθεια επιχειρήσεων που βρίσκονται σε κλιμάκωση, με τα φαρμακευτικά τους προϊόντα. Για τις φαρμακευτικές εταιρείες, οι όποιες αλλαγές στη συμπερίληψη μιας νέας ποικιλίας φαρμάκου ή στον όγκο παραγωγής, μπορεί να είναι εξαιρετικά επικίνδυνες.

Αυτές οι αποφάσεις, ωστόσο, συνοδεύονται από μικρότερους χρόνους παράδοσης και είναι πολύ λιγότερο επικίνδυνες, όταν ενώνονται με ένα CDMO. Η φαρμακευτική ανάπτυξη και η εξωτερική ανάθεση παραγωγής, επιτρέπουν την ανάπτυξη σε όλα τα μεγέθη επιχειρήσεων. Έτσι, οι φαρμακευτικές εταιρείες όλων των μεγεθών έχουν την ικανότητα να λειτουργήσουν περισσότερο αποτελεσματικά και λιτά, έχοντας γνώση ότι η ανάπτυξη και παρασκευή φαρμάκων δεν θα σπάσει τους προϋπολογισμούς τους. Περισσότερη συζήτηση και πληροφορίες για τη διαδικασία ψηφιοποίησης στις φαρμακευτικές βιομηχανίες κατευθύνεται κυρίως στην ψηφιοποίηση σε CDMO, αν και μπορεί να εφαρμοστεί και στο TDM.

### **3.3 Η διαδικασία ψηφιοποίησης στην ανάπτυξη συμβάσεων κατασκευαστικοί οργανισμοί (CDMO)**

Είναι σίγουρο ότι θα φανεί η αναμενόμενη βελτίωση της παραγωγικότητας χρησιμοποιώντας την αναβάθμιση του προσωπικού, ισχυρά επίπεδα ψηφιακής διάδοσης και τη στρατηγική ψηφιακού μετασχηματισμού. Από την κορυφή της εταιρικής κλίμακας μέχρι κάτω, η ψηφιοποίηση είναι τώρα περισσότερο απαραίτητη από ποτέ. Είναι κάτι απαραίτητο για την οικονομία. Κατά τον ψηφιακό μετασχηματισμού και την ψηφιοποίηση, η εταιρεία θα χρειαστεί να αναπτύξει την τεχνητή νοημοσύνη, την ασφάλεια στον κυβερνοχώρο, και άλλες στρατηγικές. Για τη διαχείριση αυτών των τεχνολογιών, θα είναι απαραίτητη μια τρέχουσα δεξαμενή δεξιοτήτων η οποία μπορεί να τις βάλει σε λειτουργία το συντομότερο από την άφιξη τους. Η εκπαίδευση και η αναβάθμιση των δεξιοτήτων, δύνανται να κάνουν υπερβολικά μεγάλη διαφορά στο παιχνίδι. Για την αύξηση της παραγωγικότητας, είναι μείζονος σημασίας όλες οι επιχειρήσεις, και όχι μόνο λίγες, να υιοθετήσουν την τεχνολογία

και την ψηφιοποίηση. Οι επιχειρήσεις που δεν επιλέγουν να αποδεχτούν την αναδυόμενη τεχνολογία, θα επηρεαστούν από τον ψηφιακό μετασχηματισμό.

Στην πραγματικότητα, οι επιχειρήσεις αυτές, είναι δυνατό να μείνουν πίσω λόγω των συνεπειών. Για να υπάρξει σημαντικό αποτέλεσμα, είναι απαραίτητη η αληθινή ψηφιοποίηση να ενστερνίζεται όλες τις επιχειρήσεις και τους κλάδους. Κάτι τέτοιο σημαίνει ότι οι πολύ μεγάλοι οργανισμοί θα πρέπει να έρθουν αντιμέτωποι με τους τεχνολογικούς τους δαίμονες, επινοώντας μια στρατηγική για να αντιμετωπίσουν τις προκλήσεις υιοθέτησής τους. Για να παραμείνουν ανταγωνιστικές οι μεσαίες και μικρές επιχειρήσεις, θα πρέπει να αρχίσουν την εφαρμογή της τεχνολογίας. Οι εταιρείες θα χρειαστεί να επινοήσουν μια στρατηγική παραγωγικότητας η οποία να περιλαμβάνει την ψηφιακό μετασχηματισμό του επιχειρηματικού τους μοντέλου, καθώς και της αλυσίδας αξίας τους και του συνόλου του τομέα τους. Κάθε κίνηση προς την ψηφιοποίηση, κάθε στρατηγική προπόνησης και κάθε απαραίτητη αλλαγή, αποτελούν μέρος μιας μεγαλύτερης στρατηγικής μετασχηματισμού της ψηφιακής τεχνολογίας. Οι επιχειρήσεις που επενδύουν στον ψηφιακό μετασχηματισμό και αλλάζουν στρατηγική, αυξάνουν την παραγωγικότητά τους μέσω της απόδοσης των ψηφιακών επενδύσεων και την ανάπτυξη εσόδων.

Όλα, όπως συμβαίνει με τα πάντα στη ζωή, συνδέονται μεταξύ τους και αλλάζουν, ενώ δίνουν νέες προκλήσεις και ευκαιρίες για έναν οργανισμό. Ίσως το μεγαλύτερο λάθος και παράλληλα η μεγαλύτερη πρόκληση που συμβαίνει σήμερα, είναι ότι οι μάνατζερ βλέπουν την αλλαγή ως μια μεταβατική διαδικασία. Η αλλαγή είναι μια συνεχής διαδικασία και όχι κάτι παροδικό σε μια επιχείρηση. Εάν οι επιχειρήσεις θέλουν να επιβιώσουν στο πέρασμα του χρόνου, θα πρέπει να πλοηγούνται συνεχώς ανάμεσα σε αλλαγές και να τις αντιμετωπίζουν. Η ψηφιοποίηση αφορά σε μεγάλο βαθμό την ανανέωση και την αλλαγή των μεθόδων εργασίας, διαδικασιών και υπηρεσιών, διαδικασιών. Και φέρνει και τα δύο ευκαιρίες και προκλήσεις. Για το σωστό χειρισμό των προκλήσεων, είναι απαραίτητο να προβλεφθούν, προετοιμάζοντας έτσι την επερχόμενη αλλαγή. Οι προκλήσεις και οι ευκαιρίες οι οποίες είναι σχετικές με την ψηφιοποίηση συζητούνται παρακάτω. Παρουσιάζονται επίσης και λύσεις σε ορισμένες γενικές προκλήσεις ψηφιοποίησης.

## **Ευκαιρίες**

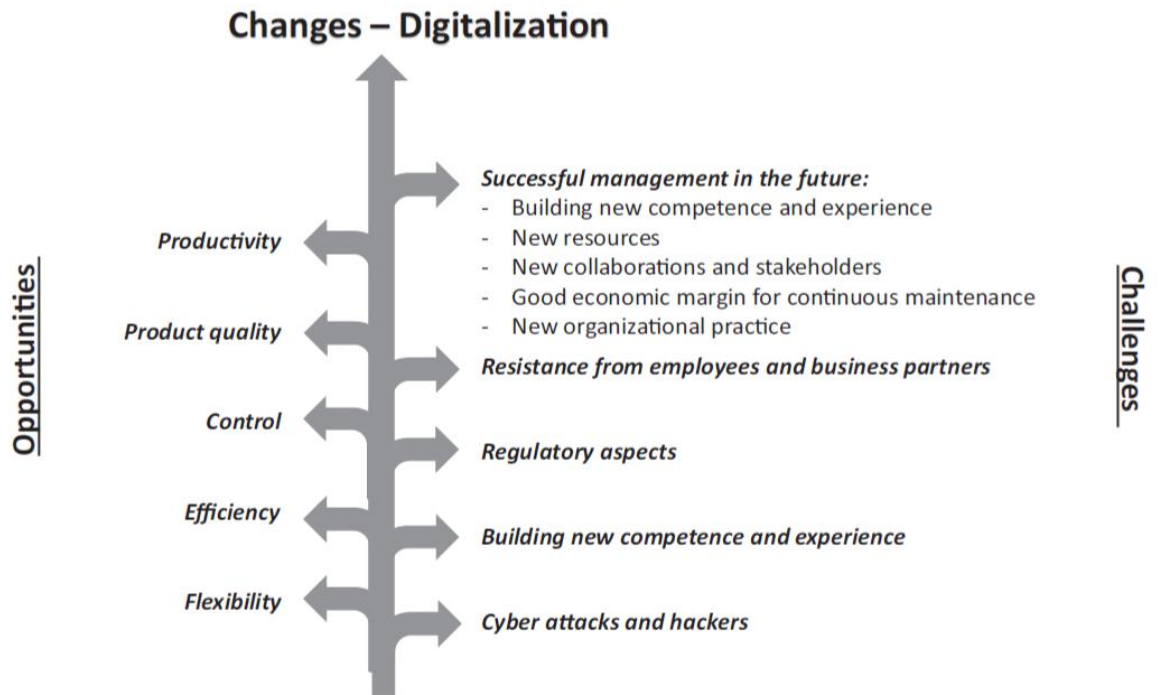
Στον κατασκευαστικό τομέα υπάρχει συχνά ανησυχία για την αντικατάσταση εργαζομένων από μηχανές. Η συζήτηση θα έπρεπε πραγματικά να επικεντρωθεί στο πώς θα γίνει καλύτερα η συνεργασία για να υπάρχουν τα καλύτερα αποτελέσματα. Κάτι τέτοιο σημαίνει ότι η τεχνολογία θα έχει περισσότερη πρόσβαση στους κατασκευαστές, η αμοιβαία επωφελής σχέση μεταξύ ανθρώπου και τεχνολογίας ή η κατανόηση της συμβίωσης ανθρώπου υπολογιστή θα έπρεπε να είναι το επίκεντρο της συζήτησης. Με αυτό τον τρόπο θα μπορέσει να γίνει η ενίσχυση της παραγωγικότητας των εργαζομένων που συνδέονται με υπολογιστές και λογισμικό επιτρέποντάς τους έτσι να φτάσουν στο μέγιστο των παραγωγικών τους δραστηριοτήτων. Για να μπορέσουν οι μηχανές και το λογισμικό να φερθούν φυσικά και έξυπνα αυξάνοντας την παραγωγικότητα των συστημάτων έτσι ώστε να είναι μεγαλύτερη από την παραγωγικότητα είτε του ανθρώπου είτε της μηχανής ξεχωριστά, πρέπει να γίνουν ιδιαίτερες προσπάθειες για να επιτευχθεί αυτό.

Αυστηρά πρότυπα και κανόνες διέπουν τις φαρμακευτικές εταιρείες οι οποίες πρέπει επίσης να διασφαλίζουν πολύ προσεκτικά την ακεραιότητα των δεδομένων τους. Για να γίνει αυτό πρέπει να βρεθούν αποτελεσματικά και αξιόπιστα μέσα τα οποία θα βοηθήσουν τους οργανισμούς αυτούς να ενισχύσουν την ποιότητα και την παραγωγή των προϊόντων τους. Κάτι που μπορεί να βοηθήσει στη βελτιστοποίηση των διαδικασιών παραγωγής, την αύξηση της παραγωγικότητας και της αποδοτικότητας τη ρύθμιση και τη βελτιστοποίηση των διαδικασιών παραγωγής είναι η χρήση στρατηγικής ψηφιοποίησης. Ακολουθούνται διαφορετικές επιχειρησιακές πτυχές οι οποίες μπορούν να βελτιωθούν με την εφαρμογή της ψηφιοποίησης σχετικά με το GMP (Lakshmi and Patel, 2020;Plumb, 2005;Trienekens και Zuurbier, 2008).

## **Παραγωγικότητα**

Τις πρόσφατες δεκαετίες η φαρμακευτική παραγωγή έχει αυξήσει την παγκόσμια εμβέλεια της. υπάρχει ζήτηση για εισαγόμενα και εγχώρια φαρμακευτικά προϊόντα είδη τα οποία αυξάνονται καθώς αναπτύσσονται οι οικονομίες και επεκτείνεται η προσφορά της υγειονομικής περίθαλψης και των μηχανισμών ασφάλισης των εργαζομένων. Με αυτό τον τρόπο αυξάνεται όχι μόνο η ποικιλομορφία των φαρμακευτικών αναγκών αλλά και η ζήτησή τους ιδίως σε αναδυόμενες χώρες οι οποίες αντιμετωπίζουν όλο και περισσότερο ασθένειες που είναι μη μεταδοτικές και ευρέως διαδεδομένες σε εύπορες χώρες. παραδείγματα τέτοιων συνδρόμων ανεπάρκειας φυματίωσης ελονοσίας υπέρτασης και διαβήτη συνεχίζουν να μαστίζουν πολλές αναδυόμενες οικονομίες. επιπρόσθετα οι άνθρωποι ζουν περισσότερο και έτσι τα στοιχεία δείχνουν ότι ο παγκόσμιος πληθυσμός άνω των 65 θα ανεβεί.

Μια άλλη μορφή της ποιότητας της κατασκευής είναι το πώς είναι ικανή να παράγει συνεχώς ένα προϊόν σε ποσότητες οι οποίες είναι επαρκείς και σε αρκετά γρήγορο χρόνο έτσι ώστε να διασφαλιστεί ότι η συγκεκριμένη προσφορά καλύπτει τη ζήτηση για μεγάλες χρονικές περιόδους. (Awad et al., 2018a, 2018b). Κάτι τέτοιο ισχύει ακόμα περισσότερο στη φαρμακευτική βιομηχανία όπου το φάρμακο και η συνεχής πρόσβαση είναι σωτήρια και ουσιώδη. Το σενάριο αυτό απαιτεί καινοτόμες προσεγγίσεις για να αντιμετωπιστούν αυτές οι νέες προκλήσεις του παραγωγικού τομέα. Η ψηφιοποίηση είναι ένας τρόπος ο οποίος προσφέρει περισσότερα και νέα αποτελεσματικά μέτρα για να καλυφθεί αυτή η αυξανόμενη ζήτηση παραγωγής βελτιώνοντας ταυτόχρονα τη διαδικασία της παραγωγής και καθιστώντας την ταχύτερη διατηρώντας ταυτόχρονα την ποιότητα του προϊόντος.



Εικόνα 3: Ευκαιρίες και προκλήσεις που σχετίζονται με τη διαδικασία ψηφιοποίησης, τη διαδικασία αλλαγής στον οργανισμό.

### Ποιότητα προϊόντος

Για να εξασφαλιστεί η ποιότητα του προϊόντος, οι φαρμακευτικές εταιρείες πρέπει να συλλέγουν δεδομένα για τις διαδικασίες τους. Από την άλλη πλευρά πολλές επιχειρήσεις συνεχίζουν να βασίζονται στην έντυπη τεκμηρίωση η οποία κάνει τη διαχείριση και τη συλλογή δεδομένων πιο επιρρεπείς σε λάθη. Οι πληροφορίες αυτές χρειάζονται επίσης περισσότερο χρόνο επεξεργασίας όταν καταγράφονται σε χαρτί. Για να μειωθεί, λοιπόν, ο κίνδυνος αυτών των σφαλμάτων αλλά και να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα της συλλογής δεδομένων η χρήση των τεχνολογιών ψηφιοποίησης μπορεί να βοηθήσει σε μεγάλο βαθμό. Η συλλογή των δεδομένων των φαρμακευτικών εταιρειών μπορεί να γίνει από μια μεγάλη ποικιλία πηγών να αναλυθεί και να τυποποιηθεί εφαρμόζοντας ψηφιακές τεχνικές.

Έτσι δημιουργούνται απλές αναφορές οι οποίες βοηθούν στο να διασφαλιστεί η ποιότητα και να είναι διαθέσιμα αμέσως αφού ολοκληρωθεί μια παρτίδα. (Awad et al., 2018a, 2018b; Capel et al., 2018; Patidar et al., 2018). Όποτε μια καταγεγραμμένη τιμή πέφτει εκτός του αναμενόμενου εύρους μπορεί να σταλεί στη διαχείριση ποιότητας μια αυτόματη ειδοποίηση. Επιπρόσθετα, με τη διατήρηση των δεδομένων στο cloud όλοι οι εργαζόμενοι διαθέτουν πρόσβαση σε πιο ενημερωμένες πληροφορίες ανεξάρτητα από τη συσκευή που χρησιμοποιούν και που είναι συνδεδεμένη στο διαδίκτυο. (Yacuzzi et al., 2004). Επίσης αποτελεσματικό για επικύρωση αποτελεί το γεγονός ότι ή ίδια η διαδικασία δεν το κάνει να αλλάζει.

Αφού ψηφιοποιηθεί το GMP ο χρήστης θα λάβει για κάθε δραστηριότητα ακριβείς οδηγίες όπως είναι οι προτεινόμενες ενέργειες χρήστη ή οι οδηγίες ασφαλείας που μπορούν να βοηθήσουν στην αποφυγή σφαλμάτων. Συμπερασματικά, η μετάβαση στην ψηφιοποίηση έχει την ικανότητα να βελτιώσει την αξιοπιστία την αποτελεσματικότητα και τον ποιοτικό έλεγχο. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραγωγής, τα αρχικά αποτελέσματα είναι διαθέσιμα, καθώς και η τεκμηρίωση συμμόρφωσης και οι εκθέσεις μετά την ολοκλήρωση μιας παρτίδας όλα αυτά χάρη στη χρήση της τεχνολογίας της ψηφιοποίησης. (Shah, 2004).

## **Έλεγχος**

Ελάχιστοι τομείς έχουν τόσο αυστηρά πρότυπα ποιότητας όσο η φαρμακοβιομηχανία. Ο εξοπλισμός σε κάθε βήμα της διαδικασίας από το να δημιουργηθεί ένα προϊόν στη σήμανση της συσκευασίας και στον καθαρισμό του εξοπλισμού πρέπει να παρακολουθείται σχολαστικά. Η διαδικασία παρτίδας είναι διαδεδομένη στον φαρμακευτικό κλάδο και σε αυτήν δημιουργούνται τα στοιχεία σε παρτίδες. Όλη αυτή η διαδικασία ενώ παρουσιάζει πλεονεκτήματα σημαίνει επίσης ότι το παραμικρό σφάλμα μπορεί να βλάψει ολόκληρο το σύνολο της παραγωγής. Εάν κάποια παρτίδα βρεθεί ελαττωματική συνεπάγεται ότι θα χαθούν πολλά χρήματα, θα σπαταληθούν ακατέργαστοι πόροι και χρόνος και στην περίπτωση που ο κατασκευαστής δεν καταφέρει να την εντοπίσει, οι συνέπειες μπορεί να είναι πολύ σοβαρές, έχοντας ως αποτέλεσμα σημαντική απώλεια φήμης, αγωγές, κυρώσεις ακόμη και σοβαρούς τραυματισμούς. Για να αποφευχθούν αυτά τα επιβλαβή περιστατικά, ο έλεγχος αποτελεί μονόδρομο για μια αποτελεσματική παρτίδα. Σε αυτή την περίπτωση η χρήση της ψηφιοποίησης επιτρέπει να ελεγχθεί εύκολα η διαδικασία και να βελτιστοποιηθεί η παραγωγή. (Lexchin et al., 2003) (Basu, Gupta et al.).

Η διαδικασία παραγωγής στη φάση της συσκευασίας υποβοηθάται σημαντικά από την ψηφιοποίηση. Οι τεχνολογίες αυτές έχουν την ικανότητα να παρακολουθούν, να ελέγχουν και να οραματίζονται τη διαδικασία κατά τη διάρκεια της συσκευασίας καθώς και κατά τη διάρκεια της συσκευασίας της παρτίδας κάνοντας έτσι ευκολότερο να εντοπιστούν τρόποι βελτίωσης. Υπάρχει επίσης η δυνατότητα πρόσβασης στα εξ αποστάσεως δεδομένα επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο την εργασία και παρακολούθηση της διαδικασίας απ' όπου κι αν βρίσκεται ο εργάτης. Η διαδικασία ελέγχου αποτελεί έναν από τους βασικότερους ρόλους στην κερδοφορία της φαρμακευτικής επιχείρησης κάνοντας έτσι την ψηφιοποίηση των διαδικασιών εξαιρετικά σημαντική. Η μείωση του χρόνου του ανθρώπινου δυναμικού και της χρήσης πρώτων υλών καθώς και το μειωμένο ρίσκο για τα τελικά προϊόντα χαμηλής ποιότητας λόγω ψηφιακά αυτοματοποιημένων βημάτων ελέγχου, έχει ως αποτέλεσμα την άμεση αύξηση της κερδοφορίας.

## **Αποδοτικότητα**

Ο έλεγχος είναι σχετικός με την αποδοτικότητα και την αποτελεσματικότητα που σχετίζονται με το πόσα υλικά, χρήμα και χρόνο χρειάζεται μια εταιρεία για να δημιουργήσει ένα συγκεκριμένο ποσό της παραγωγής. Ως αποτέλεσμα, η παραγωγή και η

αποτελεσματικότητα είναι άρρηκτα συνυφασμένες. Με τη χρήση της ψηφιοποίησης, υπάρχει δυνατότητα συλλογής δεδομένων κατά τη διάρκεια ολόκληρης της εγκατάστασης παρέχοντας έτσι μια πιο σαφή εικόνα της λειτουργικής αποτελεσματικότητας. Οι αναφορές και τα δεδομένα που συλλέγονται μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να εντοπιστούν περιοχές όπου οι διαδικασίες και η διευκόλυνση θα μπορούσαν να εμφανίσουν βελτίωση, και υπάρχει δυνατότητα συλλογής δεδομένων καθ' όλη τη διάρκεια σε εγκαταστάσεις παρέχοντας μια σαφή εικόνα της λειτουργικής αποτελεσματικότητας. Υπάρχει επίσης η δυνατότητα της χρήσης της αυτοματοποίησης ορισμένων πτυχών των διαδικασιών. Ο ίδιος όγκος εργασίας μπορεί να βρεθεί με λιγότερους πόρους χειροκίνητη εισαγωγή και χρόνο αν εφαρμοστεί ψηφιοποίηση. για παράδειγμα οι χειριστές μπορούν να πάρουν άμεσα πληροφορίες για τυχόν προβλήματα και να τα επιλύσουν άμεσα μέσω αυτοματοποιημένων συναγερμών (Alloghani et al., 2018; Steinwandter et al., 2019) (Gbadegeshin, 2019).

Ακόμη εξαιτίας των προτύπων και των κανόνων που επιβάλλονται στον φαρμακευτικό τομέα η επικύρωση αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο της διαδικασίας. Η ψηφιοποίηση μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα και σε αυτόν τον τομέα. Μπορεί να έρθει σε πλήρη συμμόρφωση με τα στάνταρ και να επιτρέψει την ενημέρωση ή τη βελτίωση των διαδικασιών χωρίς να χρειάζεται εκ νέου επικύρωση εξοικονομώντας έτσι χρώμα και χρήματα. (Arden et al., 2021).

## **Ευελξία**

Η ικανότητα να υπάρχει μια ευέλικτη διαδικασία παραγωγής, θα επιτρέπει σίγουρα την ταχύτερη παραγωγή εμβολίων και νέων φαρμάκων, αντί μιας παραδοσιακής σταθερής παραγωγικής διαδικασίας. Όταν γίνεται προσθήκη ενός νέου φαρμάκου σε μια σταθερή διαδικασία πρέπει είτε να αναπτυχθεί μια νέα κατάσταση είτε να προστεθεί στην υπάρχουσα υποδομή. Η ευέλικτη παραγωγή επιτρέπει να παραχθεί ένα νέο φάρμακο σε μια εγκατάσταση η οποία χρησιμοποιεί για επεξεργασία υλικά μιας χρήσης επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο την παράκαμψη του καθαρισμού και της επικύρωσης του τρέχοντος εξοπλισμού. (Hurter et al., 2013). Καθώς οι εγκαταστάσεις αυτές είναι τόσο ευέλικτες μπορεί να εξοικονομηθεί χρόνος κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραγωγής όποιος επιτρέπει στο εμβόλιο ή το φάρμακο να φτάσει γρηγορότερα στην αγορά.

Με αυτό τον τρόπο θεωρείται ότι ο ασθενής επωφελείται άμεσα από την επιτάχυνση της διαδικασίας παραγωγής. (Bennett και Lemoine, 2014). τεχνολογίες όπως είναι η συνεχής κατασκευή εκτός από τις εγκαταστάσεις επιτρέπουν να προσαρμοστεί η παραγωγή βασισμένες στις απαιτήσεις των ασθενών. Με παρόμοιο τρόπο υιοθετώντας απομονωτές μιας χρήσης ρομποτική και αυτοματισμό αντιμετωπίζεται άμεσα η ασφάλεια των ασθενών. Η ικανότητα της συμμόρφωσης του ασθενούς με φάρμακα ή η ικανότητα να αυξήσει τη συμμόρφωση του από μόνος του, μπορεί να ενεργοποιηθεί μέσα της ευέλικτης βιομηχανοποίησης. Σε περίπτωση που η διαδικασία παραγωγής και η εγκατάσταση είναι σταθερές, για παράδειγμα αν η δόση που καθορίζεται από το αρχείο παρτίδας δεν επιτρέπει τη διεργασία τροποποίησης (Smith D et al. 2018).

Από την άλλη μεριά μια πιο ευέλικτη εγκατάσταση μπορεί να επιτρέψει τροποποιήσεις στη διαδικασία παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων όπως να προσαρμόσει το φιαλίδιο ή τη δόση ή να τροποποιήσει την εικόνα του φαρμακευτικού προϊόντος (παράδειγμα, παραλλαγή δόσης με χρήση τρισδιάστατης εκτύπωσης). Με αυτό τον τρόπο οι διάρκειες ή δόσεις και οι εναλλακτικές θεραπευτικές αναπαραστάσεις μπορεί να έχουν άμεσο αντίκτυπο στις απαιτήσεις των ασθενών. Με την ενσωμάτωση αυτών των τεχνολογιών σε κλίμακα οδηγούνται σε μια αλλαγή παραδείγματος στον τρόπο παραγωγής και ανάπτυξης στο μέλλον. Οι ψηφιοποιημένες τεχνολογίες στη φαρμακευτική παραγωγή μπορούν να εμφανίσουν μελλοντικά οφέλη για τους ασθενείς. (Jamroz et al., 2018).

## Προκλήσεις

Οι φαρμακευτικές εταιρείες οι οποίες επιθυμούν την ψηφιοποίηση των αλυσίδων εφοδιασμού τους και των λειτουργιών τους, αντιμετωπίζουν δύσκολα ζητήματα. Η τεχνολογία συνεχίζει να αλλάζει ραγδαία παρόλα αυτά πρέπει να χτιστούν λύσεις όχι μόνο εντός των τεσσάρων τοίχων τους αλλά με τη συνεργασία με αρκετούς εξωτερικούς συνεργάτες σε ολόκληρη την εφοδιαστική αλυσίδα. (Sarkis et al., 2021a, 2021b). Οι επιχειρήσεις θα πρέπει να ξεπεράσουν τους βαθιά ενσωματωμένους τρόπους εργασίας και να είναι εξαιρετικά διαφανείς, καθώς και να αντισταθούν στους εργαζόμενους και οργανισμούς οι οποίοι είναι αδικαιολόγητα συνηθισμένοι σε μεθόδους δεκαετιών. επιπρόσθετα υπάρχει αρκετή διαφημιστική εκστρατεία η οποία πρέπει να κοπεί καθότι εμφανίζει κινδύνους προς τη διαχείριση. (Chowdary και George, 2012). Ένας άλλος βαθμός πολυπλοκότητας παρέχεται από τις ρυθμιστικές πτυχές οι οποίες δεν περιλαμβάνουν μόνο νέες απαιτήσεις για τις επιχειρήσεις, αλλά επίσης και ένα μεταβαλλόμενο περιβάλλον όπου οι ρυθμιστικές αρχές πρέπει να μάθουν νέα πράγματα.

Σε αυτό το δρόμο υπάρχουν αρκετά κρίσιμα κριτήρια επιτυχίας. Οι βιομηχανίες θα πρέπει πρώτα να κατανοήσουν πλήρως το οικοσύστημα και τη μεταβαλλόμενη τεχνολογία του. (Parekh et al., 2016). Επίσης οι φαρμακευτικές εταιρείες θα πρέπει να διαθέτουν τους απαραίτητους πόρους όπως είναι τα απαραίτητα κεφάλαια για να κάνουν τις απαραίτητες επενδύσεις και μια διαλειτουργική ομάδα εμπειρογνομόνων. Πρέπει να υπάρξει συνεργασία μεταξύ των ενδιαφερομένων, αν πρόκειται να αναπτυχθούν πλήρως ενοποιημένες λύσεις εφοδιαστικής αλυσίδας από άκρο σε άκρο. (Patel et al., 2013). Ένα από τα πιο σημαντικά τμήματα των επιχειρήσεων είναι ότι πρέπει να αναγνωρίσουν ότι αυτό αποτελεί ένα ταξίδι το οποίο περιλαμβάνει την ιεράρχηση μερικών έργων συμπεριλαμβανομένων της μάθησης μέσω της πράξης και της πειραματικής νοοτροπίας. την ίδια στιγμή οι φαρμακευτικές επιχειρήσεις πρέπει να αντιμετωπίσουν μια σειρά από ανησυχίες και κινδύνους. όταν πρόκειται για τις ψηφιοποιημένες λειτουργίες ένα κύριο μέλημα αποτελεί η κυβερνοασφάλεια. (Sokolov, 2020). Με τον ίδιο τρόπο, που ο χρηματοπιστωτικός τομέας συνεχίζει να αποτελεί στόχο κυβερνοεπιθέσεων, τα στελέχη της φαρμακοβιομηχανίας ανησυχούν σε περίπτωση που χάκερ έχουν πρόσβαση στα μηχανήματα, φυσικά και ψηφιακά περιουσιακά στοιχεία. Με τον ίδιο τρόπο η διατήρηση ασφαλών μεταφορών ευαίσθητων δεδομένων στο cloud όπως είναι τα στοιχεία επικοινωνίας η τιμή η προσφορά η ζήτηση, αποτελούν μια θεμελιώδη απαίτηση η οποία δεν μπορεί να υπερεκτιμηθεί. (Srai et al., 2015).

Επιπρόσθετα ο κλάδος απαιτεί κάποιο επίπεδο τυποποίησης ώστε να μπορέσει να διασφαλιστεί η συμβατότητα μεταξύ διαφορετικών συσκευών και συστημάτων, δεδομένου ότι υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία της τεχνολογίας και ταχείς κύκλοι ανάπτυξης. Οι ενώσεις του κλάδου και οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής ειδικότερα, μπορούν να βοηθήσουν σε αυτές τις δυσκολίες με την υποστήριξη των κοινών βιομηχανικών προτύπων και την αποτελεσματική ασφάλεια και προστασία των πολιτικών δεδομένων (Staní'c, 2019)

## **Εφαρμογή ψηφιοποίησης**

Ο φαρμακευτικός τομέας επηρεάζεται από τεχνολογικές βελτιώσεις. Οι βιομηχανικές παραγωγές συνδέονται με την τεχνολογία επικοινωνίας και τις τρέχουσες πληροφορίες ως μέρος της διαδικασίας ψηφιοποίησης, επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο την απόκτηση χρησιμοποιήσιμων και πολύτιμων δεδομένων, και μια βασική αυτό-οργανωμένη παραγωγική διαδικασία (Rantanen and Khinast, 2015). Οι τεχνολογικές και φαρμακευτικές εταιρείες για να σχεδιάσουν το μέλλον πρέπει να λάβουν υπόψη τεχνικές βελτιώσεις όπως είναι η ψηφιοποίηση. (Awad et al., 2018α, 2018β). Οι συνεργάτες τους όπως είναι οι CDMO, πρέπει επίσης να συμβαδίζουν με αυτή την πρόοδο. Υπάρχει η δυνατότητα να συμμετέχουν οι πελάτες στις διεργασίες σε επίπεδο εδάφους και να γίνουν ένας πολύτιμος εταίρος αν αυτό γίνει από νωρίς στη διαδικασία. (Hunt, 2006).

Για να μπορέσει κάποιος να επιτύχει μια εφαρμογή η οποία θα είναι επιτυχημένη οφείλει να επικεντρωθεί στις ακόλουθες παραμέτρους και πτυχές :

### **Εστίαση στην αξία:**

Ένα ευρύ φάσμα θεμάτων καλύπτεται από τον όρο ψηφιοποίηση η οποία μπορεί να συμβεί σε πολλούς διαφορετικούς τομείς ενός CDMO. Διάφορες προσπάθειες ψηφιοποίησης όπως είναι το λογισμικό ανάλυσης δεδομένων στον τομέα R&D, δεν σχετίζεται άμεσα με την αλυσίδα αξιών. Για να αποκτηθεί μια εμπειριστατωμένη εικόνα της ψηφιοποίησης είναι απαραίτητο να χωριστεί σε διακριτές διαιρέσεις. (Macdonald, 2021a, 2021b). Η ψηφιοποίηση μπορεί να είναι αρκετά βασική όσο και η αντικατάσταση ενός χάρτινου βιβλίου με ένα tablet σε ένα σταθμό εργασίας οπτικής επιθεώρησης. Αντί να τεκμηριωθεί η επιθεώρηση τους καταλήγει σε ένα χάρτινο βιβλίο ενώ οι εργαζόμενοι θα μπορούσαν να χρησιμοποιήσουν το τάμπλετ για την άμεση εισαγωγή τους στο σύστημα προγραμματισμού πόρων της επιχείρησης (Ganesh et al., 2020). Επίσης, θα ήταν δυνατόν να υπάρχει μια πιο περίπλοκη διαδικασία όπως αποτελεί η ψηφιακή ανάπτυξη προηγούμενων λειτουργιών οι οποίες βασίζονταν σε χαρτί στο νέο λογισμικό.

Παραδείγματος χάρη σε ένα εργαστήριο μετρήθηκε μια μεταφορά δεδομένων που είχαν γίνει προηγουμένως με αναλογική μέθοδο, ενώ θα μπορούσαν να συνδεθούν με μια ψηφιακή διαδικασία. τα δεδομένα αποστέλλονται αυτόματα από τον εξοπλισμό με χρήση στο λογισμικό όπου επεξεργάζονται και αποθηκεύονται για περαιτέρω επεξεργασία. (Volgina, 2021). Τα μεγάλα δεδομένα, το blockchain, η τεχνητή νοημοσύνη και η μηχανική μάθηση, αποτελούν παραδείγματα νέων τεχνολογιών και τάσεων που καλύπτονται από την ψηφιοποίηση. Ενώ αυτές οι τεχνολογίες έχουν πολλές δυνατότητες, είναι συνετό να



χρησιμοποιούνται μόνο όταν είναι πραγματικά απαραίτητο (Mendenhall και Kontny, 2010). Τα έργα θα πρέπει να επιλέγονται βασισμένα στο να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα και την ποιότητα και ως εκ τούτου θα παρέχουν αξία στο σχετικούς συνεργάτες και την ίδια την εταιρεία συμπεριλαμβανομένων των προμηθευτών των πελατών παρόλη την πολυπλοκότητα τους. (Mackey and Nayyar, 2017).

### **Διατήρηση ευελιξίας :**

Όπως η τυποποίηση μπορεί να βοηθήσει ένα CDMO να ελαχιστοποιήσει συνολικά την πολυπλοκότητα της διαδικασίας, με τον ίδιο τρόπο απαιτείται ευελιξία για να καλυφθούν οι ανάγκες συγκεκριμένων πελατών. Όπως όταν χειρίζονται πολλαπλές διαδικασίες πλήρωσης βασισμένες στις απαιτήσεις ενός πελάτη οι διαδικασίες βασισμένες σε χαρτί μπορούν να είναι προσαρμόσιμες. Επειδή, ωστόσο, επιδιώκεται η τυποποίηση των λειτουργιών προκειμένου να χειριστούν το σύστημα, η χρήση ψηφιακού συστήματος μπορεί να περιορίσει την ευελιξία (Ganesh, 2020). Οι πελάτες ενός CDMO, για παράδειγμα, χρησιμοποιούν πολλά διατυπώσεις στις προδιαγραφές κατασκευής τους (Pandya και Shah, 2013). Οι διαφορετικές αυτές διατυπώσεις μπορούν να καταλήξουν σε πολλές παραλλαγές διαδικασίας οι οποίες πρέπει να είναι τεκμηριωμένες στο ψηφιακό σύστημα εάν δεν είναι τυποποιημένες (Chen et al., 2020). Η χρησιμοποίηση καθορισμένων ενοτήτων κειμένου καλύπτει όλα αυτά τα σενάρια. Είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διαδικασία σχεδιασμού συστημάτων η παραμονή της ευελιξίας. με αυτό τον τρόπο η ψηφιοποίηση δεν θα απαγορεύσει ένα CDMO στο να παραμείνει ευέλικτο (Iezzi, 2014).

### **Προτεραιότητα στην ποιότητα :**

Η ποιότητα αποτελεί την πρώτη και πρωταρχική ανάγκη στη σφαίρα της υψηλής αξίας ενέσιμων προϊόντων. Οι λήψη των ενέσεων από τους ασθενείς είναι ίδια με τα φάρμακα όπου ένα CDMO δημιουργεί για τους πελάτες του στη βιοτεχνολογία και φαρμακολογία, οπότε αυτό δεν πρέπει να αποτελεί έκπληξη. (Doig and Jones, 2016). Ένας τρόπος για να αποκτηθεί είναι να εμφανιστούν πολλαπλά μεμονωμένα στάδια φαρμακευτικής παραγωγής, ως ένα σύνολο, δίνοντας έμφαση σε ολόκληρη την αλυσίδα αξίας και ενδεχομένως σε ολόκληρη την εφοδιαστική αλυσίδα μέχρι την εφαρμογή της, γιατί ένα από τα κύρια οφέλη της ψηφιοποίησης των φαρμάκων αποσκοπεί στη βελτίωση της ποιότητας των επιχειρηματικών διαδικασιών και τα καθιστούν αποτελεσματικότερα και ασφαλέστερα (Closs, 2014). Από την άλλη πλευρά η ψηφιοποίηση είναι απίθανο να ολοκληρωθεί σε ένα μόνο βήμα και θα πρέπει να θεωρηθεί ως ένα ολόκληρο πρόγραμμα. Τα βήματα της διαδικασίας μέσα σε έναν οργανισμό συνδέονται όλο και περισσότερο ως αποτέλεσμα των πολλών υπο-έργων (Alagarsamy et al., 2019). Αυτό παρουσιάζει μοναδικά εμπόδια για μια εταιρεία, ιδιαίτερα στη φαρμακοβιομηχανία. Ακόμη και οι μικρές προσαρμογές πρέπει να επανεξεταστούν, καθώς οι διαδικασίες έχουν αναγνωριστεί και καθιερωθεί από ρυθμιστικούς φορείς. Ωστόσο, όταν αυτές οι διαδικασίες εκτελούνται με επιτυχία, μπορεί να υπάρξουν μεγάλες δυνατότητες για ολοένα αυξανόμενη απόδοση και υψηλότερη ποιότητα (Demesmaeker, Korpec et al.).

## **Τυποποίηση της διαδικασίας :**

Στον φαρμακευτικό τομέα, ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της ψηφιοποίησης είναι ότι καθιστά τις διαδικασίες τεκμηρίωσης ασφαλέστερες και περισσότερο αποτελεσματικές. Τα CDMO διαφέρουν από τους πελάτες τους φαρμακευτικών προϊόντων και βιοτεχνολογίας από τη φύση τους, και αυτές οι διακρίσεις μπορεί να είναι ιδιαίτερα προφανείς όταν πρόκειται για ψηφιοποίηση. Ένα παράδειγμα αποτελεί η χρήση του εργαστηρίου εξοπλισμού δοκιμών. Οι πελάτες και όχι το CDMO, επιλέγουν ποιο εργαστήριο εξοπλισμού δοκιμών πρέπει να χρησιμοποιηθεί για μια συγκεκριμένη ανάλυση (Coyle και Nguyen, 2020). Ένα TDM μπορεί να χρησιμοποιήσει έναν τύπο εξοπλισμού, ενώ ένα CDMO μπορεί να απαιτεί πολλούς τύπους εξοπλισμού με τον ίδιο τύπο δοκιμών, ανάλογα με τις προτιμήσεις των πελατών (Macdonald, 2021a, 2021b). Το εύρος των τεχνικών δοκιμών κάνει τη σύνδεση στο διαδίκτυο και το σχεδιασμό ψηφιακών διαδικασιών πιο δύσκολα. Επιπλέον, τα CDMO έχουν συνήθως μια ευρεία πελατειακή βάση με ποικιλία προϊόντων, έχοντας έτσι ως αποτέλεσμα ποικίλες παραλλαγές διαδικασίας, όπως είναι οι διαφορετικές διαδικασίες τεκμηρίωσης (May, 2021).

Η υιοθέτηση αυτών των διαφορών με βάση το χαρτί διαδικασιών τεκμηρίωσης ένα προς ένα στο ψηφιακό σύστημα, έχει ως αποτέλεσμα σημαντική αξιοπιστία του συστήματος και, ως απόκριση, απώλεια της απόδοσης (Faridi και Malik, 2020). Με αυτό τον τρόπο, είναι κρίσιμο να τυποποιηθούν και να εναρμονιστούν οι διαδικασίες πριν χρησιμοποιηθεί λογισμικό για την ψηφιοποίηση τους. Η ψηφιοποίηση σπάνια επιτυγχάνεται σε ένα μόνο έργο. Μάλλον αντιμετωπίζεται ως ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα με πολλαπλά υπο-έργα. Όσον αφορά τις διαδικασίες, αυτά τα επιμέρους έργα είναι συχνά αλληλεξαρτώμενα και έχουν κάποιους δεσμούς (Kumar et al., 2020). Γι' αυτό, είναι πολύ σημαντικό να γίνει κατανοητό εάν υπάρχουν δυνατότητες ή και εξαρτήσεις ή τις συνέργειες του έργου. Η ψηφιοποίηση μιας διαδικασίας μπορεί να έχει αντίκτυπο σε άλλες έργα. Επιπλέον, ο καθορισμός της ιδιοκτησίας των εταιρικών διαδικασιών μπορεί να μην είναι τόσο απλός όσο θα περίμενε κανείς (Chirou et al., 2017). Ως αποτέλεσμα, η επιτυχής ψηφιοποίηση των διαδικασιών είναι κρίσιμης σημασίας ώστε να προσδιοριστούν διατμηματικές δραστηριότητες και η ιδιοκτησία τους.

## **Η οπτική επιθεώρηση ως παράδειγμα ψηφιοποίησης :**

Οι διαδικασίες πρέπει να συμμορφώνονται με την τεκμηρίωση απαιτήσεων και πολλούς άλλους κανονισμούς. Κάθε γεμάτη μονάδα που αγοράζεται από τον πελάτη υποβάλλεται σε τελικό οπτικό έλεγχο μετά τη διαδικασία παραγωγής. Μετά το γέμισμα και την ανάμειξη και πριν από τις περαιτέρω επεμβάσεις συσκευασίας, εκτελείται ποιοτικός έλεγχος των ασηπτικά προ γεμισμένων φιαλιδίων, αμποουλών και τα φυσίγγια εκτελούνται χωριστά. Αρκετές εκατοντάδες εργαζόμενοι συμμετέχουν σε καθημερινή βάση σε αυτήν την επιθεώρηση (Macdonald, 2021a, 2021b). Για πολλά χρόνια, οι αξιολογήσεις και τα ευρήματα της επιθεώρησης διατηρήθηκαν σε χαρτί και στη συνέχεια αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας ένα σύστημα SAP (System Application and Products). Κάθε χρόνο, το SAP τύπωνε περίπου 60.000 πρότυπα κατασκευής για την οπτική επιθεώρηση που θα χρησιμοποιήσουν για να τεκμηριώσουν την επιθεώρησή τους. Τα αποτελέσματα τότε

εισάγονταν χειροκίνητα στο σύστημα SAP και στην ανάλυση παρτίδας από το συντονιστή βάρδιας (Demyanenko et al., 2016). Το προσωπικό έχει τη δυνατότητα να ταξινομηθεί με ψηφιακό ή μη ψηφιακό τρόπο όταν έρχεται να αποδεχτεί και να χρησιμοποιήσει την ψηφιοποίηση (Belhamel, 2019; Patidar et al., 2018; Chawla et al., 2016; Parekh et al., 2016).

Αλλα ενδιαφερόμενα μέρη, όπως η Διοίκηση, τα οποία επηρεάζουν τους εργαζόμενους, το συμβούλιο των εργαζομένων, θα πρέπει να θεωρούνται επίσης τόσο οι υποστηρικτές όσο και οι επικριτές του έργου (Macdonald, 2021a, 2021b). Θα πρέπει να δημιουργηθεί μια εξειδικευμένη ομάδα μετασχηματισμού από τους οργανισμούς, που θα μπορούν να επηρεάσουν τις αντιλήψεις μιας εταιρείας για την ελκυστικότητα και την αξία της ψηφιοποίησης. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες περιλαμβάνουν διαφορετικούς τύπους ενδιαφερόμενων μερών, γενεαλογικό επίπεδο, μορφωτικό επίπεδο, και την αποστολή της εταιρείας δηλώσεις.

### **3.4 Λύσεις υλοποίησης**

#### **Πρόκληση 1: Διαχείριση υψηλότερης πολυπλοκότητας**

Η ψηφιοποίηση μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα των κρίσιμων βιομηχανικών διαδικασιών όπως είναι η διαχείριση και η τεκμηρίωση υλικών, καθιστώντας τα πιο συνεπή, αποτελεσματικά και ασφαλή. Τα CDMO, ωστόσο, θα ήταν συνετό να ξεπεράσουν την υψηλότερη πολυπλοκότητα σε αρκετούς σημαντικούς τομείς από τους ομολόγους τους της φαρμακευτικής βιομηχανίας, έχοντας στόχο να κερδίσουν τα οφέλη (McWilliams et al., 2018). Ενώ το TDM μπορεί να χρειάζεται μόνο έναν τύπο εξοπλισμού για μια συγκεκριμένη έρευνα, τα CDMO υπάρχει πιθανότητα να απαιτούν μεγάλο αριθμό για να καλύψουν τις προτιμήσεις του πελάτη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μια πληθώρα αποχρώσεων σε διαδικασίες και μεθόδους δοκιμών που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Ομοίως, η ποικιλομορφία των προϊόντων και των πελατών CDMO οδηγεί σε μια πληθώρα από παραλλαγές διαδικασιών. Μπορεί να είναι δύσκολο η προσπάθεια ψηφιοποίησης κάθε διαδικασίας, κάθε προϊόντος για κάθε καταναλωτή (Pleitt et al., 2019). Στο φαρμακευτικό τομέα, η ψηφιοποίηση δεν αποτελεί ένα ενιαίο έργο αλλά μάλλον ένα πολλαπλό έργο πρωτοβουλία με πολλά διασυνδεδεμένα υπο-έργα (Edwards, 2010). Για τα CDMO, η ψηφιοποίηση μιας διαδικασίας είναι πιθανό να έχει αντίκτυπο σε μια σειρά από άλλες πρωτοβουλίες (Bravo και de Carvalho, 2013).

#### **Λύση :**

Τα έξυπνα CDMO εργάζονται ενεργά για να τυποποιήσουν και να εναρμονίσουν τις διατμηματικές διαδικασίες για την προώθηση της ψηφιοποίησης που βασίζεται σε λογισμικό. Αφορά διαδικασίες οι οποίες μπορούν να ενοποιηθούν και να ευθυγραμμιστούν, με σαφείς ορισμούς ιδιοκτησίας. Οι διαχειριστές έργων αυτών των εταιρειών εκτελούν

επίσης προληπτική χαρτογράφηση οποιωνδήποτε εξαρτήσεων, καθώς και πιθανών συνεργειών, μεταξύ των πολυάριθμων έργων και ροών εργασίας τους.

### **Πρόκληση 2: Η ευελιξία παραμένει χτίζοντας την προσαρμοστικότητα στο ψηφιοποιημένο σύστημα**

Ενώ για την ψηφιοποίηση στο φαρμακευτικό κλάδο απαιτείται ομοιομορφία διαδικασίας, τα CDMO πρέπει να ανταποκρίνονται στις μοναδικές ανάγκες του κάθε πελάτη. Για παράδειγμα, οι προδιαγραφές παραγωγής διαφόρων πελατών χρησιμοποιούν συχνά διάφορες ταξινομήσεις και ορολογίες, με αποτέλεσμα πολλές παραλλαγές διαδικασίας οι οποίες πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την παραγωγή (Sarkis et al., 2021a, 2021b).

#### **Λύση :**

Σύμφωνα με αυτό το σενάριο, η ψηφιοποίηση δεν συνεπάγεται ευελιξία. Η ποιότητα πρέπει να έχει πρωταρχική σημασία όταν τα CDMO κατασκευάζουν συστήματα για να διαχειριστούν τις διαδικασίες τους. Για παράδειγμα, προκαθορισμένες ενότητες κειμένου που καλύπτουν όλα τα κύρια στοιχεία του προϊόντος οι προδιαγραφές, μπορούν να βοηθήσουν να επιτευχθούν τόσο κριτήρια ευελιξίας όσο και η τυποποίηση στο παράδειγμα που αναφέρθηκε παραπάνω.

### **Πρόκληση 3: Ενεργοποίηση των ανθρώπων**

Ο ψηφιακός μετασχηματισμός μπορεί να έχει άμεση επίδραση στα φαρμακευτικά προϊόντα αλλά και στο εργατικό δυναμικό της εταιρείας (Pandya and Shah, 2013). Οι διάφορες ομάδες και άτομα ενδέχεται να μην αποδεχτούν τη νέα μέθοδο εάν οι ανησυχίες δεν λαμβάνονται σοβαρά υπόψη ή η διαδικασία δεν εξηγείται επαρκώς. Πολλοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τις αντιλήψεις μιας εταιρείας για την ελκυστικότητα και την αξία της ψηφιοποίησης. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες περιλαμβάνουν μορφωτικό επίπεδο, διαφορετικούς τύπους ενδιαφερόμενων μερών γενεαλογικό επίπεδο, και την αποστολή της εταιρείας δηλώσεις.

#### **Λύση :**

Μια ψηφιακή ομάδα εργασίας η οποία είναι καλά εστιασμένη και εκπαιδευμένη μπορεί να αποτελεί μια πολύτιμη επιλογή για να αντιμετωπιστεί αυτή η πρόκληση. Αυτή η ομάδα εργασίας μπορεί να χειριστεί τις προσδοκίες και τα παράπονα του καταναλωτή, να συνεργαστεί για να κάνει μια ενδεδειγμένη ανάλυση των ενδιαφερομένων, και να εξασφαλίσει μια ομαλή λειτουργία και χώρο εργασίας σε όλη τη διαδικασία ψηφιοποίησης (Bietri και AG, 2017).

#### **Πρόκληση 4: Γνωρίζοντας τη σωστή επιλογή για σκοπούς ψηφιοποίησης**

Στον φαρμακευτικό τομέα, η ψηφιοποίηση περιλαμβάνει μια ευρεία γκάμα τεχνολογιών που χρησιμοποιούνται σχεδόν σε κάθε πτυχή ενός CDMO, αλλά ο τύπος της καινοτομίας που επιδιώκεται από ένα CDMO θα πρέπει πάντα να είναι αυτός που προσθέτει αξία (Kane, 2012). Ενώ τα Big Data, η Τεχνητή Νοημοσύνη, η Μηχανική Μάθηση και το Blockchain, έχουν τεράστιες δυνατότητες, αγκαλιάζοντάς τα μόνο για χάρη της καινοτομίας μπορεί να είναι ένα ακριβό σφάλμα (Fekih και Lahami, 2020; Paul et al., 2020).

#### **Λύση:**

Τα προορατικά CDMO, εστιάζουν σε έργα που θα βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα και την ποιότητα. Ξεκινούν εντοπίζοντας μικρές εργασίες που θα αποφέρουν άμεσα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, η αντικατάσταση ένα βιβλίου καταχώρισης δεδομένων με ένα tablet σε ένα σταθμό εργασίας οπτικής επιθεώρησης είναι απλό στη μάθηση και προσθέτει αξία μέσω της αποτελεσματικότητας. Η αναγνώριση των έργων θα χρειαστεί περισσότερη προσπάθεια αλλά θα προσφέρει σημαντικά μεγαλύτερη οφέλη ενώ αυτές οι δραστηριότητες βρίσκονται σε εξέλιξη (Pack et al., 2009). Η πλήρης ανανέωση μιας παραδοσιακά βασισμένης σε χαρτί, μη αυτόματης μεταφοράς δεδομένων σύστημα, για παράδειγμα, είναι σημαντικά πιο δύσκολη. Ωστόσο, έχοντας στη διάθεση τους ένα σύστημα που παρέχει δεδομένα από εργαστηριακό εξοπλισμό μέτρησης σε λογισμικό επεξεργασίας και αποθήκευσης αυτόματα μπορεί να αξίζει τον κόπο (Iezzi, 2014).

### **3.5 Συστήματα Διαχείρισης Ποιότητας (QMS) στο φαρμακευτικό κλάδο**

Η φαρμακολογία ορίζεται από ειδικούς κανονισμούς, εφαρμογή και η συμμόρφωση των οποίων διασφαλίζουν την αποτελεσματικότητα την ασφάλεια και την ποιότητα του τελικού προϊόντος. Η διαχείριση ποιότητα αποτελεί έναν πολύ σημαντικό τομέα της επιχείρησης στη φαρμακοβιομηχανία όπου ο πρωτογενής στόχος είναι η παροχή στον πελάτη ενός ποιοτικού προϊόντος για τη διατήρηση της ποιότητας ζωής και της ανθρώπινης υγείας. Ο ποιοτικός έλεγχος στη φαρμακοβιομηχανία που βασίζεται στην εφαρμογή ορθής παρασκευαστικής πρακτικής (Τόμος 4 Ορθή παρασκευαστική πρακτική για φάρμακα και προϊόντα για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση) (Smernice D., 2008) πρέπει να διατηρηθεί στη διαδικασία παραγωγής, στην αρχή και κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, στο τελικό προϊόν (σειρά προϊόντος) και σε δείγματα που λαμβάνονται από την αγορά (έλεγχος μετά τη διάθεση στην αγορά. Οι κατευθυντήριες γραμμές στην εφαρμογή ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, αποτελούν νομική υποχρέωση και χωρίς την εφαρμογή αυτών των κατευθυντήριων γραμμών, δεν είναι δυνατό να λάβει έγκριση αγοράς και άδειας κατασκευής.

Έχοντας στόχο τη βελτίωση της ποιότητας στις αρχές της δεκαετίας του 1990, ένας αυξανόμενος αριθμός φαρμακευτικών εταιρειών επιλέγει να εφαρμόσει τα συστήματα διαχείρισης ποιότητας σύμφωνα με τις απαιτήσεις του προτύπου ISO 9000. Τα τελευταία χρόνια, όταν εισήχθη η νομοθεσία για την εμπορία και παραγωγή των διαιτητικών

προϊόντων, η ανάγκη εφαρμογής σε ένα σύστημα ασφάλειας τροφίμων έχει επιβληθεί ως απαίτηση από τον Codex Alimentarius (Codex Alimentarius, 2003). Όταν εισήχθη το ISO 22000 η διαχείριση του συστήματος ασφάλειας των τροφίμων, η οποία αποσκοπεί στη συμμόρφωση με τις αρχές του Κώδικα Alimentarius και του προτύπου δομής του ISO 9001:2015 (προηγούμενη έκδοση ISO 9001:2008) (Standard SRPS ISO 9001:2015, 2015) και του προτύπου SRPS ISO 22000:2018, του Ινστιτούτου Τυποποίησης της Σερβίας, 2018. Δεδομένου ότι ένας αυξανόμενος αριθμός εταιρειών εφαρμόζει τα συγκεκριμένα συστήματα ασφάλειας και ποιότητας, υποβόσκει ως εκ τούτου η ανάγκη βελτιστοποίησης και σύγκρισης τους προκειμένου να βρεθεί το κατάλληλο μοντέλο για την ένταξή τους.

Η βελτίωση των συστημάτων ποιότητας και της ολοκληρωμένης διαχείρισης έχει καταστεί επιτακτική ανάγκη για να αναπτυχθούν και να επιβιώσουν οι εταιρίες. Είναι οικονομικά βιώσιμες για να εκμεταλλευτούν το συνεργατιστικό δυναμικό στο κομμάτι σημαντικής βελτίωσης της ανταγωνιστικής θέσης της εταιρείας και με σχετικά μικρές επενδύσεις της διαχείρισης ποιότητας. Έτσι, με την ενσωμάτωση διαφορετικών συστημάτων διαχείρισης, οι εταιρείες γίνονται πιο ανταγωνιστικές, κερδοφόρες και ευέλικτες, κάτι που αποτελεί προϋπόθεση για να επιβιώσουν στην παγκόσμια αγορά. Τα ολοκληρωμένα συστήματα διαχείρισης αποτελούν συστήματα που ενσωματώνουν όλα τα στοιχεία ενός συστήματος διαχείρισης σε ένα συνεκτικό σύστημα, κάτι που επιτρέπει την εκπλήρωση των πολιτικών και των στόχων του οργανισμού. Είναι δυναμικά, πολύπλοκα συστήματα και συνοδεύονται από την εφαρμογή και το σχεδιασμό τους λόγω κόστους, κινδύνου, και άλλων προβλημάτων εφαρμογής. Στις μέρες μας, η πιστοποίηση και η εφαρμογή των διαφορετικών συστημάτων διαχείρισης, αποτελεί προτεραιότητα για τη μακροπρόθεσμη βιώσιμη ανάπτυξη της κάθε οργάνωσης.

Τα ολοκληρωμένα συστήματα διαχείρισης σαν έννοια πρέπει να δημιουργηθούν ως ένα σύνολο διασυνδεδεμένων διαδικασιών οι οποίες χρησιμοποιούν κοινούς πόρους, έχοντας στόχο την ανταπόκριση στις απαιτήσεις όλων των ενδιαφερομένων. Η ανάπτυξη αποτελεί μια σημαντική στρατηγική για τους οργανισμούς στον 21ο αιώνα. Η συντήρηση και η στασιμότητα μιας ακίνητης θέσης για μια εταιρεία δεν είναι δυνατή. Μια μη αναπτυσσόμενη η εταιρεία αρχίζει να μειώνεται. Βασισμένο στην προϋπόθεση ότι μια εταιρεία δεν μπορεί να επιβιώσει διατηρώντας την παρούσα κατάσταση της, η εφαρμογή των εννοιών της διαχείρισης ποιότητας κρίνεται απαραίτητη. Με όλο το περιβάλλον να μεταβάλλεται, η διατήρηση του status - quo σημαίνει αποδυνάμωση της εταιρείας, επομένως ο οργανισμός πρέπει να ιδρύσει μια διαδικασία καινοτομίας και βελτίωσης, προκειμένου να έχουν βιώσιμη ανάπτυξη και επιτυχία. Διαφορετικά, αναπτύσσονται αρνητικές τάσεις οι οποίες οδηγούν σε παρακμή. Η ανάπτυξη, η επιτυχία και η αειφόρος ανάπτυξη ενός οργανισμού εξαρτώνται από πολλούς μάκρο και μικρο παράγοντες. Η ευημερία της κοινωνίας ως ένα σύνολο σε μακροεπίπεδο, επιτυγχάνεται με την ύπαρξη πολιτιστικών ομοιοτήτων και διαφορών, με μεγάλα τεχνολογικά οράματα και άλματα για το τι πρέπει να είναι η εργασία και η κοινωνία σε ένα ή είκοσι χρόνια, αλλά και η απειλή για την ανθρώπινη υγεία και ασφάλεια και το περιβάλλον. Τα μικρο-στοιχεία μέσα σε έναν οργανισμό περιλαμβάνουν το κίνητρο για την αξιοποίηση των δυνατοτήτων των εργαζομένων, τη γνώση διαχείρισης, τη συγκριτική αξιολόγηση, την αυτοαξιολόγηση, την ηγεσία, τις σχέσεις μεταξύ υπαλλήλου-πελάτη και τις αλλαγές στο στιλ διοίκησης.

Οι αλλαγές οδηγούνται από τις τεράστιες κοινωνικοοικονομικές και πολιτικές ανατροπές, και την αυξανόμενη ελευθέρωση του τριγύρω κόσμου. Η τεχνολογία αλλάζει δραματικά γρήγορα. Αυτό επηρεάζει σχεδόν όλους τους τομείς και ιδιαίτερα την επικοινωνία. Η αλλαγή και η ανάπτυξη μπορεί να είναι συμπληρωματικοί παράγοντες με την ύπαρξη μιας δυναμικής διαδικασίας εσωτερικής αλλαγής εγκατεστημένης εντός της εταιρείας η οποία ανταποκρίνεται στις εξωτερικές αλλαγές διασφαλίζοντας την ανταγωνιστικότητά της στην αγορά. Τα βασικά στοιχεία αυτής της διαδικασίας που εξασφαλίζουν την ανάπτυξη της εταιρείας και ανταποκρίνονται στις ιλιγγιώδεις αλλαγές είναι συνεχείς καινοτομίες και βελτιώσεις οι οποίες περιλαμβάνουν:

- τη μαθησιακή διαδικασία (από άλλους και από τις δικές τους εμπειρίες).
- απότομες ανακαλύψεις και βελτιώσεις
- σταδιακές βελτιώσεις.
- καινοτομία.

Οι συνεχείς καινοτομίες και βελτιώσεις αποτελούν μια εσωτερική αντίδραση στις αλλαγές του περιβάλλοντος, αντιπροσωπεύοντας τις αλλαγές αυτές στο περιβάλλον όπου βρίσκεται η εργασία, αλλαγές σε προϊόντα και σε την ίδια την επιχειρηματική απόδοση, αλλαγές τη μέτρηση της απόδοσης των επιχειρήσεων και στη διαχείριση της διαδικασίας. Αυτό σημαίνει πρακτικά, πως ότι ό,τι γίνεται δεν γίνεται ποτέ αρκετά καλά και μερικές φορές η καλύτερη απόδοση μπορεί πάντα να ξεπεραστεί. Ο στόχος τέτοιων αλλαγών είναι να επιτευχθούν βιώσιμοι μακροπρόθεσμοι στόχοι του οργανισμού και όπου είναι δυνατόν η αριστεία των εξόδων και εσωτερικής οργάνωσης.

### **Ολοκληρωμένο σύστημα διαχείρισης ποιότητας**

Για την επιτυχή ενσωμάτωση διαφορετικών τυποποιημένων συστημάτων διαχείρισης σε ένα ενιαίο σύστημα διαχείρισης, πρέπει να καθιερωθούν τα ακόλουθα στοιχεία ολοκλήρωσης:

- Έννοια TQM - η βάση της ολοκλήρωσης.
- Διαδικασία και μεθοδολογία ολοκλήρωσης.
- Σχέση μεταξύ απαιτήσεων διαφορετικών προτύπων.

Τα ακόλουθα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν επεκτείνεται η τεκμηρίωση:

- Τα έγγραφα πρέπει να καλύπτουν όλες τις απαιτήσεις από όλα τα μερικά πρότυπα
- Ένα έγγραφο ολοκληρωμένου προτύπου δεν πρέπει να έρχεται σε αντίθεση οποιοδήποτε από τα επιμέρους πρότυπα
- Η τεκμηρίωση που δημιουργείται πρέπει να είναι με σημεία επαφής και συνδέσμους μεταξύ της μερικής διαχείρισης συστημάτων

- Η τεκμηρίωση πρέπει να συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις της νομοθεσίας όλων των μερικών προτύπων, οι οποίες είναι σχετικές με συστήματα στο θέμα που ορίζεται από το έγγραφο.



Εικόνα 4 : Ιεραρχία τεκμηρίωσης

### Εφαρμογή ολοκληρωμένης διαχείρισης

Ένα σύστημα φαρμακευτικής βιομηχανίας ασχολείται με πώληση φαρμακευτικών προϊόντων και συμπληρωμάτων διατροφής ως φαρμακευτικά προϊόντα δοσολογίας, την ανάπτυξη και κατανάλωση αγαθών και ιατροτεχνολογικών προϊόντων, την παραγωγή και την εγγραφή. Στην ακόλουθη ποιότητα έχουν εφαρμοστεί συστήματα/πρακτικές: ISO 9001:2008 (τώρα ISO 9001:2015, Ορθή κατασκευαστική πρακτική, ISO 22000: 2005 (τώρα ISO 22000:2018), ISO 14001:2004 (τώρα ISO 14001:2015), ISO 13485:2012 (τώρα ISO 13485:2016) καθώς και τις αρχές HACCP που είναι ενσωματωμένες καθώς υπάρχουν κοινές απαιτήσεις για όλα τα συστήματα και τις μεθόδους συμμόρφωσης (Hartman L, 2012) Bunčić S, 2009). Η ενοποίηση αυτών των συστημάτων ολοκληρώθηκε προετοιμάζοντας πρώτα την τεκμηρίωση του βασικού προτύπου, σε αυτήν την περίπτωση το ISO 9001:2015 (προηγούμενη έκδοση ISO 9001:2008), και στη συνέχεια επεκτείνοντας την υπάρχουσα τεκμηρίωση στις συγκεκριμένες απαιτήσεις άλλων προτύπων και τις απαιτήσεις των αρχών HACCP. Έχοντας στόχο τη δημιουργία ενός ολοκληρωμένου συστήματος, τις απαιτήσεις όλων πληρούν τρία συστήματα ποιότητας Bauer N, 2006). Υπάρχουν τρεις βασικές προσεγγίσεις για την εφαρμογή ολοκληρωμένων συστημάτων διαχείρισης ποιότητας:

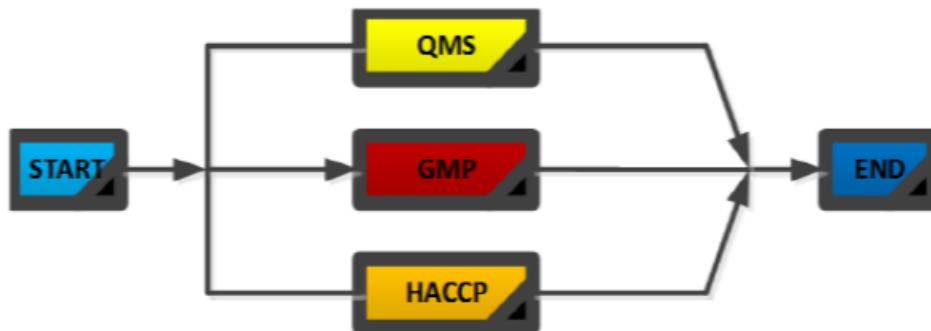


- Διαδοχική προσέγγιση : όπου προχωρά καθιερώνοντας την τεκμηρίωση για ένα από τα βασικά συστήματα, είτε πρόκειται για GMP είτε για QMS. Το μειονέκτημα αυτής της προσέγγισης είναι ότι η διαδικασία της υλοποίησης του προϊόντος διαρκεί πάρα πολύ.



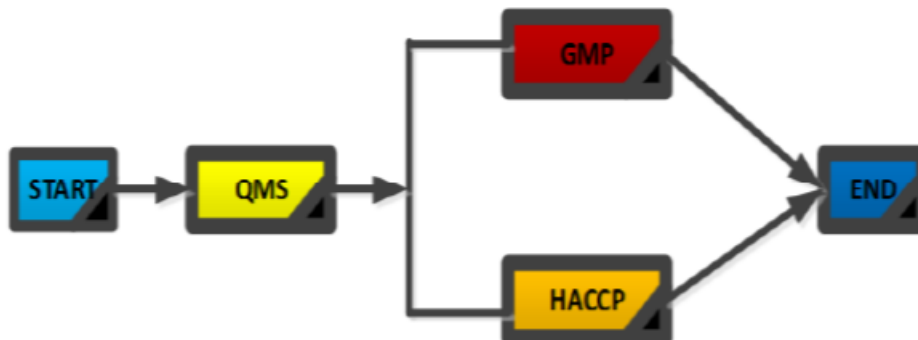
Εικόνα 5: Διαδοχική προσέγγιση για ενσωμάτωση QMS

Η παράλληλη προσέγγιση συνεπάγεται στο να καθιερωθούν και τα τρία συστήματα παράλληλα, οπότε η κοινή τεκμηρίωση πρέπει να ενσωματωθεί, και η πολιτική της ποιότητα πρέπει να συσχετίζει και να εξηγεί όλες τις άλλες απαιτήσεις των προτύπων. Τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζει ένα τέτοιο ολοκληρωμένο σύστημα, είναι ότι συντομεύει σημαντικά το χρόνο σχετικά με τη διαδοχική προσέγγιση, αλλά από την άλλη πλευρά, ένα εγκατασταθούν ταυτόχρονα και τα τρία συστήματα μπορεί επίσης να προκαλέσει βλάβη, ειδικά εάν οι εργαζόμενοι που τα αναπτύσσουν δεν έχουν επαρκή εμπειρία.



Εικόνα 6: Παράλληλη προσέγγιση για την ένταξη των QMS

Η συνδυασμένη προσέγγιση της δημιουργίας ενός ολοκληρωμένου συστήματος εκμεταλλεύεται παράλληλες και διαδοχικές προσεγγίσεις. Αυτό σημαίνει ότι μικραίνει την καλύτερη χρήση άλλων πόρων, τη σωστή φόρτωση των συμμετεχόντων στην υλοποίηση του έργου, καθώς και τη διάρκεια της διαδικασίας.



## Εικόνα 7: Συνδυασμένη προσέγγιση για την ενσωμάτωση των QMS

Η διαδικασία καθιέρωσης ενός συστήματος διαχείρισης ποιότητας σύμφωνα με τη συνδυασμένη προσέγγιση της ίδρυσης ένα ολοκληρωμένο σύστημα, και με τις απαιτήσεις του ISO 9001:2015 (προηγούμενη έκδοση ISO 9001:2008) εφαρμόζεται για πρώτη φορά. Θεσπίζοντας αυτό το σύστημα διαχείρισης, οι εργαζόμενοι εισάγονται στον έλεγχο τεκμηρίωσης, τη διαδικασία προετοιμασίας τεκμηρίωσης, τη διαδικασία υλοποίησης, και στις απαιτήσεις του προτύπου. Για κάθε μια ποιότητα υπάρχει και ένα σύστημα διαχείρισης, ενώ οι ίδιες ομάδες που έχουν εργαστεί για την βελτίωση και καταγραφή του ατόμου, οι διαδικασίες συνεχίζουν να εργάζονται για τη δημιουργία ενός Pure System Manufacturing Practice και εφαρμογή Codex Alimentarius. Με βάση μια συγκριτική ανασκόπηση των απαιτήσεων του ISO 9001: 2015 (προηγούμενη έκδοση ISO 9001:2008), τις απαιτήσεις της πρακτικής καλής παραγωγής και το Codex Alimentarius Management System, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι οι μεγαλύτερες ευκαιρίες για την ενοποίηση αυτών των συστημάτων διαχείρισης, βρίσκονται σε διαδικασίες οι οποίες σχετίζονται με:

- τεκμηρίωση διαχείρισης,
- έλεγχο αρχείων,
- εκπαίδευση εργαζομένων,
- διαχείριση μη συμμόρφωσης,
- εσωτερικούς ελέγχους,
- προληπτικά και διορθωτικά μέτρα,
- παρακολούθηση και μέτρηση της διαδικασίας,
- παρακολούθησης και εξοπλισμός μέτρησης,
- έλεγχος και παρακολούθηση προϊόντων (Ζίνκονιό Ν, 2012).

Ένας από τους στόχους της ενσωμάτωσης της διαχείρισης ποιότητας συστήματα επρόκειτο να μειώσει την τεκμηρίωση σε επίπεδο το οποίο να καλύπτει όλες τις απαιτήσεις όλων των συστημάτων μερικής διαχείρισης που επιλέχθηκαν για να ενσωματωθούν χωρίς επανάληψη παρόμοιες απαιτήσεις περισσότερες από μία φορές, παραλείποντας την ατομική απαίτηση ενός από τα συστήματα μερικής ποιότητας. Η ενσωμάτωση της τεκμηρίωσης αντιπροσωπεύει τη δημιουργία μιας νέας διευρυμένης τεκμηρίωσης σε όλα τα επίπεδα διαχείρισης ενός ολοκληρωμένου συστήματος ποιότητας.

### **Τα αποτελέσματα του ολοκληρωμένου QMS**

Τα πλεονεκτήματα της δημιουργίας μιας ολοκληρωμένης ποιότητας σύστημα διαχείρισης \

- Η προσοχή και η δέσμευση της ανώτατης διοίκησης είναι πολύ πιο συγκεντρωμένη και σίγουρη όταν οι μετρήσεις, πόροι και στόχοι ενσωματώνονται και όταν υπάρχει κοινή αναθεώρηση

- Η ενοποίηση του συστήματος διαχείρισης επιτρέπει στις καθημερινές εργασίες να εκτελούνται πιο αποτελεσματικά χωρίς να συμμετέχει η ανώτατη διοίκηση, αφήνοντας χρόνο για στρατηγικές δραστηριότητες.
- Η εφαρμογή ολοκληρωμένου συστήματος διαχείρισης σύμφωνα με διαφορετικά πρότυπα είναι αποτελεσματικότερο και φθηνότερο από την εφαρμογή μεμονωμένων συστημάτων διαχείρισης
- Η ολοκληρωμένη διαχείριση συστήματος πολλαπλής εστίασης είναι πιο αποτελεσματική από την πολλαπλή μερική διαχείριση πολλαπλής εστίασης συστήματος. Είναι πιο αποτελεσματικό και απλό στη διαχείριση ολοκληρωμένων στόχων που έχουν περισσότερες πτυχές από τη διαχείριση συστημάτων των στόχων της ατομικής διαχείρισης
- Είναι πιο αποτελεσματική η ενσωμάτωση ενός ολοκληρωμένου συστήματος διαχείρισης στη στρατηγική και πρακτική ενός οργανισμού, παρά η ενσωμάτωση ατομικών συστημάτων διαχείρισης
- Η συντήρηση και η υλοποίηση μέσω της επικύρωσης χρόνου και χρήματος, επαλήθευσης, εξοικονόμηση δοκιμών και ολοκλήρωσης
- Μια ενιαία διαδικασία με περισσότερες πτυχές είναι περισσότερο αποτελεσματική από πιο ξεχωριστές διαδικασίες βελτίωσης
- Η απόκτηση θετικής εικόνας και εμπιστοσύνης από τους πελάτες στην κοινωνία και την αγορά
- Τα ολοκληρωμένα συστήματα παρέχουν μεγαλύτερο επίπεδο ελέγχου
- Η βελτιστοποίηση των προτεραιοτήτων όταν ένας εκπρόσωπος διοίκησης είναι υπεύθυνος και επικεντρωμένος σε ένα ολοκληρωμένο σύστημα διαχείρισης σχετικά με πολλά άτομα υπεύθυνα για διαφορετικά συστήματα με τις δικές τους προτεραιότητες και επικεντρώσεις
- Ένα μοναδικό εκπαιδευτικό πρόγραμμα για ένα ολοκληρωμένο σύστημα διαχείρισης εξοικονομεί χρήμα και χρόνο ενώ μειώνει την εμφάνιση σύγχυσης των εργαζομένων με μηνύματα από ξεχωριστές δοκιμές για διαφορετικά συστήματα
- Ομοιόμορφο αρχείο πολιτικής, τεκμηρίωσης και ποιότητας
- Αποτελεσματικότερη και φθηνότερη διαδικασία και εσωτερικός έλεγχος προετοιμασίας για την πιστοποίηση του ολοκληρωμένου συστήματος διαχείρισης από τα άτομα αυτά για κάθε σύστημα διαχείρισης
- Μεγαλύτερα κίνητρα λόγω των δεδηλωμένων στόχων ικανοποίησης όλων των ενδιαφερομένων, λιγότερες διαλειτουργικές συγκρούσεις και καλύτερη αποδοχή από τους εργαζόμενους
- Φθηνότερη και ευκολότερη πιστοποίηση ολοκληρωμένων συστημάτων διαχείρισης.

### **3.6 Απαιτήσεις συστημάτων διαχείρισης ποιότητας για εθνικές επιθεωρήσεις**

Κατά τη διάρκεια της Κοινής Συνάντησης για τη Ρυθμιστική Καθοδήγηση για Προϊόντα πολλαπλών πηγών (Copenhagen, 2016), έγινε εντοπισμός αρκετών κατευθυντηρίων γραμμών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) προς ενημέρωση. Τον Οκτώβριο του 2016, η Πεντηκοστή Επιτροπή Εμπειρογνομόνων του ΠΟΥ για τις Προδιαγραφές για Φαρμακευτικά Παρασκευάσματα (ECSPP) επιβεβαίωσε ότι υπάρχει η ανάγκη ενημέρωσης των επιλεγμένων οδηγιών. Μετά από σύσταση του πεντηκοστού ECSPP, η Γραμματεία του ΠΟΥ διεξήγαγε μια λεπτομερή ανάλυση από το σύνολο των κατευθυντήριων γραμμών οι

οποίες προτάθηκαν για αναθεώρηση. Η συζήτηση του αποτελέσματος αυτής της ανάλυσης πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της διαβούλευσης σχετικά με τις καλές πρακτικές για την επιθεώρηση και παραγωγή προϊόντων υγείας (Geneva, 2018).

Λαμβάνοντας υπόψη, ειδικότερα, ότι οι Απαιτήσεις Συστήματος Ποιότητας του ΠΟΥ για τις εθνικές επιθεωρήσεις GMP (WHO Technical Report Series, 2002) ορίζουν τις κύριες απαιτήσεις οι οποίες ισχύουν για τη λειτουργία των υπηρεσιών επιθεώρησης εντός των εθνικών ρυθμιστικών αρχών (EPA) και για τα συστήματα ποιότητας, που ασχολούνται με τις επιθεωρήσεις GMP, η Γραμματεία του ΠΟΥ πρότεινε μια στρατηγική αναθεώρησης η οποία περιλαμβάνει να ευθυγραμμιστεί η καθοδήγηση με τις αρχές του ISO 9001:2015 (International Organization for Standardization, 2015) και τη σχετική καθοδήγηση της Σύμβασης Φαρμακευτικής Σχεδίου/Επιθεώρησης Συνεργασίας (PIC/S) (Pharmaceutical Inspection Convention, 2007), καθώς και τη διεύρυνση του πεδίου εφαρμογής της ώστε να συμπεριλάβει όλες τις σχετικές επιθεωρήσεις με το GXP από μια EPA. Το πεντηκοστό δεύτερο ECSPP ενέκρινε την πρόταση αναθεώρησης και συνέστησε στη Γραμματεία του ΠΟΥ την αναθεώρηση των Απαιτήσεων Συστήματος Ποιότητας για τις εθνικές επιθεωρήσεις GMP, ευθυγραμμίζοντας το περιεχόμενό του με τις πιο πρόσφατες αρχές συστημάτων διαχείρισης ποιότητας (QMS), τα διεθνή πρότυπα, και να επεκτείνει το πεδίο εφαρμογής.

Παρακάτω περιγράφονται οι απαιτήσεις του συστήματος διαχείρισης ποιότητας (QMS) για τη λειτουργία των υπηρεσιών επιθεώρησης εντός των εθνικών ρυθμιστικών αρχών (NRA) ή άλλων κρατικών δομών (ο όρος NRA χρησιμοποιείται στο κείμενο ως αντιπροσωπεία και των δύο EPA και άλλων κρατικών δομών). Στόχος είναι κάθε υπηρεσία επιθεώρησης να χρησιμοποιεί αυτές τις απαιτήσεις ως βάση για την εφαρμογή και ανάπτυξη του δικού της QMS. Όταν η λειτουργία της επιθεώρησης γίνεται υπό την ομπρέλα του QMS της NRA, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η κατευθυντήρια γραμμή της ΠΟΥ για να εφαρμοστούν συστήματα διαχείρισης ποιότητας για τις εθνικές ρυθμιστικές αρχές (WHO, n.d.). Για τις απαιτήσεις του QMS, η υιοθέτηση ενός κοινού προτύπου αποτελεί ουσιαστικό στοιχείο για να επιτευχθεί η συνέπεια στη διευκόλυνση της δομημένης επικοινωνίας με άλλες μονάδες της EPA, στις πρακτικές επιθεώρησης, καθώς και για την αμοιβαία εμπιστοσύνη και την αναγνώριση μεταξύ των φαρμακευτικών επιθεωρήσεων.

## **Σύστημα διαχείρισης ποιότητας**

Το QMS είναι μια ευρεία έννοια η οποία καλύπτει όλα τα απαραίτητα θέματα για να επιτευχθούν προκαθορισμένοι στόχοι και για να εφαρμοστεί μια πολιτική ποιότητας της επιθεώρησης. Θα πρέπει να καθορίζει το πλαίσιο της επιθεώρησης και το πεδίο εφαρμογής εντός της κανονιστικής εντολής καθώς και να καλύπτει όλες τις δραστηριότητες, διαδικασίες και λειτουργίες. Ένας από τους πρωταρχικούς στόχους του QMS μιας επιθεώρησης είναι ο εξής: να διασφαλιστεί η ικανότητά του να παρέχει με συνέπεια υπηρεσίες οι οποίες ανταποκρίνονται στους στόχους του οργανισμού, καθώς και στις προσδοκίες και τις νομικές απαιτήσεις των ενδιαφερομένων, διευκολύνοντας τη συνεχή βελτίωση και παρέχοντας μια υγιή βάση για βιώσιμη ανάπτυξη σύμφωνα με τις κανονιστικές και νομοθετικές απαιτήσεις. Θα πρέπει το λιγότερο να διαχειρίζεται και να

περιγράφει τα συστήματα, τις διαδικασίες, τις αρμοδιότητες, την οργανωτική δομή, τους πόρους και τις διαδικασίες που απαιτούνται, ώστε να παρέχει αξία και να επιτυγχάνει αποτελέσματα για την επιθεώρηση και τα σχετικά ενδιαφερόμενα μέρη.

Συνήθως, πρέπει να τεκμηριώνονται σε εγχειρίδιο ποιότητας ή ισοδύναμο έγγραφο, η πολιτική ποιότητας και οι αρχές του QMS, η εντολή της και η νομική βάση για τη σύσταση της επιθεώρησης. Θα πρέπει να επιτρέπει στην ανώτερη διοίκηση να χρησιμοποιεί με τον βέλτιστο τρόπο τα διαθέσιμα συστήματα και πόρους, προκειμένου να επιτευχθούν οι ποιοτικοί στόχοι της επιθεώρησης. Η ενεργός συμμετοχή και η δέσμευση της ανώτερης διοίκησης είναι απαραίτητες για τη διασφάλιση της εφαρμογής του QMS και για την υποστήριξη του προσωπικού εντός της επιθεώρησης.

### **Πλαίσιο της επιθεώρησης**

Η νομική βάση για να συσταθούν οι κανονιστικές και θεσμικές λειτουργίες και αρμοδιότητες, η εντολή της και η επιθεώρηση, θα πρέπει να καθοριστούν με σαφήνεια. Η επιθεώρηση θα πρέπει να καθορίσει τη στρατηγική της κατεύθυνση και το πεδίο εφαρμογής προκειμένου να επιτύχει τους επιδιωκόμενους στόχους. Η λειτουργία και η δομή της επιθεώρησης πρέπει να είναι τέτοιες ώστε να διασφαλίζεται η αμεροληψία. Οι κανόνες σύγκρουσης συμφερόντων και ηθικής, εμπιστευτικότητας και δεοντολογίας, θα πρέπει να τηρούνται και να ορίζονται με σαφήνεια. Όπου είναι απαραίτητο, η επιθεώρηση θα πρέπει να εφαρμόζει μια πολιτική που να κάνει διάκριση μεταξύ εκείνης της παροχής συμβουλευτικής υπηρεσίας και της διαδικασίας επιθεώρησης. Αυτή η υπηρεσία θα πρέπει να είναι επωφελής για όλη τη βιομηχανία και όχι μόνο για μεμονωμένους οργανισμούς. Η σχέση της επιθεώρησης με άλλα τμήματα εντός της ίδιας EPA και άλλους οργανισμούς και φορείς εκτός της επιθεώρησης, καθώς και με οποιουσδήποτε άλλους ενδιαφερόμενους φορείς, θα πρέπει να τεκμηριώνεται αφού περιγραφεί όπου είναι απαραίτητο.

### **Διοίκηση και ηγεσία**

Τα ανώτερα στελέχη θα πρέπει να δεσμευτούν επίσημα για να εφαρμόσουν μια τεκμηριωμένη πολιτική ποιότητας που να συμβαδίζει με τους σχετικούς στόχους και τις νομοθετικές απαιτήσεις. Η ανώτατη διοίκηση θα πρέπει να διασφαλίζει ότι οι λειτουργίες και οι υπηρεσίες της επιθεώρησης ευθυγραμμίζονται με τους στόχους της EPA και τις κανονιστικές απαιτήσεις, καθώς και ότι ανταποκρίνονται στις προσδοκίες των ενδιαφερομένων. Είναι υπεύθυνη για την κοινοποίηση της σημασίας των αρχών QMS, για να ενσωματωθούν οι απαιτήσεις QMS στις λειτουργίες και τις διαδικασίες της επιθεώρησης, και για τη συνολική αποτελεσματικότητα του. Επιπλέον, τα ανώτερα στελέχη θα πρέπει να υποστηρίζουν τη δέσμευση και τη συμβολή του προσωπικού στη βελτίωση του QMS και να προωθούν την εφαρμογή των αρχών διαχείρισης κινδύνου. Τα ανώτερα στελέχη θα πρέπει να διασφαλίζουν ότι η φαρμακευτική επιθεώρηση διαθέτει κατάλληλους και επαρκείς πόρους σε όλα τα επίπεδα για να μπορέσει να επιτύχει τους στόχους της. Οι αρχές, οι αρμοδιότητες, και η δομή αναφοράς για τους σχετικούς ρόλους θα πρέπει να τεκμηριώνονται και να ορίζονται με σαφήνεια στο QMS.

Η δομή θα πρέπει να ορίζεται σε οργανογράμματα. Ένα κατάλληλα εξειδικευμένο και έμπειρο άτομο θα πρέπει να οριστεί ως υπεύθυνο άτομο για το QMS. Αυτό το άτομο θα πρέπει να έχει άμεση πρόσβαση στα ανώτερα στελέχη. Εάν είναι απαραίτητο, αυτή η εργασία μπορεί να ανατεθεί σε περισσότερα από ένα άτομα. Θα υπάρχει ένα σύστημα για την περιοδική ανασκόπηση της διαχείρισης της αποτελεσματικότητας του QMS, συμπεριλαμβανομένων των βελτιώσεων της διαδικασίας. Τέτοιες οι επισκοπήσεις θα πρέπει να τεκμηριώνονται και τα αρχεία θα πρέπει να διατηρούνται για μια καθορισμένη περίοδο.

## **Σχεδιασμός συστήματος διαχείρισης**

Η επιθεώρηση οφείλει να καθορίσει κατάλληλους στόχους για το επιδιωκόμενο επίπεδο λειτουργιών και υπηρεσιών της που θα πρέπει να συνάδουν με τις κανονιστικές απαιτήσεις και την πολιτική ποιότητας. Για να καθοριστούν αυτοί οι στόχοι, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι αρχές βιώσιμης ανάπτυξης και διαχείρισης κινδύνου. Αυτοί οι στόχοι θα πρέπει να κοινοποιηθούν στο προσωπικό σε όλα τα επίπεδα και να ενημερώνονται όποτε είναι απαραίτητο. Θα πρέπει να διατίθενται κατάλληλοι πόροι για να επιτευχθούν αυτοί οι στόχοι. Οι αρμοδιότητες και οι ρόλοι θα πρέπει να καθοριστούν και, όπου χρειάζεται, να καθοριστούν χρονοδιαγράμματα για την ολοκλήρωση. Θα πρέπει να δημιουργηθούν συστήματα αξιολόγησης και παρακολούθησης των αποτελεσμάτων.

Η επιθεώρηση πρέπει να διατηρεί όλες τις απαραίτητες πληροφορίες σχετικά με τους ποιοτικούς στόχους. Πρέπει να δημιουργήσει ένα τεκμηριωμένο σύστημα διαχείρισης αλλαγών που να διασφαλίζει ότι καθορίζονται οι ρόλοι και οι αρμοδιότητες, ότι κατανέμονται οι κατάλληλοι πόροι και ότι τα αιτήματα για αλλαγές αξιολογούνται, εγκρίνονται ή απορρίπτονται. Οποιαδήποτε αλλαγή θα πρέπει να είναι τεκμηριωμένη, να κοινοποιείται στο προσωπικό και να αξιολογείται μετά την εφαρμογή για να διασφαλιστεί η επίτευξη των στόχων. Το σύστημα διαχείρισης αλλαγών θα πρέπει να διασφαλίζει ότι η συνεχής βελτίωση πραγματοποιείται αποτελεσματικά και έγκαιρα.

## **Πόροι**

Η επιθεώρηση θα πρέπει να διαθέτει τεκμηριωμένες διαδικασίες, οργανωτική δομή και απαιτούμενους πόρους (ανθρώπινους, οικονομικούς, εγκαταστάσεις και άλλους) που της επιτρέπουν να εκπληρώνει τους στόχους της, να εκτελεί τα καθήκοντα και τις λειτουργίες της ικανοποιητικά, και να εκτελεί δραστηριότητες επιθεώρησης σύμφωνα με τις επίσημες οδηγίες GXP και την εθνική νομοθεσία. Όπου χρειάζεται, θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμοι πόροι και μέτρα για την ασφάλεια του προσωπικού.

## **Προσωπικό**

Η επιθεώρηση θα πρέπει να απασχολεί το απαιτούμενο προσωπικό που διαθέτει την κατάλληλη τεχνογνωσία για να εκτελέσουν τα καθήκοντά τους, συμπεριλαμβανομένων των επιθεωρήσεων, και για να καθορίσει εάν οι ελεγχόμενες οντότητες συμμορφώνονται με τη σχετική νομοθεσία και με τις αρχές των ισχυουσών κατευθυντήριων γραμμών GXP. Το προσωπικό το οποίο είναι υπεύθυνο για τις επιθεωρήσεις είναι βασικό να διαθέτει κατάλληλη εμπειρία και γνώση του αντικειμένου και της διαδικασίας της επιθεώρησης, κατάλληλα προσόντα και εκπαίδευση, και θα πρέπει να αξιολογείται περιοδικά. Απαιτείται να έχουν την ικανότητα να κάνουν επαγγελματικές κρίσεις ως προς τη συμμόρφωση του επιθεωρούμενου με τις απαιτήσεις της σχετικής νομοθεσίας και των καλών πρακτικών ώστε να μπορούν να εφαρμόζουν αρχές διαχείρισης κινδύνου στη διαδικασία λήψης αποφάσεων.

Η επιθεώρηση είναι θεμελιώδες να διασφαλίζει ότι παρέχεται συνεχής και εισαγωγική εκπαίδευση στο προσωπικό επιθεώρησης σε τεχνικά, ρυθμιστικά και διοικητικά θέματα, ώστε να διατηρείται η ικανότητα των επιθεωρητών η οποία είναι ευθυγραμμισμένη με τις κανονιστικές αλλαγές, τις τεχνολογικές εξελίξεις και την τρέχουσα πρακτική του κλάδου. Η αποτελεσματικότητα και η τεκμηρίωση της εκπαίδευσης οφείλει να αξιολογείται περιοδικά. Η επιθεώρηση είναι ορθό να διατηρεί ενημερωμένες και τεκμηριωμένες πληροφορίες σχετικά με την εμπειρία, την εκπαίδευση και τα σχετικά προσόντα κάθε επιθεωρητή. Το προσωπικό θα πρέπει να έχει τεκμηριωμένες σαφείς και ενημερωμένες περιγραφές θέσεων εργασίας που να προσδιορίζουν τις ευθύνες και τα καθήκοντά του. Όταν οι υπηρεσίες ανατίθενται σε υπεργολαβία σε εμπειρογνώμονα ή εξωτερικό φορέα ή/και τα προϊόντα προμηθεύονται από τρίτο μέρος, η επιθεώρηση πρέπει να διασφαλίζει ότι το τρίτο μέρος πληροί προκαθορισμένα τεκμηριωμένα προσόντα, κριτήρια, και τις σχετικές απαιτήσεις του συστήματος διαχείρισης ποιότητας.

Τα ανώτερα στελέχη οφείλουν να διασφαλίζουν ότι αυτοί οι εμπειρογνώμονες ή οι εξωτερικοί φορείς αξιολογούνται περιοδικά. Η ευθύνη τρίτων δύναται να ορίζεται σαφώς στη συμφωνία ή τη σύμβαση. Όλο το προσωπικό που προσλαμβάνεται ή απασχολείται από την επιθεώρηση θα πρέπει να υπακούει στον κώδικα δεοντολογίας της επιθεώρησης και να μην υπόκειται σε οικονομικές, εμπορικές, ή άλλες πιέσεις που ενδέχεται να επηρεάσουν την ελευθερία δράσης και την κρίση τους. Πρέπει να αξιολογούνται για πιθανή σύγκρουση συμφερόντων ενώ δεν πρέπει να βρίσκονται υπό τον έλεγχο της φαρμακευτικής βιομηχανίας. Οι δηλώσεις σύγκρουσης συμφερόντων προσωπικού και τρίτων οφείλουν να επανεξετάζονται περιοδικά, να διατηρούνται, και να ενημερώνονται όπου χρειάζεται. Θα πρέπει να είναι διασφαλισμένο ότι οποιαδήποτε διαδικασία λήψης αποφάσεων παραμένει στην επιθεώρηση και δεν επηρεάζεται από κανένα τρίτο μέρος.

## **Υποδομή**

Η επιθεώρηση είναι ανάγκη να παρέχει στο προσωπικό το κατάλληλο περιβάλλον εργασίας και την απαραίτητη υποδομή για την επίτευξη των στόχων ποιότητας και για την υποστήριξη των λειτουργιών της. Η υποδομή περιλαμβάνει, αλλά δεν περιορίζεται σε: τεχνολογία πληροφοριών και επικοινωνιών, μεταφορικούς πόρους, χώρους εργασίας κτήρια και συναφείς εγκαταστάσεις και εγκεκριμένο εξοπλισμό συμπεριλαμβανομένου υλικού και λογισμικού.

## Τεκμηρίωση

Η επιθεώρηση είναι βασικό να διατηρεί ένα σύστημα που δημιούργησε για να ελέγχει όλη την τεκμηρίωση, συμπεριλαμβανομένων των δραστηριοτήτων της επιθεώρησης και των ηλεκτρονικών αρχείων, που σχετίζονται με το QMS. Αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει αρχεία και κάθε έγγραφο εξωτερικής προέλευσης, κατευθυντήριες γραμμές, πολιτικές, διαδικασίες, όπως νομοθεσία, η οποία μπορεί να επηρεάσει άμεσα ή έμμεσα έγγραφα που λαμβάνονται από φαρμακευτικές εταιρείες και σχετικούς οργανισμούς ή τις δραστηριότητες της επιθεώρησης κατά περίπτωση. Η επιθεώρηση θα πρέπει να διασφαλίζει ότι οι λειτουργίες της περιγράφονται σε SOP που ορίζουν σαφώς τις δράσεις, τις διαδικασίες και τις αρμοδιότητες. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε, διαχείριση κινδύνων και χειρισμός προσφυγών, σχεδιασμό επιθεώρησης, διαχείριση αλλαγών και αποκλίσεων, έλεγχο τεκμηρίωσης, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα, εκπαίδευση, αδειοδότηση (έκδοση, αναστολή, απόσυρση), χειρισμό ζητημάτων ποιότητας, επιθεωρήσεις, πιστοποίηση, αναφορές μετά από επιθεωρήσεις, χειρισμό παραπόνων.

Οι δραστηριότητες και το σύστημα που σχετίζονται με την διάθεση συμβουλών σχετικά με, πιστοποιήσεις, εγγραφές, έκδοση, αναστολή αδειών, ανάκληση και την εφαρμογή άλλων κανονιστικών κυρώσεων σε οργανισμούς, εγκαταστάσεις, προϊόντα ή λειτουργίες, θα πρέπει να είναι σύμφωνα με τις σχετικές οδηγίες και τις εθνικές νομοθεσίες και να αναφέρονται λεπτομερώς στις διαδικασίες. Η επιθεώρηση οφείλει να καθιερώσει διαδικασίες που περιγράφουν την επικοινωνία με άλλες μονάδες ΕΡΑ και τα εξωτερικά ενδιαφερόμενα μέρη (π.χ. μέσα ενημέρωσης, βιομηχανία) λαμβάνουν υπόψη τυχόν κανονιστικές και νομοθετικές απαιτήσεις, όπου χρειάζεται. Ομοίως, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια διαδικασία για να ανταλλάξουν κανονιστικές πληροφορίες με εθνικά εργαστήρια ποιοτικού ελέγχου ή άλλες ΕΡΑ. Οι δραστηριότητες που σχετίζονται με τις δοκιμές φαρμακευτικών προϊόντων και πρώτων υλών και τη δειγματοληψία θα πρέπει να περιγράφονται σε διαδικασία η οποία θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει τη διαδικασία χειρισμού μη συμμορφούμενων προϊόντων (π.χ. παραποιημένα ή κατώτερα ιατρικά προϊόντα).

Η επιθεώρηση είναι βασικό να διαθέτει διαδικασίες για το χειρισμό ζητημάτων αποτελεσματικότητα, ποιότητας και ασφάλειας, που μπορεί να οδηγήσουν σε απόσυρση ή ανάκληση προϊόντων από την αγορά. Όπου ισχύει, η επιθεώρηση θα πρέπει να διατηρήσει και να καθιερώσει ένα σύστημα για την κοινοποίηση ταχειών ειδοποιήσεων. Τα αρχεία των αποσύρσεων και ανακλήσεων θα πρέπει να τηρούνται σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία. Η επιθεώρηση είναι θεμελιώδες να διαθέτει τεκμηριωμένες διαδικασίες για την αντιμετώπιση παραπόνων τα οποία προκύπτουν από οποιουδήποτε συμβαλλόμενου προσώπου ή οργανισμού και τις δραστηριότητές της ή του προσωπικού της. Θα πρέπει να τηρείται αρχείο των ενεργειών που έχει αναλάβει η επιθεώρηση και όλων των παραπόνων που λαμβάνονται. Αυτά τα αρχεία διατηρούνται για μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Η επιθεώρηση διαθέτει διαδικασίες για την εξέταση των προσφυγών κατά των αποφάσεών της.



Το σύστημα ελέγχου τεκμηρίωσης διασφαλίζει ότι: τα έγγραφα προσδιορίζονται με εγκρίνοντα, τίτλο, κριτή, συγγραφέα και μοναδική ταυτότητα. Φέρουν εξουσιοδότηση και ημερομηνία από το κατάλληλο πρόσωπο πριν την έκδοσή τους, θα πρέπει να υπάρχει ένα μέσο εντοπισμού αλλαγών σε μεμονωμένα έγγραφα, οποιεσδήποτε αλλαγές στα έγγραφα γίνονται με ελεγχόμενο τρόπο και είναι δεόντως εξουσιοδοτημένες, τα αντικατεστημένα έγγραφα αποσύρονται από τη χρήση αλλά διατηρούνται για καθορισμένα χρονικά διαστήματα, οι τρέχουσες εκδόσεις των εγγράφων φυλάσσονται από διορισμένο προσωπικό, και τηρείται μητρώο όλων των σχετικών εγγράφων και κατόχων εγγράφων. Τα αρχεία που σχετίζονται με τις λειτουργίες και τις δραστηριότητες της επιθεώρησης διατηρούνται για επαρκή περίοδο σύμφωνα με τις νομικές απαιτήσεις ή τα εσωτερικά πρότυπα και είναι άμεσα διαθέσιμα ενώ συμμορφώνονται με τις σχετικές υποχρεώσεις βάσει της εθνικής νομοθεσίας. Τα αρχεία αποθηκεύονται με ασφάλεια και διατηρούνται υπό προϋποθέσεις που εγγυώνται την ασφάλεια και την εμπιστευτικότητά τους, εκτός εάν απαιτείται διαφορετικά από την εθνική νομοθεσία κατά τη διάρκεια της περιόδου διατήρησής τους.

Η καταστροφή των αρχείων μετά την περίοδο διατήρησής τους ακολουθεί μια προκαθορισμένη διαδικασία. Τα συστήματα διαχείρισης αρχείων και ηλεκτρονικής τεκμηρίωσης θα πρέπει να παρέχουν τουλάχιστον το ίδιο επίπεδο ασφάλειας, διασφάλισης, ακρίβειας και συμμόρφωσης με ένα χειροκίνητο σύστημα. Μια επιθεώρηση κατά βάση κατηγοριοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες GXP (π.χ. GCP, GDP, GMP) και το εύρος της (π.χ. διαδικασία, προϊόν) και ο τύπος της (π.χ. παρακολούθηση, ενεργοποίηση, ρουτίνα) πρέπει να τεκμηριώνεται και να ορίζεται κατάλληλα. Η επιθεώρηση εκπονεί γραπτό πρόγραμμα και σχεδιάζει επιθεωρήσεις εκ των προτέρων ως μέρος του ετήσιου προγράμματος εργασίας της επιθεώρησης. Οι αρχές διαχείρισης κινδύνου λαμβάνονται υπόψη κατά την ιεράρχηση των επιθεωρήσεων και την κατάρτιση ενός προγράμματος επιθεώρησης, καθώς και κατά τη διεξαγωγή μιας επιθεώρησης. Όταν πρέπει να πραγματοποιηθούν επαναλαμβανόμενες επιθεωρήσεις μιας εταιρείας ή οργανισμού, η συχνότητα θα πρέπει να προσδιορίζεται με βάση τις αρχές διαχείρισης κινδύνου που ορίζονται σε μια διαδικασία.

Αρχεία και έγγραφα τα οποία σχετίζονται με την επιθεώρηση, όπως ορίζονται στις σχετικές διαδικασίες επιθεώρησης (π.χ. εταιρικά έγγραφα και αρχεία, φύλλα εργασίας, λίστες ελέγχου, σχέδιο επιθεώρησης και βοηθητικό υπόμνημα) διατηρούνται για καθορισμένο χρονικό διάστημα. Όταν σε μια επιθεώρηση εμπλέκονται περισσότεροι από ένας επιθεωρητές, ορίζεται επικεφαλής επιθεωρητής για να συντονίζει τις δραστηριότητες επιθεώρησης. Η έκθεση επιθεώρησης συντάσσεται από τον επικεφαλής επιθεωρητή με τη βοήθεια όλων των συμμετεχόντων εμπειρογνομόνων ή/και επιθεωρητών, και θα πρέπει να συμφωνείται από όλους τους συμμετέχοντες. Η έκθεση επιθεώρησης ακολουθεί προεγκεκριμένη μορφή. Τα δεδομένα ή/και οι παρατηρήσεις που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της επιθεώρησης καταγράφονται εγκαίρως, προκειμένου να αποφευχθεί η απώλεια σχετικών πληροφοριών. Η έκθεση επιθεώρησης αποστέλλεται στην επιθεωρούμενη εταιρεία ή οργανισμό εντός των καθορισμένων χρονοδιαγραμμάτων της επιθεώρησης. Ο επικεφαλής επιθεωρητής και όλοι οι ενδιαφερόμενοι επιθεωρητές ή/και εμπειρογνώμονες συμμετέχουν στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης της εταιρείας για να προσδιορίσουν την καταλληλότητα των προληπτικών και διορθωτικών ενεργειών, καθώς και το καθεστώς συμμόρφωσης με το GXP του οργανισμού ή της εταιρείας. Οι ολοκληρωμένες

επιθεωρήσεις θα πρέπει να επανεξεταστούν για να διασφαλιστεί ότι πληρούνται οι απαιτήσεις.

### **Επιχειρησιακός σχεδιασμός και αξιολόγηση απόδοσης**

Πρέπει να αναπτύσσεται ένα ετήσιο πρόγραμμα εργασίας, να επανεξετάζεται περιοδικά και να τεκμηριώνεται από τα ανώτερα στελέχη, συμπεριλαμβανομένων όλων των δραστηριοτήτων της επιθεώρησης σύμφωνα με γραπτή διαδικασία. Οι επιστημονικές, θεσμικές και κανονιστικές απαιτήσεις θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον σχεδιασμό των υπηρεσιών και των λειτουργιών. Οφείλουν επίσης να λάβουν υπόψη τη διαθεσιμότητα των απαιτούμενων πόρων και την ικανότητα να παρέχονται με συνέπεια υπηρεσίες που πληρούν τις προσδοκίες των ενδιαφερομένων και τις νομοθετικές απαιτήσεις. Οι αρχές διαχείρισης κινδύνου χρησιμοποιούνται κατά τον προγραμματισμό για την παρακολούθηση, τον προσδιορισμό, και τη διαχείριση των κινδύνων και για τον εντοπισμό ευκαιριών για βελτιώσεις της διαδικασίας. Οποιοσδήποτε αλλαγές στο πρόγραμμα εργασίας θα πρέπει να ακολουθούν το σύστημα διαχείρισης αλλαγών της επιθεώρησης.

Κατάλληλοι μέθοδοι ποιότητας και δείκτες πρέπει να καθιερωθούν, για την περιοδική αξιολόγηση και παρακολούθηση των διαδικασιών, και του επιπέδου βελτίωσης και εξυπηρέτησης της επιθεώρησης (συμπεριλαμβανομένων των υπηρεσιών με σύμβαση) ενώ πρέπει να αποδειχθεί ότι εκτελέστηκαν όπως είχε προγραμματιστεί και εκπλήρωσαν προκαθορισμένους στόχους ποιότητας. Αυτοί οι μέθοδοι, οι δείκτες ποιότητας, οι αναλύσεις και τα αποτελέσματα θα πρέπει να τεκμηριώνονται. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της απόδοσης και της αποτελεσματικότητας του QMS, της επάρκειας των ενεργειών που λαμβάνονται για την ανάγκη για περαιτέρω βελτιώσεις και για την αντιμετώπιση των κινδύνων.

### **Εσωτερικοί έλεγχοι**

Η επιθεώρηση εφαρμόζει ένα σύστημα τεκμηριωμένων και περιοδικών ελέγχων των λειτουργιών της για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης με τις απαιτήσεις του QMS. Οι εσωτερικοί έλεγχοι διενεργούνται τουλάχιστον μία φορά το χρόνο. Είναι βασικό να καθοριστούν τα έγγραφα εσωτερικού ελέγχου, το πεδίο εφαρμογής, τα κριτήρια και οι διαδικασίες. Τα κριτήρια επιλογής και τα προσόντα των ελεγκτών πρέπει να είναι τεκμηριωμένα. Τα αρχεία εσωτερικού ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων των ενεργειών παρακολούθησης, των ευρημάτων, των συστάσεων και των συμπερασμάτων, θα πρέπει να διατηρούνται για καθορισμένο χρονικό διάστημα. Οι διορθωτικές ενέργειες που αντιστοιχούν στα ευρήματα του ελέγχου εντοπίζονται, τεκμηριώνονται και εφαρμόζονται έγκαιρα. Η αποτελεσματικότητα αυτών των ενεργειών αξιολογείται και το σχέδιο κινδύνου ενημερώνεται ώστε να ληφθούν υπόψη οι βαθύτερες αιτίες των μη συμμορφώσεων.

## Επιθεώρηση Διοίκησης

Η ανώτερη διοίκηση επανεξετάζει το QMS της επιθεώρησης σε προγραμματισμένα χρονικά διαστήματα για να διασφαλίζει τη συνεχιζόμενη ευθυγράμμιση με τη στρατηγική κατεύθυνση, τις νομοθετικές απαιτήσεις της επιθεώρησης, την καταλληλότητα, την αποτελεσματικότητα και την επάρκεια. Οι επισκοπήσεις της διοίκησης διενεργούνται τουλάχιστον μία φορά το χρόνο. Η ανασκόπηση της διοίκησης περιλαμβάνει, αλλά δεν περιορίζεται σε: μέτρα και ευκαιρίες για βελτιώσεις, επάρκεια πόρων τυχόν εντοπισμένων κινδύνων, καταγγελίες και προσφυγές, αποτελέσματα ελέγχου και αποτελεσματικότητα διορθωτικών ενεργειών, την κατάσταση των ενεργειών από προηγούμενες αξιολογήσεις της διοίκησης, αναλύσεις απόδοσης διεργασιών, οποιεσδήποτε εσωτερικές ή εξωτερικές αλλαγές που επηρεάζουν το QMS, τον βαθμό στον οποίο έχουν επιτευχθεί οι ποιοτικοί στόχοι και τυχόν αποκλίσεις που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του QMS.

### 3.7 Η εφαρμογή του κύκλου PDCA στη διαδικασία εσωτερικού ελέγχου συστημάτων διαχείρισης ποιότητας φαρμακευτικών εταιρειών

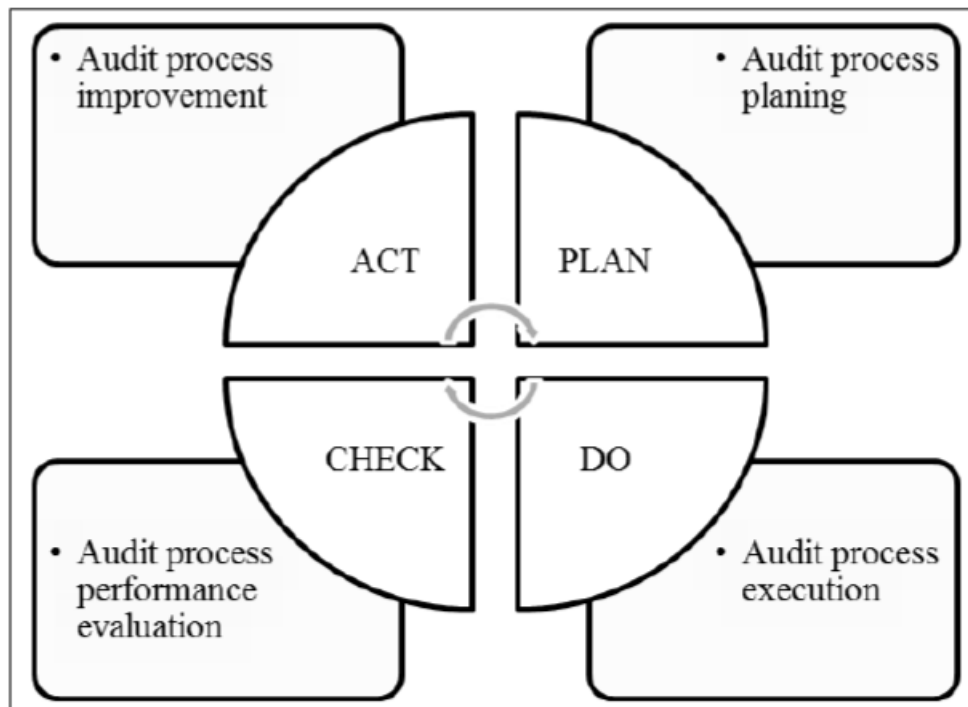
Παρά την ευρεία αναγνώριση του κύκλου PDCA στον κόσμο για μεγάλο χρονικό διάστημα, η εφαρμογή του στις φαρμακευτικές εταιρείες εξακολουθεί να προκαλεί σημαντικά μεθοδολογικά προβλήματα. Αυτά τα προβλήματα εξηγούνται κυρίως ως (Lebedynets VO, Karamavrova TV, 2017; Kotvitska AA, Lebedynets VO, 2015):

- επαρκώς τυπική διεξαγωγή της ΕΑ του QMS εντός του ΠΣ και παρανόηση της θεμελιώδους φύσης της ελεγκτικής δραστηριότητας
- απροθυμία να εργαστούν σύμφωνα με τους «νέους κανόνες», κάτι που έχει ως αποτέλεσμα συνεχή αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των δραστηριοτήτων τους
- συνεχής ανάγκη για ανάπτυξη.
- έλλειψη τεκμηριωμένων αλγορίθμων οι οποίοι βασίζονται στην έννοια του PDCA, κ.λπ.

Η εφαρμογή του γίνεται σε οργανισμούς οποιουδήποτε τομέα για τον οποίο η συνεχής ανάπτυξη και ανάλυση του QMS αποτελεί ζωτική και κανονιστική αναγκαιότητα. Ο σκοπός των εσωτερικών ελέγχων είναι ο προσδιορισμός του βαθμού ευθύνης του αντικειμένου που δοκιμάζεται (μονάδες, διαδικασία) στις απαιτήσεις, καθώς και τον ορισμό του δυναμικού τελειοποίησης. Ορισμένοι παράγοντες οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν τον κίνδυνο αποτυχίας επίτευξης των στόχων ελέγχου (Bauer N, 2006) επηρεάζουν τη διαδικασία εσωτερικών ελέγχων:

- εσφαλμένος σχεδιασμός του ελέγχου (λανθασμένος ορισμός συχνότητας, όγκων, κριτηρίων και μεθόδων ελέγχου).

- εσφαλμένη εφαρμογή της διαδικασίας ελέγχου (ακατάλληλη τεχνική ελέγχου, δήλωση συμπερασμάτων και προετοιμασία εκθέσεων, εσφαλμένη συμπλήρωση τεκμηρίωσης).
- ανεπαρκής ικανότητα των ελεγκτών.
- έλλειψη κινήτρων για τους ελεγκτές να βρουν ευκαιρίες για βελτίωση.
- εσφαλμένη ανάλυση των αποτελεσμάτων των προηγούμενων ελέγχων, ασυνεπής παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της διαδικασίας, κ.λπ.



Εικόνα 8 : Το γενικό σχήμα του εσωτερικού ελέγχου που διενεργείται από τον κύκλο PDCA

Η χρήση της έννοιας του κύκλου PDCA στη διαδικασία εσωτερικών ελέγχων έχει ορισμένα οφέλη, όπως: εργασίες βελτίωσης και συνεχής αξιολόγηση. Η επίτευξη των οφελών του κύκλου πραγματοποιείται μέσω επιστημονικά αντίστοιχων και τεκμηριωμένων μεθόδων CAPA (Lebedynets VO, Karamanrova TV, 2018) για την αξιολόγηση της διαδικασίας. Ο κύκλος PDCA μπορεί να εφαρμοστεί θεωρητικά, χρησιμοποιώντας τα διάφορα εργαλεία και όργανα. Ωστόσο, πρακτικά, τα περισσότερα από αυτά μπορούν να περιοριστούν σε μια τεκμηριωμένη περιγραφή της υλοποίησης της διαδικασίας εσωτερικού ελέγχου για όλες τις φάσεις του κύκλου PDCA. Η υλοποίηση του κύκλου PDCA στις τεκμηριωμένες τεχνικές του PC QMC είναι να περιγράψει τα επιμέρους στάδια της διαδικασίας. Είναι απαραίτητο να παρέχεται ένα γραφικό μοντέλο της διαδικασίας μαζί με τις παραδοσιακές ενότητες της τεκμηριωμένης διαδικασίας σε μια ξεχωριστή ενότητα (Υπευθυνότητα και εξουσία, σκοπός και πεδίο εφαρμογής, όροι, συντομογραφίες, ορισμοί και κανονιστικές αναφορές). Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτό το μοντέλο αναπαρίσταται χρησιμοποιώντας το IDEF0 με μια μικρή επεξήγηση κειμένου για την οπτικοποίηση των συνδέσεων της διαδικασίας εσωτερικού ελέγχου με άλλες διεργασίες και τον καθορισμό εισόδων/εξόδων.

Κατά τη ρύθμιση της διαδικασίας εσωτερικών ελέγχων, είναι πολύ σημαντικό να περιγραφούν τα στάδια βελτίωσης, αξιολόγησης απόδοσης και σχεδιασμού, τα οποία συχνά αγνοούνται (Lebedynets VO, Kovalenko SM, Takhtaulova NO, 2017; Lebedynets VO, 2017). Εξετάζεται ένα πρακτικό παράδειγμα της προσανατολισμένης στον κίνδυνο σκέψης στη διαδικασία του εσωτερικού ελέγχου QMS εντός του υπολογιστή και των φάσεων της «διόρθωσης» του κύκλου PDCA.

### **Μακροεπίπεδο**

Το μακροεπίπεδο της διαδικασίας περιλαμβάνει την αξιολόγηση των δραστηριοτήτων ελέγχου που προκύπτουν από τις ενέργειες βελτίωσης και την ποιότητα της διαδικασίας εσωτερικού ελέγχου, την ανάπτυξη του προγράμματος ελέγχου και άλλων κανονιστικών εγγράφων. Αυτό το επίπεδο καθορίζει τους κινδύνους και τον σκοπό της διαδικασίας που μπορούν να επηρεάσουν τα επιτεύγματά της. Ήδη σε αυτό το επίπεδο είναι προφανές ότι η κατανόηση των κινδύνων και των στόχων θα επιτρέψει στη διαδικασία εσωτερικού ελέγχου να προχωρήσει περαιτέρω πιο συνειδητά. Κατά συνέπεια, αυτό το επίπεδο μπορεί να καλύψει όλο το φάσμα των ελέγχων που διενεργήθηκαν κατά τη διάρκεια του έτους σε όλες τις διαδικασίες του QMS. Οι διορθωτικές ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές: την επιλογή και την προετοιμασία των ελεγκτών, τον αλγόριθμο σε μακροεπίπεδο για την υλοποίηση εσωτερικών ελέγχων, το μοντέλο διαδικασίας QMS, κ.λπ.

### **Μικροεπίπεδο**

Το μικροεπίπεδο της διαδικασίας είναι η προετοιμασία και ο σχεδιασμός ενός συγκεκριμένου ελέγχου, η προετοιμασία της έκθεσης, η διεξαγωγή του στο χώρο, η από κοινού ανάπτυξη της CAPA σύμφωνα με τις εντοπισμένες ασυνέπειες (IC), η ολοκλήρωση του ελέγχου, και ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας της εφαρμογής τους, ενώ αξιολογεί κάθε επιμέρους έλεγχο και βελτιώνει τη διαδικασία. Αυτό το επίπεδο καλύπτει σωστά κάθε διενεργούμενο έλεγχο των διαδικασιών QMS PC.

### **Η φάση σχεδιασμού**

Στην περιγραφή της φάσης σχεδιασμού της διαδικασίας, είναι βασικό να δοθεί μια επεξήγηση της διαδικασίας για να καθοριστούν τα ειδικά καθήκοντα για τα μέλη των ομάδων ελέγχου. Αυτά διαμορφώνονται με βάση τις οδηγίες διαχείρισης, το τρέχον πρόγραμμα ελέγχων, και άλλους παράγοντες. Η περιγραφή αυτής της φάσης περιλαμβάνει επίσης σχόλια της ανάλυσης εγγράφων για τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις των οποίων πρέπει να διενεργηθεί ο έλεγχος και τυχόν προτύπων που ανήκουν στο πεδίο του ελέγχου, καθώς και σχόλια σχετικά με τη σύνταξη ερωτηματολογίων (check-lists). Συνήθως τα βασικά δεδομένα για τον σχεδιασμό κάθε εσωτερικού ελέγχου είναι:

- Αποτελέσματα ανάλυσης κινδύνου του αντικειμένου ελέγχου.

- Αναλυτικά αποτελέσματα των διαδικασιών λειτουργίας του QMC PC σύμφωνα με τη συστηματική αξιολόγηση και παρακολούθηση τους.
- Τα αποτελέσματα προηγούμενων παρόμοιων ελέγχων.

Τα αποτελέσματα της υλοποίησης της φάσης σχεδιασμού είναι: λίστες ελέγχου και άλλες μορφές αρχείων, σχέδιο επιθεώρησης χώρου, μελέτη κριτηρίων ελέγχου, οδηγίες οργάνωσης της συγκεκριμένης ομάδας ελέγχου, οδηγίες προετοιμασίας απαραίτητων εγγράφων και δεδομένα για την ενημέρωση των μελών κάθε ομάδας ελέγχου σχετικά με προγραμματισμένους ελέγχους.

## **Η φάση Do**

Η πραγματοποίηση εσωτερικών ελέγχων αποτελείται από διαδοχικά βήματα:

- Διεξαγωγή προκαταρκτικής συνάντησης.
- Επιτόπιος έλεγχος.
- Διεξαγωγή της τελικής συνεδρίασης.
- Προετοιμασία της έκθεσης πορίσματος ελέγχου.
- Συμμετοχή εάν απαιτείται στην ανάπτυξη της CAPA.
- Έλεγχος καταλληλότητας απόδοσης CAPA.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του ελέγχου, προτείνεται η συμμετοχή εσωτερικών ελεγκτών στην ανάπτυξη της CAPA, αυξάνεται η ευθύνη τους στη διατύπωση συμπερασμάτων και το κίνητρο για να βοηθήσουν στη βελτίωση της δραστηριότητας του επαληθευμένου αντικειμένου.

## **Η φάση ελέγχου**

Συνιστάται να ολοκληρωθεί ο κύκλος απόδειξης της διαδικασίας μετά την ολοκλήρωση κάθε μεμονωμένου ελέγχου. Αυτό το στάδιο παρέχει μια αξιολόγηση:

- Το έργο των ελεγκτών σύμφωνα με τα προκαθορισμένα κριτήρια, δηλαδή την αξιολόγηση της ικανότητάς τους να παρέχουν τα απαιτούμενα αποτελέσματα και να επιτύχουν τους στόχους τους).
- Διαδικασία ελέγχου βάσει καθορισμένων δεικτών απόδοσης.

Ένα ερωτηματολόγιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αξιολογηθεί το έργο των ελεγκτών (Lebedynets VO, Karamavrova TV, 2018). Εδώ είναι δυνατό να συμπεριληφθούν ερωτήσεις που επιτρέπουν την ολοκληρωμένη αξιολόγηση κάθε ελεγκτή. Για παράδειγμα, να αξιολογηθούν οι προσωπικές ιδιότητες (ανεκτικότητα, επιμονή, κοινωνικότητα, αποφασιστικότητα, παρατηρητικότητα, κ.λπ.) (Karamavrova TV, Lebedynets VO, Pliaka LV, 2018), εφαρμοστέα τεχνική ελέγχου (αποδεδειγμένες επαγγελματικές δεξιότητες, συμπεριλαμβανομένης της τήρησης του προσχεδιασμένου προγράμματος ελέγχου, της της

σωστής τήρησης αρχείων κατά τη διάρκεια του ελέγχου, της ικανότητας ανεξάρτητης εργασίας, της παρουσίας των γεγονότων του IC, της σωστής διατύπωσης σχολίων και των προτεινόμενων συστάσεων) η ετοιμότητα ελέγχου (μέθοδοι ελέγχου, σχέδιο, γνώση κριτηρίων ελέγχου, κ.λπ.) (Kotvitska AA, Lebedynets VO, 2015; Lebedynets VO, Karamavrova TV, 2018).

Η διαδικασία ελέγχου αξιολογείται σύμφωνα με τους καθιερωμένους δείκτες απόδοσης, οι οποίοι χαρακτηρίζονται κυρίως από την αξία των εκθέσεων ελέγχου για τη διοίκηση. Αυτοί οι δείκτες, και ιδιαίτερα τα αντίστοιχα κριτήρια, μπορεί να διαφέρουν. Στις περισσότερες περιπτώσεις ορίζονται για την περίοδο εφαρμογής του συγκεκριμένου προγράμματος ελέγχου (Lebedynets VO, Karamavrova TV, 2018)

### **Η φάση Act**

Η φάση τελειοποίησης έχει στόχο τη συνεχή βελτιστοποίηση η οποία κατά κανόνα μειώνεται με την πραγματοποίηση αλλαγών στα ισχύοντα έγγραφα προκειμένου να βελτιωθεί η διαδικασία για την εκτέλεση του εσωτερικού ελέγχου. Οι ελεγκτές οφείλουν να διατηρούν συνεχώς τις ικανότητές τους πραγματοποιώντας ή μαθαίνοντας την αντίστοιχη εκπαίδευση. Προϋποθέτοντας την ενημέρωση των σχετικών διαδικασιών, υπάρχουν πραγματικοί λόγοι για τη συστηματική συλλογή πληροφοριών σχετικά με τα χαρακτηριστικά των διεργασιών QMS, τους λόγους για την έγκαιρη υιοθέτηση επαρκούς CAPA, καθώς και τον εντοπισμό των περιοχών υψηλού κινδύνου, με στόχο την εξάλειψη των αιτίων των ανιχνευόμενων IC και τη μείωση του κινδύνου προβλημάτων. Η εφαρμογή του κύκλου PDCA σε επίπεδο διαδικασίας είναι μία από τις βασικές προϋποθέσεις για την αποτελεσματική βελτίωση της απόδοσης του QMS. Ωστόσο, ένα θετικό αποτέλεσμα της εφαρμογής PDCA εξαρτάται άμεσα από τη σωστή κατανόηση της έννοιας της διαχείρισης με βάση τον βαθμό τυπικότητας της εφαρμογής, την ανατροφοδότηση και τη βελτίωση της διαδικασίας προκειμένου να αυξηθεί ο χαρακτήρας που προκύπτει. Τέτοιες λειτουργίες μπορεί να σχετίζονται με οποιαδήποτε πτυχή της βελτίωσης της:

- Διαδικασίες εκτέλεσης ελέγχου στο πλαίσιο μακρο και μικροεπιπέδων.
- Διαδικασίες για την επιλογή, εκπαίδευση, αξιολόγηση, πιστοποίηση και προετοιμασία εσωτερικών ελεγκτών.
- Έντυπα και έγγραφα αρχείων ελέγχου.
- Μέθοδοι ελέγχου.
- Τρόποι αξιολόγηση και συλλογής δεδομένων ελέγχου.
- Βελτίωση της αλληλεπίδρασης του προσωπικού με μονάδες και διαδικασίες υπό έλεγχο κ.λπ.

## **Βιβλιογραφία κεφαλαίου**

- Pandey, M. A. G. (2018). Validation Technology in the Pharmaceutical Industry-A Review. *Journal of Drug Discovery and Development* (ISSN: 2581-6861), 2(1), 30-34.
- Ahir, K. B., Singh, K. D., Yadav, S. P., Patel, H. S., & Poyahari, C. B. (2014). Overview of validation and basic concepts of process validation. *Sch. Acad. J. Pharm*, 3(2), 178.
- Kaur, H., Singh, G., & Seth, N. (2013). Pharmaceutical Process Validation: A Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 3(4), 189-194.
- Cramer, M.M., 2006. Food Plant Sanitation: Design, Maintenance, and Good Manufacturing Practices. C.R.C. Press
- Patel, K., Chotai, N., 2008. Pharmaceutical GMP.: past, present, and future—a review. *Die Pharmazie-An Int. J. Pharmaceut. Sci.* 63 (4), 251–255.
- Villa, M., 1984. Production Design—GMP. Industry. In: *Safety and Efficacy of Radiopharmaceuticals*. Springer, pp. 107–116
- Sarvari, M., Alavi-Moghadam, S., Larijani, B., Rezazadeh, I., Arjmand, B., 2020. Principles of good manufacturing practice. In: *Biomedical Product Development: Bench to Bedside*. Springer, pp. 61–68.
- Rangarajan, A., 2015. The FDA. and worldwide current good manufacturing practices and quality system requirements: guidebook for finished pharmaceuticals. *Qual.Prog.* 48 (4), 60.
- Harris, J.R., 2010. “Good Manufacturing Practices (GMP.) and Related FDA. Guidelines.” *Pharmaceutical Sciences Encyclopedia: Drug Discovery, Development, and Manufacturing*, pp. 1–42
- Haleem, R.M., Salem, M.Y., Fatahallah, F.A., Abdelfattah, L.E., 2015. Quality in the pharmaceutical industry—a literature review. *Saudi Pharmaceut. J.* 23 (5), 463–469.
- Abhinaya, N., Thunga, G., Muddukrishna, B., Pai, R., Shenoy, U.R., Khan, S., Pai, K.G., 2019. A research on effective management of manufacturing defects to avoid product recalls: a challenge to pharmaceutical industry. *Res. J. Pharma. Technol.* 12 (12), 6124–6132.
- Abou-El-Enein, M., Römhild, A., Kaiser, D., Beier, C., Bauer, G., Volk, H.-D., Reinke, P., 2013. Good Manufacturing Practices (GMP.) manufacturing of advanced therapy medicinal products: a novel tailored model for optimizing performance and estimating costs. *Cytotherapy* 15 (3), 362–383.
- Taylor, P., 2008. Pharmaceutical excipients: where now for GMP. *R.A.J. Pharma.* 19(12), 815–818
- Ohannesian, L., Streeter, A., 2001. *Handbook of Pharmaceutical Analysis*. C.R.C. Press
- Padilla-Zakour, O.I., 2009. Good manufacturing practices. *Microbiol. Safe Foods* 395–414
- Nally, J.D., 2016. *Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals*. C.R.C. Press
- Doherty, S.J., Kettler, C.N., 2005. On-line applications in the pharmaceutical industry. *Anal. Technol.* 329.



- Organization, W. H, 2007a. Quality assurance of pharmaceuticals: A compendium of guidelines and related materials. In: Good Manufacturing Practices and Inspection. World Health Organization.
- Peng, K., Abdul Karim, R., 2013. Good manufacturing practices for halal pharmaceuticals. *Pharmaceut. Eng.* 33 (4), 493–501.
- Kamble, S., Gunasekaran, A., Dhone, N.C., 2020. Industry 4.0 and lean manufacturing practices for sustainable organisational performance in Indian manufacturing companies. *Int. J. Prod. Res.* 58 (5), 1319–1337.
- Del Ciello, R., 2005. Current good manufacturing practices. In: Good Design Practices for GMP. Pharmaceutical Facilities, C.R.C. Press, pp. 49–66
- Abedallah, A., Noordin, M., Zaki, A.A., 2016. Pharmaceutical good manufacturing practice regulatory affairs in Sudan: continuous debate between regulatory authority and manufacturers. *Pharmaceut. Reg. Affairs* 5 (166), 2.
- Woodcock, J., 2004. The concept of pharmaceutical quality. *Am. Pharmaceut. Rev.* 7 (6), 10–15.
- Joseph, D.N., 2000. Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals: A Plan for Total Quality Control from Manufacturer to Consumer. C.R.C. Press.
- Jerez, C.I., 2020. Effective Strategic Decision-Making Strategies for Plant Managers in Pharmaceutical and Medical Device Manufacturing in Modern Day Puerto Rico: A Qualitative Case Study.
- Taylor, P., 2008. Pharmaceutical excipients: where now for GMP. *R.A.J. Pharma.* 19 (12), 815–818.
- Jain, S.K., Jain, R.K., 2017. Evolution of GMP. In pharmaceutical industry. *Res. J. Pharma. Technol.* 10 (2), 601–606.
- Kumar, N., Jha, A., 2019. Application of principles of supply chain management to the pharmaceutical good transportation practices. *Int. J. Pharm. Healthc. Mark.*
- Banker, G.S., Siepmann, J., Rhodes, C., 2002. Modern Pharmaceutics. C.R.C. Press.
- Organization, W. H, 2007b. WHO Guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP.) for Herbal Medicines. World Health Organization.
- Andraski, J.C., Novack, R.A., 1996. Marketing logistics value: managing the 5 P's. *J. Bus. Logist.* 17 (1), 23.
- George, B.V.C.D., 2012. Improvement of manufacturing operations at a pharmaceutical company. A lean manufacturing approach. *J. Manuf. Technol. Manag.* 23 (1), 56–75.
- Lee, F.S., Wang, X., Fu, P.P., 2010. Quality assurance and safety protection of traditional Chinese herbs as dietary supplements. *Funct. Foods East* 431.
- Tomić, S., Sučić, A., Martinac, A., 2010. Good manufacturing practice: the role of local manufacturers and competent authorities. *Arch. Ind. Hyg. Toxicol.* 61 (4), 425–436.
- Velagaleti, R., Burns, P.K., Gill, M., Prothro, J., 2002. Impact of current good manufacturing practices and emission regulations and guidances on the discharge of pharmaceutical chemicals into the environment from manufacturing, use, and disposal. *Environ. Health Perspect.* 110 (3), 213–220.

- Gouveia, B.G., Rijo, P., Gonçalo, T.S., Reis, C.P., 2015. Good manufacturing practices for medicinal products for human use. *J. Pharm. Bioal. Sci.* 7 (2), 87.
- Gad, S.C., 2008. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Regulations and Quality*. John Wiley & Sons
- Zacharia, Z.G., Mentzer, J.T., 2004. Logistics salience in a changing environment. *J. Bus. Logist.* 25 (1), 187–210.
- Schaufelberger, D.E., Koleck, M.P., Beutler, J.A., Vatakis, A.M., Alvarado, A.B., Andrews, P., Marzo, L., Muschik, G., Roach, J., Ross, J.T., 1991. The large-scale isolation of bryostatin 1 from *Bugula neritina* following current good manufacturing practices. *J. Nat. Prod.* 54 (5), 1265–1270
- Phelps, C.E., Madhavan, G., 2017. Using multicriteria approaches to assess the value of health care. *Value Health* 20 (2), 251–255.
- Krekora, M., 2008. *Contract Manufacturing of Medicines*. Kluwer Law International B.V
- Aghayan, H.R., Arjmand, B., Burger, S.R., 2016. GMP. facilities for clinical cell therapy product manufacturing: a brief review of requirements and design considerations. *Perinatal Tissue-Derived Stem Cells* 215–227.
- Render, N., Greenwood, D., Edge, J., 2005. *The Other GMP.: Good Manufacturing Practice and its Importance in the Validation of Constructed Pharmaceutical Facilities*. Association of Researchers in Construction Management.
- Chan, J.S., Chow, Y.Y., Cheung, W.C., 2005. A road map to good manufacturing practice. *Quality Manag. A New Era*, World Sci. 38–50
- Nally, J.D., 2016. *Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals*. C.R.C. Press.
- Nayereh, N., Jordi, B., Vesal, T., 2012. Good Manufacturing Practice: A New Approach for the 21st Century. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції*, 3, pp. 37–44.
- Sharp, J., 2004. *Good Pharmaceutical Manufacturing Practice: Rationale and Compliance*. C.R.C. Press.
- Karmacharya, J.B., 2014. Good manufacturing practices (GMP.) for medicinal products. *Prom. Pharmaceut.* 101–148.
- Vugigi, S., Thoithi, G., Ogaji, J., Onuonga, S., 2019. Good manufacturing practices in the Kenyan pharmaceutical industry and impact of facility upgrading on domestic and international sales. *East Central African J. Pharmaceut. Sci.* 22 (3), 77–84.
- Lakshmi, B., Patel, S., 2020. *Digital Marketing in Pharmaceutical Industry—An Overview and Assessment*.
- Plumb, K., 2005. Continuous processing in the pharmaceutical industry: changing the mindset. *Chem. Eng. Res. Des.* 83 (6), 730–738.
- Trienekens, J., Zuurbier, P., 2008. Quality and safety standards in the food industry, developments and challenges. *Int. J. Prod. Econ.* 113 (1), 107–122.
- Awad, A., Trenfield, S.J., Gaisford, S., Basit, A.W., 2018a. 3D printed medicines: a new branch of digital healthcare. *Int. J. Pharm.* 548 (1), 586–596.

- Awad, A., Trenfield, S.J., Goyanes, A., Gaisford, S., Basit, A.W., 2018b. Reshaping drug development using 3D printing. *Drug Discov. Today* 23 (8), 1547–1555.
- Capel, A.J., Rimington, R.P., Lewis, M.P., Christie, S.D., 2018. 3D printing for chemical, pharmaceutical and biological applications. *Nat. Rev. Chem.* 2 (12), 422–436.
- Patidar, A., Vinchurkar, K., Balekar, N., 2018. Digitalisation in Pharmacy, International.
- Yacuzzi, E.A., Martín, F., Vignola, G., Mayochi, V., Tollio, D., 2004. The sources of quality in the pharmaceutical industry (No. 284). In: *Serie Documentos de Trabajo*
- Shah, N., 2004. Pharmaceutical supply chains: key issues and strategies for optimisation. *Comput. Chem. Eng.* 28 (6–7), 929–941.
- Alloghani, M., Al-Jumeily, D., Hussain, A., Aljaaf, A.J., Mustafina, J., Petrov, E., 2018. Healthcare services innovations based on the state of the art technology trend industry 4.0. In: *2018 11th International Conference on Developments in eSystems Engineering (DeSE)*. IEEE
- Steinwandter, V., Borchert, D., Herwig, C., 2019. Data science tools and applications on the way to Pharma 4.0. *Drug Discov. Today* 24 (9), 1795–1805.
- Gbadegeshin, S.A., 2019. The effect of digitalization on the commercialization process of high-Technology companies in the life sciences industry. *Technol. Innov. Manag. Rev.* 9 (1)
- Arden, N.S., Fisher, A.C., Tyner, K., Lawrence, X.Y., Lee, S.L., Kopcha, M., 2021. Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: preparing for the smart factories of the future. *Int. J. Pharm.* 120554.
- Hurter, P., Thomas, H., Nadig, D., Emiabata-Smith, D., Paone, A., 2013. Implementing continuous manufacturing to streamline and accelerate drug development. *AAPS Newsmag.* 16, 15–19
- Bennett, N., Lemoine, J., 2014. What VUCA really means for you. *Harv. Bus. Rev.* 92 (1–2).
- Sarkis, M., Bernardi, A., Shah, N., Papathanasiou, M., 2021a. Emerging Challenges and Opportunities in Pharmaceutical Manufacturing and Distribution. *Processes* 2021, 9, 457, s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published ....
- Sarkis, M., Bernardi, A., Shah, N., Papathanasiou, M.M., 2021b. Emerging challenges and opportunities in pharmaceutical manufacturing and distribution. *Processes* 9 (3), 457.
- Parekh, D., Kapupara, P., Shah, K., 2016. Digital pharmaceutical marketing: a review. *Res. J. Pharm. Technol.* 9 (1), 108.
- Sokolov, M., 2020. Decision making and risk management in biopharmaceutical engineering—opportunities in the age of covid-19 and digitalization. *Ind. Eng. Chem. Res.* 59 (40), 17587–17592.
- Srai, J.S., Harrington, T., Alinaghian, L., Phillips, M., 2015. Evaluating the potential for the continuous processing of pharmaceutical products—a supply network perspective. *Chem. Eng. Process. Process Intensif.* 97, 248–258
- Stanić, M., 2019. Contemporary marketing in pharmacy with the focus on the EPharmacy concept. In: *FINIZ 2019-Digitization and Smart Financial Reporting*, pp. 78–84.

- Rantanen, J., Khinast, J., 2015. The future of pharmaceutical manufacturing sciences. *J. Pharm. Sci.* 104 (11), 3612–3638.
- Macdonald, G.J., 2021a. CDMOs embrace industry 4.0 to satisfy customer demand: the digitalization of bioprocessing technology isn't happening for its own sake, but to ensure that outsourced manufacturing tasks, however diverse, will be part of highly integrated processes. *Genetic Eng. Biotechnol. News* 41 (4), 43–45.
- Macdonald, G.J., 2021b. CDMOs go digital to gain a competitive edge: CDMOs are investing in digital manufacturing technology in the face of growing competition and rising demand for process intensification. *Genetic Eng. Biotechnol. News* 41 (6), 64–67.
- Mendenhall, D.W., Kontny, M.J., 2010. CDMO Industry Update
- Doig, A., Jones, S., 2016. From C.M.O. to CDMO: opportunities for specializing and innovation. *Bioprocess International*. Tuesday, May 17: 2016.
- Closs, S., 2014. Quality by design: working with your contract manufacturer. *Chem. Today* 32 (4).
- Faridi, M.R., Malik, A., 2020. Digital transformation in supply chain, challenges and opportunities in S.M.E.s: a case study of Al-Rumman Pharma. *Emerald Emerg. Markets Case Stud.*
- Demyanenko, V.G., Demyanenko, D.V., Breusova, S.V., Baranova, I.I., Karpenko, L.A., 2016. Effect of the material of primary packaging containers on providing of visual inspection of pharmaceutical products. *Scripta Sci. Pharmaceut.* 3 (1), 60–72
- McWilliams, J.C., Allian, A.D., Opalka, S.M., May, S.A., Journet, M., Braden, T.M., 2018. The evolving state of continuous processing in pharmaceutical API manufacturing: a survey of pharmaceutical companies and contract manufacturing organizations. *Org. Process. Res. Dev.* 22 (9), 1143–1166.
- Pleitt, K., Somasundaram, B., Johnson, B., Shave, E., Lua, L.H., 2019. Evaluation of process simulation as a decisional tool for biopharmaceutical contract development and manufacturing organizations. *Biochem. Eng. J.* 150, 107252
- Edwards, A., 2010. Manufacturing the Future. Integrated collaboration between C.M.O.s and Sponsors
- Bravo, A.M.S., de Carvalho, J.C., 2013. Understanding pharmaceutical sustainable supply chains—a case study application. *Independent J. Manag. Prod.* 4 (1), 228–247.
- Bieri, C., Ag, K.P., 2017. Pharma manufacturing. *Contract* 3, 4.
- Kane, A., 2012. Quality by design: a contract organization's perspective. *Pharm. Technol.* 36 (8), s20–s26.
- Smernice Dobre proizvođačke prakse, *Sl. glasnik RS*, br. 28/2008 i 35/2008 – ispr, Beograd
- Codex Alimentarius. General Principles of food hygiene - Recommended International Code of Practice, CAC/RCP 1-1969, Rev. 4-2003, [Internet], Dostupno na: <https://www.mhlw.go.jp/english/topics/importedfoods/guideline/dl/04.pdf>
- Standard SRPS ISO 9001:2015 – Sistemi menadžmenta kvalitetom – Zahtevi, Institut za standardizaciju Srbije, 2015.

Hartman L. Main elements of a Pharmaceutical Quality System (PQS), Maas & Peither AG –GMP Publishing, Logfile No. 2, 2012.

Kotvitska AA, Lebedynets VO. Orhanizatsiia vnutrishnikh audytiv systemy upravlinnia yakistiu pidprijemstva z vyrobnytstva likarskykh zasobiv, NTMT, Kharkiv, 2015, 28

ISO 9000: Quality management systems - Fundamentals and vocabulary, 2015. ISO/TC 176/SC 1 Concepts and terminology, 2015.

Lebedynets VO, Kovalenko SM, Takhtaulova NO. Implementatsiia tsykladu deminshukharti (PDCA) pry rehlamentatsii protsesiv systemy upravlinnia yakistiu farmatsevychnoho pidprijemstva. Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. 2012; 1(21):11-17.

ISO 19011: Guidelines for auditing management systems, 2018. ISO 19011:2018 Supporting technologies, 2018

Taylor MJ, McNicholas C, Nicolay C, Darzi A, Bell D, Reed JE. Systematic review of the application of the plan–do–study–act method to improve quality in healthcare. *BMJ Qual Saf.* 2014; 23(4):290-298

Sidhu BS, Kumar V, Bajaj A. The "5S" Strategy by Using PDCA Cycle for Continuous Improvement of the Manufacturing Processes in Agriculture Industry. *International Journal of Research in Industrial Engineering.* 2013; 2(3):10-23

Russell Cynthia L. A Clinical Nurse Specialist-Led Intervention to Enhance Medication Adherence Using the Plan-Do-Check-Act Cycle for Continuous Self-improvement. *Nurse Specialist.* 2010; 24(2):69-75

Bekčić S, Kelečević N, Marinković V, Tasić L, Krajnović D. Approach to the integration of management systems in a pharmaceutical organization. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research.* 2013; 47(3):19-25.

ICH guideline Q10 Pharmaceutical Quality System, 2015.EMA/CHMP/ICH/214732/2007 [online]. Available at: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en).

Lebedynets VO, Karamavrova TV. Some aspects of performance evaluation and motivating of internal auditors of pharmaceutical companies' quality management systems. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia akosti v farmacii.* 2018; 4(56):11-16.

Lebedynets VO. Metodyka otsiniuvannia rezul'tatyvnosti protsesiv system upravlinnia yakistiu vyrobnychkykh farmatsevychnykh pidprijemstv. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii.* 2017; 2(50):11-18.

Karamavrova TV, Lebedynets VO, Pliaka LV. Vyznachennia naukovykh metodiv otsinky osobystisnykh yakosteï audytoriv farmatsevychnykh system yakosti. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorov'ia.* 2018; 4(3):1-9.

Bunčić S, (Urednik). Vodič za razvoj i primenu preduslovnih programa i principa HACCP uproizvodnji hrane, Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede, Uprava za veterinu, Republika Srbija, 155 str, 2009, [Internet], Dostupnona: [http://www.vet.minpolj.gov.rs/veterinarsko\\_javno\\_zdravstvo/instrukcije\\_i\\_vodici/Vodic%20za%20primenu%20HACCP.pdf](http://www.vet.minpolj.gov.rs/veterinarsko_javno_zdravstvo/instrukcije_i_vodici/Vodic%20za%20primenu%20HACCP.pdf)

Bauer N, Food Safety Management Systems, Zavodza standardizaciju, Beograd, 2006.

Živković N, Integrisani sistemi menadžmenta, elektronsko izdanje, FON, Beograd, 177 str, 2012, [Internet], Dostupno na: <http://kvalitet.fon.bg.ac.rs/wpcontent/uploads/IMSelektronsko-izdanje-dr-Nedeljko-Zivkovic.pdf>

Quality System Requirements for National GMP Inspectorates (WHO Technical Report Series, No. 902, Annex 8, 2002).

Quality Management Systems —Requirements. International Standard ISO 9001. Geneva, International Organization for Standardization, 2015.

Recommendation on Quality System Requirements for Pharmaceutical Inspectorates – Pharmaceutical Inspection Convention/Co-operation Scheme (PIC/S) PI002-3, 2007.

WHO Guideline on the Implementation of Quality Management Systems for National Regulatory Authorities (Working document QAS/19.783).

## Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>

### ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η μεθοδολογία που υιοθετήθηκε στην παρούσα μελέτη βασίστηκε σε μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση (Alcântara & Martens, 2018) η οποία ανάμειξε βιβλιομετρική και ανάλυση περιεχομένου. Σύμφωνα με τον Bardin (2011), η ανάλυση περιεχομένου αναφέρεται στην ομαδοποίηση τεχνικών για την αξιολόγηση της ανθρώπινης επικοινωνίας, χρησιμοποιώντας συστηματικές διαδικασίες με στόχο τον καθορισμό του περιεχομένου του μηνύματος, έχοντας ως κύριο στόχο την εξαγωγή γνώσεων που σχετίζονται με την αντίληψη του περιεχομένου ενός δεδομένου μηνύματος. Έτσι, ακόμη και σύμφωνα με τον ίδιο συγγραφέα, είναι δυνατό να εμπλουτιστεί η ερμηνεία των δεδομένων που συλλέγονται μέσω νοήματος που συχνά είναι σαφής ή κρυφή.

Με αυτόν τον τρόπο, αυτή η μελέτη χρησιμοποιεί τις τρεις κλασικές φάσεις του Bardin (2011): προ-ανάλυση, διερεύνηση του υλικού και επεξεργασία των αποτελεσμάτων και ερμηνειών. Η πρώτη φάση που ονομάζεται *Pre-Analysis* υποδιαιρείται σε πέντε στάδια. Το πρώτο στάδιο αναφέρεται στην αναζήτηση στις διαδικτυακές βάσεις έρευνας, στην οποία χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός των λέξεων -κλειδιών: *GMP*, *QMS*, *Pharmaceutical industry*, στον τίτλο του άρθρου, πεδία περίληψης και λέξεων κλειδιών των διαδικτυακών βάσεων δεδομένων που επιλέχθηκαν για να παραχθεί ένα ευρύ φάσμα που σχηματίζει ένα σταθερό και συνεπές θεωρητικό πλαίσιο για ακαδημαϊκές σπουδές.

Το δεύτερο στάδιο αναφέρεται στα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού για πηγές και επικεντρώνεται στην επιλογή εγγράφων που σχετίζονται με το ερευνητικό θέμα. Ως κριτήρια επιλογής, χρησιμοποιήθηκαν μόνο έγγραφα σε μορφή άρθρων και άρθρα κριτικής, συμπεριλήφθηκαν επίσης μόνο άρθρα που δημοσιεύτηκαν σε παγκόσμια περιοδικά από το 2015 έως το 2022, σε ψηφιακή μορφή και στην αγγλική γλώσσα. Κριτήρια εξαίρεσης ήταν έγγραφα συνεδρίων, κεφάλαια βιβλίων, έντυπα άρθρα ή ακαδημαϊκές εργασίες και διατριβές. Το τρίτο στάδιο αναφέρεται στο σκεπτικό του σώματος του έργου. Με την εφαρμογή των κριτηρίων ένταξης / αποκλεισμού, η χρονική περίοδος των δημοσιευμένων άρθρων που θα αναλυθούν και οι επιλεγμένες βάσεις δεδομένων, αποτέλεσαν τα άρθρα που υποστήριξαν το σώμα της εργασίας αυτής της διατριβής.

Το βήμα τέταρτο περιλαμβάνει την κυμαινόμενη ανάγνωση των επιλεγμένων άρθρων από τον τίτλο του άρθρου, τα πεδία περίληψης και εισαγωγής, αυτή η διαδικασία επέτρεψε να βρεθούν επαναλαμβανόμενα άρθρα, καθώς και άρθρα που δεν ήταν σχετικά για τους σκοπούς της τρέχουσας έρευνας.

Το βήμα πέντε επέτρεψε τη σύλληψη των προτάσεων και των στόχων αυτής της έρευνας στο οποίο ήταν δυνατό να παρατηρηθεί η σημασία των συστημάτων διαχείρισης ποιότητας και GMP στο φαρμακευτικό κλάδο

Η δεύτερη φάση που ονομάζεται εξερεύνηση επιλεγμένων άρθρων είναι η φάση στην οποία γίνεται κάθετη ανάλυση / ανάγνωση των επιλεγμένων άρθρων. Το μόνο βήμα αυτής της φάσης συνίσταται στην εμβάθυνση της κατανόησης και της ανάλυσης των επιλεγμένων κειμένων μέσω της εξερεύνησης και κωδικοποίησης των επιλεγμένων άρθρων, γεγονός που οδήγησε στη συγκρότηση αυτής της διατριβής. Τα άρθρα διαβάστηκαν πλήρως και κατηγοριοποιήθηκαν μέσα από ένα πλαίσιο ανάλυσης της σχέσης με το προτεινόμενο θέμα μελέτης. Σε αυτό το πλαίσιο, οι μονάδες εγγραφής ήταν αποσπάσματα, παραπομπές και σημαντικές ιδέες από τα επιλεγμένα άρθρα.

## **Μέθοδοι**

Έγινε αναζήτηση στις ακόλουθες βάσεις δεδομένων: WHO, FDA, ICH, και EE για τη λήψη των αντίστοιχων κατευθυντήριων οδηγιών τους. Με τη χρήση της μηχανής αναζήτησης Google Scholar λήφθηκαν επίσης μια σειρά από έγγραφα και άρθρα. Οι λέξεις αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: φαρμακευτική ποιότητα, ποιότητα και φαρμακευτική βιομηχανία. Εργασίες που δεν είχαν ακαδημαϊκό χαρακτήρα απορρίφθηκαν (για παράδειγμα, κάποια που δεν παρείχαν παραπομπές). Το τελικό δείγμα αποτελούνταν από δημοσιεύσεις οι οποίες σχετίζονταν άμεσα με τη φαρμακευτική ποιότητα ενώ κάποιες άλλες αφορούσαν τη γενική ποιότητα πρακτικών. Θα μπορούσαν να εντοπιστούν στη μελέτη άρθρων δύο ερευνητικά θέματα που αναφέρονται σε αυτή τη βιβλιογραφική ανασκόπηση. Περιλάμβαναν: Οδηγίες για την ποιότητα του φαρμάκου, γενικές πρακτικές που εφαρμόστηκαν πρόσφατα στη φαρμακευτική βιομηχανία. Για καθένα από αυτά τα ερευνητικά θέματα οι συγγραφείς συνθέτουν τα κύρια ευρήματα και προσφέρουν προτάσεις για περαιτέρω έρευνα.

Πραγματοποιήθηκε επίσης, βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με την ποιότητα στη φαρμακευτική βιομηχανία, εντοπίζοντας δημοσιεύσεις που εστιάζουν σε εννοιολογικά και μεθοδολογικά ζητήματα ή στην εφαρμογή διαφορετικών πρακτικών ή/και κατευθυντήριων γραμμών που εφαρμόζονται στις φαρμακευτικές βιομηχανίες. Το περιεχόμενο αυτών των πηγών αναλύθηκε και εντοπίστηκε σε μια σειρά θεμάτων. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση έχει δύο στόχους που αφορούν τις κατευθυντήριες γραμμές και τις πρακτικές ποιότητας της φαρμακευτικής βιομηχανίας οργανισμών, όπως πρακτικές και κατευθυντήριες γραμμές για να γίνει ένας οδηγός για χρήση από άλλους. Μια έρευνα αυτού του είδους χρησιμεύει για την ενσωμάτωση προηγούμενων ερευνών και μπορεί να βοηθήσει τους σημερινούς και μελλοντικούς ερευνητές και επαγγελματίες χρησιμοποιώντας την κατάλληλη κατευθυντήρια γραμμή ή πρακτική για την ανάπτυξη των μεθοδολογικών αποφάσεων για την αναβάθμιση του κλάδου. Αυτή η διπλωματική εισήγαγε ορισμένα ζητήματα σχετικά με τη φαρμακευτική ποιότητα και τους διαφορετικούς οδηγούς της ποιότητας η οποία προσδιορίζεται στη συνέχεια (Fraser, 2005; Dean and Bruttin, 2001).



## Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>

### ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΚΑΛΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ (GLP) ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

#### 1. ΣΚΟΠΟΣ

Η περιγραφή των συνθηκών σύμφωνα με τις οποίες προγραμματίζονται, διεξάγονται, καταγράφονται και αρχειοθετούνται όλες οι εργαστηριακές διεργασίες.

#### 2. ΕΦΑΡΜΟΓΗ

Η διαδικασία εφαρμόζεται στα Εργαστήρια Ποιοτικού Ελέγχου φαρμακευτικής εταιρείας στείρων και ενέσιμων προϊόντων.

#### 3. ΟΡΙΣΜΟΙ

GLPs: Είναι το σύστημα ποιότητας το οποίο εφαρμόζεται στα εργαστήρια και διασφαλίζει την ποιότητα, την αξιοπιστία και την επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων.

Data Integrity: Η ακεραιότητα των δεδομένων είναι η διατήρηση και η διασφάλιση της ακρίβειας και της συνέπειας των δεδομένων καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής τους και αποτελεί κρίσιμη πτυχή του σχεδιασμού, της υλοποίησης και της χρήσης οποιουδήποτε συστήματος το οποίο αποθηκεύει, επεξεργάζεται ή ανακτά δεδομένα.

Raw Data: Ως ανεπεξέργαστα δεδομένα νοούνται τα εργαστηριακά φύλλα εργασίας, τα αρχεία, ή τα ακριβή αντίγραφα τους, που είναι αποτέλεσμα πρωτότυπων παρατηρήσεων και δραστηριοτήτων εργαστηριακής μελέτης και είναι απαραίτητα για την αξιολόγηση της έκθεσης και της εν λόγω μελέτης.

#### 4. ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΑΠΟ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ

- 1) Έλεγχος θερμοκρασίας και σχετικής υγρασίας χώρων εργαστηρίων ποιοτικού ελέγχου
- 2) Καθαρισμός και Απολύμανση μη στείρων χώρων
- 3) Δειγματοληψία και έλεγχος πρώτων υλών
- 4) Δειγματοληψία, χειρισμός και έλεγχος τελικών και ενδιάμεσων προϊόντων
- 5) Χειρισμός μελετών σταθερότητας
- 6) Δειγματοληψία, χημικός και μικροβιολογικός έλεγχος νερού
- 7) Εργαστηριακά διαλύματα και αντιδραστήρια
- 8) Εργαστηριακές Πρότυπες ουσίες
- 9) Πρόγραμμα διακρίβωσης οργάνων εργαστηρίων Ποιοτικού Ελέγχου
- 10) Καθαρισμός σκευών των εργαστηρίων ποιοτικού ελέγχου- Διαχείριση αποβλήτων/ απορριμμάτων
- 11) Αξιολόγηση αναλυτών φυσικοχημικού Εργαστηρίου

## 5. ΥΠΕΥΘΥΝΟΤΗΤΕΣ

| <u>Τμήμα</u>           | <u>Τίτλος Υπευθύνου</u>             | <u>Υπευθυνότητα</u>                |
|------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Quality Control (QC)   | QC Senior/ Αναλυτής του Εργαστηρίου | Εφαρμογή της Διαδικασίας           |
| Quality Control (QC)   | QC Manager                          | Επίβλεψη εφαρμογής της Διαδικασίας |
| Quality Assurance (QA) | Head of Quality Management          | Έγκριση της διαδικασίας            |

## 6. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

### Εργαστηριακοί χώροι

Τα εργαστήρια θα πρέπει να είναι κατάλληλου μεγέθους, κατασκευής και θέσης ώστε να ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις όλων των αναλύσεων και να ελαχιστοποιείται η διαταραχή που θα παρεμπόδιζε την λειτουργία των οργάνων και την εγκυρότητα των μεθόδων.

Ο χώρος των εργαστηρίων ποιοτικού ελέγχου θα πρέπει να είναι πάντα καθαρός και τακτοποιημένος. Κάθε αναλυτής είναι υπεύθυνος για την τακτοποίηση της θέσης εργασίας του μετά το πέρας αυτής αλλά και για τη γενική διατήρηση της καθαριότητας και τάξης του εργαστηρίου.

Θα πρέπει να υπάρχει επαρκής βαθμός διαχωρισμού των διαφόρων δραστηριοτήτων για να εξασφαλίζεται η ορθή διεξαγωγή κάθε ανάλυσης.

Το φυσικοχημικό εργαστήριο πρέπει να είναι διαχωρισμένο από το Μικροβιολογικό. Επίσης ο χώρος που διεξάγονται οι αναλύσεις πάγκων πρέπει να είναι διαφοροποιημένος από τον χώρο που διεξάγονται οι ενόργανες αναλύσεις.

Οι αναλυτές του φυσικοχημικού εργαστηρίου πριν εισέλθουν στο εργαστήριο οφείλουν να φορέσουν εργαστηριακή ποδιά και παπούτσια ασφαλείας. Επίσης πριν από οποιαδήποτε χρήση διαλυτών πρέπει να φορέσουν γυαλιά προστασίας και μάσκα. Στο χώρο του εργαστηρίου πρέπει να υπάρχει απαγωγός ο οποίος πρέπει να λειτουργεί σωστά και εκεί να γίνεται η χρήση διαλυτών.

Τα εργαστήρια πρέπει να έχουν επαρκή φωτισμό, σύστημα πλύσης οφθαλμών, καθώς και πυροσβεστήρες. Οι εύφλεκτοι και πτητικοί διαλύτες πρέπει να αποθηκεύονται σε ντουλάπια φύλαξης εύφλεκτων υλικών.

Τα εργαστήρια πρέπει να ελέγχονται ως προς τις περιβαλλοντικές συνθήκες μέσω συστήματος συνεχούς παρακολούθησης ή μέσω θερμογρασιόμετρου όπου ακολουθείται άλλη εσωτερική διαδικασία.

Τα ψυγεία που χρησιμοποιούνται για την αποθήκευση υλικών με κρίσιμες απαιτήσεις θερμοκρασίας, πρέπει να είναι εξοπλισμένα με καταγραφείς θερμοκρασίας ικανά να υποδεικνύουν την χρονική διάρκεια απόκλισης από την επιθυμητή θερμοκρασία.

### Δείγματα προς ανάλυση

Οι ελάχιστες πληροφορίες που επιτρέπουν την ιχνηλασιμότητα (π.χ. περιεχόμενο, αριθμός παρτίδας, ημερομηνία δειγματοληψίας) πρέπει να γράφονται στον περιέκτη του δείγματος που πρέπει να ελεγχθεί.

Τα δείγματα αποθηκεύονται σε ασφαλή θέση χωρίς κίνδυνο φθοράς μόλυνσης ή μπερδέματος, ανάλογα με το είδος τους (πρώτες ύλες, τελικά προϊόντα, δείγματα μελετών σταθερότητας).

Κατά την παραλαβή, τα δείγματα πρέπει να συμβιβάζονται με τα συνοδευτικά έγγραφα και ετικέτες και η παραλαβή τους στο εργαστήριο πρέπει να τεκμηριώνεται επαρκώς σε ημερολόγιο εισαγωγής δειγμάτων, σύμφωνα με εσωτερικές(SOP) διαδικασίες.

Τα δείγματα τελικού προϊόντος που προορίζονται για μελέτες σταθερότητας, πρέπει να αποθηκεύονται όπως αναφέρεται στο εγκεκριμένο πρωτόκολλο σταθερότητας και να αποσύρονται από το θάλαμο σύμφωνα με απαίτηση της συγκεκριμένης ( SOP) διαδικασίας.

Τα δείγματα πρέπει να διατηρούνται μέχρι την ολοκλήρωση και έγκριση όλης της απαιτούμενης ανάλυσης. Σε περίπτωση αποτελεσμάτων εκτός ορίων ή εκτός τάσης, τα αντίστοιχα δείγματα πρέπει να διατηρούνται μέχρι το κλείσιμο της έρευνας.

### Χειρισμός Αντιδραστηρίων και Διαλυμάτων

Τα διαλύματα αντιδραστηρίων πρέπει να παρασκευάζονται σύμφωνα με την αντίστοιχη μέθοδο. Πρέπει να φέρουν κατάλληλη επισήμανση για την ταυτότητα, την συγκέντρωση (κατά περίπτωση) την ημερομηνία λήξης, την ημερομηνία παρασκευής και την υπογραφή του προσώπου που τα προετοίμασε. Η Παρασκευή διαλυμάτων πρέπει να τεκμηριώνεται συμπεριλαμβανομένου του αριθμού παρτίδας του αντιδραστηρίου που χρησιμοποιείται για το διάλυμα, σύμφωνα με την εσωτερική διαδικασία «Εργαστηριακά Διαλύματα και Αντιδραστήρια»

### Όργανα Ανάλυσης

Κάθε τύπος εξοπλισμού που χρησιμοποιείται σε αναλυτικές διεργασίες πρέπει να προσδιορίζεται με μοναδικό αριθμό αναφοράς που αναγράφεται σε ετικέτα τοποθετημένο σε ορατή θέση. Ο αριθμός αναφοράς επιτρέπει την ιχνηλασιμότητα ενός συγκεκριμένου αποτελέσματος στον εξοπλισμό του χρησιμοποιείται για την ανάλυση. Επίσης ο εργαστηριακός εξοπλισμός πρέπει να είναι κατάλληλα βαθμονομημένος.

### Προσωπικό Εργαστηρίου Ποιοτικού Ελέγχου

Τα εργαστήρια θα πρέπει να διαθέτουν επαρκή αριθμό ειδικευμένου προσωπικού για την έγκαιρη και ορθή διεξαγωγή των αναλυτικών δραστηριοτήτων.

Όλο το προσωπικό πρέπει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο ώστε να διασφαλίζεται ότι οποιοσδήποτε συμμετέχει σε μια διαδικασία δοκιμών κατανοεί πλήρως τις λειτουργίες που πρέπει να εκτελεί.

### Προδιαγραφές και αναλυτικές μέθοδοι

Οι προδιαγραφές (specifications) παρέχουν τα πρότυπα στα οποία τα υλικά, οι πρώτες ύλες και τα προϊόντα ελέγχονται και απελευθερώνονται. Παρέχονται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας πριν από τη μεταφορά του προϊόντος στην φαρμακευτική εταιρεία και θα πρέπει να αντικατοπτρίζουν τις καταχωρημένες πληροφορίες φακέλου. (registered specification).

Οι προδιαγραφές αυτές, σε συνδυασμό με τις σχετικές μεθόδους ανάλυσης, θα πρέπει να ακολουθούνται πιστά χωρίς αλλαγές.

Τα εξουσιοδοτημένα αντίγραφα των καταχωρημένων προδιαγραφών και των αναλυτικών μεθόδων πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα στο προσωπικό που διεξάγει την ανάλυση. Απαγορεύεται η διατήρηση μη εξουσιοδοτημένων αντιγράφων.

Πρέπει να εξασφαλίζεται η χρήση των τρεχόντων μονογραφιών φαρμακοποιίας και των γενικών κεφαλαίων. Κάθε φορά που εκδίδεται μια νέα έκδοση, όλες οι καταχωρημένες προδιαγραφές θα πρέπει να ενημερώνονται στην τρέχουσα έκδοση.

### Ημερολόγια Χρήσης και συντήρησης εξοπλισμού/ εισαγωγής δειγμάτων

Τα ημερολόγια εργαστηρίου πρέπει:

- Να ελέγχονται για τη χρήση τους.
- Έχουν ένα μοναδικό αριθμό αναφοράς.
- Να είναι δεμένα και προαριθμημένα.

Κάθε όργανο πρέπει να παρακολουθείται από ημερολόγιο όπου καταγράφονται οι δραστηριότητες χρήσης, συντήρησης και βαθμονόμησης. Στα ημερολόγια θα δοθεί ένας μοναδικός, αναγνωριστικός αριθμός. Κάθε καταχώρηση στο ημερολόγιο θα πρέπει να υπογράφεται και να φέρει ημερομηνία.

Τα ημερολόγια επίσης χρησιμοποιούνται για παραλαβή δειγμάτων, χρήσης στήλης χρωματογραφίας, εισαγωγή και κατανάλωση προτύπων αναφοράς.

### Αρχεία Αναλύσεων (records)

Η εγκεκριμένη αναλυτική μέθοδος πρέπει να ακολουθείται ακριβώς, βήμα προς βήμα, χωρίς τροποποιήσεις. Κάθε αρχείο ανάλυσης πρέπει να περιέχει τον αριθμό του προϊόντος ή του υλικού που έχει ελεγχθεί, τον αριθμό παρτίδας, τον αριθμό αναγνώρισης του οργάνου που εκτελεί την ανάλυση και όλες τις παραμέτρους δοκιμής που είναι αναγκαίες για την κατάλληλη περιγραφή της αναλυτικής διαδικασίας.

Για την καταγραφή όλων των αναλύσεων εγκεκριμένα εργαστηριακά φύλλα εργασίας και ημερολόγια ανάλυσης, τα οποία εκδίδονται και χρησιμοποιούνται ως ελεγχόμενα αρχεία. Όλα τα δεδομένα χρησιμοποιούνται για την αποσαφήνιση των τελικών αποτελεσμάτων θα πρέπει να καταγράφονται, με ακρίβεια, να διατηρούνται και να είναι ευανάγνωστα από τον αναλυτή χωρίς αλλαγές.

Όλα τα ανεπεξέργαστα δεδομένα (raw data) πρέπει να υπογράφονται και να χρονολογούνται από τους υπεύθυνους αναλυτές που διεξάγουν την ανάλυση και απαιτείται επίσης υπογραφή έγκρισης που να αποδεικνύει ότι ένα δεύτερο πρόσωπο έχει ελέγξει και επαληθεύσει την ακρίβεια των αποτελεσμάτων και των υπολογισμών.

Σε περίπτωση επανεξεργασίας δεδομένων (π.χ. εσφαλμένος συντελεστής υπολογισμού) τα αρχικά δεδομένα ή/ και εκτυπώσεις θα πρέπει να διατηρούνται στον αναλυτικό φάκελο και ο λόγος της τροποποίησης αυτής να αιτιολογείται πλήρως και να τεκμηριώνεται.

#### Αριθμητικά αποτελέσματα

Τα δεδομένα (αποτελέσματα) πρέπει να αναφέρονται με την ίδια μορφή με εκείνη των προδιαγραφών. Το υπολογιζόμενο αποτελέσματα ενός ελέγχου στρογγυλοποιείται στον αριθμό των σημαντικών στοιχείων που αναφέρονται στην προδιαγραφή. Η στρογγυλοποίηση πρέπει να γίνεται στην προκύπτουσα τιμή και όχι στις πρώτες η ενδιάμεσες τιμές που χρησιμοποιούνται για τους υπολογισμούς σύμφωνα με την εσωτερική διαδικασία «Σημαντικά ψηφία και έκφραση αποτελεσμάτων».

#### Αναφορές Πιστοποίησης (Certificate of analysis)

Με την οριστικοποίηση της αναλυτικής διαδικασίας εκδίδεται πιστοποιητικό ανάλυσης το οποίο πρέπει να υπογραφεί από το εξουσιοδοτημένο προσωπικό (Quality Control Manager για την απελευθέρωση υλών, υλικών συσκευασίας και Head of Quality Management/ Qualified Person για τα τελικά προϊόντα. Το πιστοποιητικό ανάλυσης πρέπει να αναφέρεται σαφώς στα δείγματα και τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται, καθώς και τις προκαθορισμένες προδιαγραφές.

#### Αρχειοθέτηση

Τα εργαστηριακά δεδομένα διατηρούνται σύμφωνα με τις νομοθετικές απαιτήσεις και τις απαιτήσεις της εταιρείας. Ο χρόνος διατήρησης των αρχειοθέντων ορίζεται σε 6 χρόνια για αρχεία που αφορούν τελικά προϊόντα και 11 χρόνια για τις πρώτες ύλες.

## Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup>

### ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η φαρμακευτική βιομηχανία αποτελεί ένα περίπλοκο όμιλο οργανισμών οι οποίοι συμμετέχουν στην κατασκευή, την ανάπτυξη, την έρευνα και τη λιανική πώληση και διανομή φαρμακευτικών προϊόντων. Οι υποκείμενες πολύπλοκες λειτουργίες και διαδικασίες των προαναφερθέντων πρακτικών, υλοποιούνται σε ένα παγκόσμιο δίκτυο λιανοπωλητών και κόμβων διανομής, εργοστασίων και κέντρων R&D, μέσω των οποίων αποκτώνται οι πρώτες ύλες, συντίθενται σε φάρμακα και διατίθενται στους πελάτες, μέσα σε ένα πλαίσιο παρόμοιο με αυτό της σύγχρονης, ολοκληρωμένης εφοδιαστικής αλυσίδας (SC), όπως περιγράφεται από τους Surana et al. (2005). Οι φαρμακευτικές εταιρείες δραστηριοποιούνται σε έναν αυστηρά ρυθμιζόμενο τομέα, κάνοντας προσπάθεια να διατηρήσουν βιώσιμους αγωγούς και να ελαχιστοποιήσουν τον χρόνο διάθεσης νέων προϊόντων στην αγορά. Όπως αναφέρουν οι Schuhmacher, Gassmann, and Hinder (2016), η αύξηση στην τεχνική πολυπλοκότητα της έρευνας νέων στόχων για τα φάρμακα (Scannell et al. 2012), συνδυαστικά με τη χαμηλή συνολική πιθανότητα, η κανονιστική και τεχνική επιτυχία των χημικών οντοτήτων που υποβλήθηκαν πρόσφατα (Paul et al. 2010), οδήγησε σε παρακμή για δεκαετίες την παραγωγικότητα R&D.

Η συγκεκριμένη συγκυρία ώθησε τις εταιρείες στην επιδίωξη νέων προτύπων λειτουργικής αριστείας, με τη φαρμακευτική αλυσίδα εφοδιασμού η οποία εξελίσσεται σε ένα αυξανόμενο ερευνητικό θέμα. Όπως σημειώθηκε από τον Shah (2004), η βελτιστοποίηση και μοντελοποίηση των πρακτόρων SC, είναι αναδυόμενες τάσεις στον κλάδο, που προωθούνται από εφαρμοσμένες μεθοδολογίες Επιχειρησιακής Έρευνας. Σύμφωνα με την έρευνά του, οι εταιρείες νιώθουν υποκινούμενες να αντιστρέψουν την ιστορική τάση της εστίασης και στα δύο άκρα του φάσματος και στην ανακάλυψη φαρμάκων αλλά και στις πωλήσεις και μάρκετινγκ αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, οι φαρμακευτικοί οργανισμοί επιθυμούν να εξασφαλίσουν το μέλλον αλλά και το παρόν της ανταγωνιστικότητας και να τηρούν τη μετατόπιση παραδείγματος η οποία ωθήθηκε από την επέκταση της τέταρτης βιομηχανικής επανάστασης στη φαρμακευτική σφαίρα, κάτω από το έμβλημα του Pharma 4.0.

Το αρχέτυπο αυτό του Industry 4.0, δίνει την υπόσχεση να εισαγάγει ένα παραγωγικό άλμα στους βασικούς τομείς εστίασης του κλάδου, όπως είναι η ανάπτυξη, η ανακάλυψη, το μάρκετινγκ και η κατασκευή φαρμάκων, τα οποία πυροδοτήθηκαν από τη διάδοση υψηλότερων επιπέδων κατανεμημένης νοημοσύνης και ενσωματωμένων τεχνολογιών, που υποστηρίζονται και συνδέονται από το διαδίκτυο των πραγμάτων. Ο εντοπισμός των σημείων συμφόρησης κατά μήκος της αλυσίδας εφοδιασμού αναδεικνύεται φυσικά ως ένα από τα πρώτα βήματα στην προσπάθεια βελτιστοποίησης. Μέχρι στιγμής, οι οργανισμοί είχαν εστιάσει στις δραστηριότητες της κατασκευής και της εφοδιαστικής αλυσίδας, με τη συνδεδεμένη σχέση μεταξύ των δραστηριοτήτων ποιοτικού ελέγχου (QC) και της παραγωγής φαρμάκων και που συχνά παραλείπονται. Αυτή η ανισότητα μεταφράζεται σε μεγάλες δυνατότητες βελτίωσης στο μέτωπο του ποιοτικού ελέγχου που μένουν αναξιοποίητες, και που μπορεί να πραγματοποιηθούν στο πλαίσιο της Pharma 4.0.

Η επιτυχής ανάπτυξη συνεπών και συνεχών εργαλείων παρακολούθησης ποιότητας σε όλα τα στάδια της παρασκευής και ανάπτυξης φαρμάκων, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στον προγραμματισμό της αναλυτικής εργασίας, επιτρέπει στις εταιρείες να αξιοποιήσουν και να διερευνήσουν τις συνέργειες που μπορεί να έχει ένα βαθύτερο επίπεδο ενοποίησης QC στον επιχειρηματικό τομέα ως σύνολο. Το όραμα αυτό υποστηρίζεται από πρόσφατες μελέτες, όπως αυτή που δημοσιεύτηκε από τους Flynn\* και Flynn (2005), στις οποίες οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι οι οργανισμοί με ισχυρότερες πρακτικές διαχείρισης ποιότητας, μπορούν να επιτύχουν καλύτερα επίπεδα υπηρεσιών στην αλυσίδα εφοδιασμού. Σε αυτό το πνεύμα, εφαρμόστηκε ένα σύστημα υποστήριξης αποφάσεων το οποίο βασίζεται σε δεδομένα με τη μορφή μοντέλου προσομοίωσης διακριτών συμβάντων ενός Εργαστηρίου Ποιοτικού Ελέγχου (QCL), που αναπτύχθηκε έχοντας στόχο να βοηθήσει τους διευθυντές εργαστηρίων στα καθήκοντα των πόρων προγραμματισμού. Λαμβάνοντας υπόψη ως μελέτη περίπτωσης μια νέα υπερσύγχρονη εγκατάσταση, διεξήχθη μια μελέτη προσομοίωσης στην εκτίμηση βασικών μετρήσεων απόδοσης εργαστηρίου.

Τα Εναλλακτικά Μοντέλα Διακυβέρνησης (GMs), αποτελούν τις κατευθυντήριες γραμμές σύμφωνα με τις οποίες λειτουργεί το εργαστήριο, καλύπτοντας θέματα όπως είναι τα επίπεδα προτεραιότητας αναλυτικών δειγμάτων, τα χρονοδιαγράμματα εργασίας του προσωπικού αναλυτών, και η κατανομή ορισμένου εξοπλισμού για συγκεκριμένες εργασίες οι οποίες συγκρίθηκαν, έχοντας ως αποτέλεσμα την πρόταση μιας νέας κατανομής ελεύθερων πόρων για όλους, μια πολιτική που επιτυγχάνει υψηλότερη αποτελεσματικότητα χωρίς την ανάγκη προμήθειας πρόσθετων πόρων.

### **Ποιοτικός έλεγχος στη φαρμακοβιομηχανία**

Ο ποιοτικός έλεγχος είναι μέγιστης σημασίας στην αυστηρά ρυθμιζόμενη φαρμακευτική βιομηχανία, με τις εταιρείες να συμμορφώνονται με αυστηρές οδηγίες που επιβάλλονται από ρυθμιστικούς φορείς όπως είναι ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA). Για τη διασφάλιση επίτευξης με αξιόπιστο τρόπο των στόχων ποιότητας, οι καλές πρακτικές παραγωγής του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (GMP, WHO2007) επιβάλλονται σε όλες τις διαδικασίες παρακολούθησης και την ποιότητα παραγωγής του φαρμάκου.

Επιπρόσθετα, οι εταιρείες έχουν τηρήσει τις αρχές της φαρμακευτικής ποιότητας από το σχεδιασμό (QbD), μια συστημική προσέγγιση στη φαρμακευτική ανάπτυξη που στοχεύει στην ανάπτυξη και σχεδιασμό σκευασμάτων και στην ενσωμάτωση διαδικασιών παραγωγής, προκαθορισμένων προδιαγραφών ποιότητας προϊόντων (Lawrence 2008). Ωστόσο, η διαβόητη σημασία του ποιοτικού ελέγχου δεν επιτυγχάνει να υλοποιηθεί σε επιχειρησιακό επίπεδο. Υπάρχει σαν παρουσία σε όλο τον κλάδο, η τάση να θεωρείται ως απλή υπηρεσία υποστήριξης, μια πρακτική που αποδεικνύεται από την πλειονότητα των διατιθέμενων πόρων που προσανατολίζονται στη βελτιστοποίηση των διαδικασιών κατασκευής και χειρισμού υλικών. Στα εργαστήρια δίνεται συγκριτικά μικρότερη σημασία, όπως παρατηρήθηκε εμπειρικά από τους συγγραφείς, σε συνεργασία με εταίρους του κλάδου. Αυτή η προσέγγιση είναι εγγενώς εσφαλμένη, δεδομένου ότι το QC ελέγχει

αποτελεσματικά κάθε στάδιο του κύκλου ζωής του προϊόντος. Ιδιαίτερα, δεδομένου του γεγονότος ότι οι περισσότερες εργασίες που σχετίζονται με το QC εκτελούνται από αναλυτές και χημικούς σε εργαστήρια ποιοτικού ελέγχου, αυτές οι βασικές οντότητες μπορούν να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στο συνολικό επίπεδο υπηρεσιών της αλυσίδας εφοδιασμού.

### **Διαχείριση εργαστηρίου ποιοτικού ελέγχου**

Οι προκλήσεις της συγκέντρωσης μιας ομάδας που αποτελείται από τον κατάλληλο αριθμό αναλυτών, με διασφάλιση ότι ο διαθέσιμος εξοπλισμός είναι επαρκής για την έγκαιρη επεξεργασία των εισερχόμενων δειγμάτων και με επαρκή πίνακα ικανοτήτων ενώ τηρούνται τα πρότυπα GMP του κλάδου, αντιμετωπίζεται από τους διευθυντές των εργαστηρίων. Η εσωτερική ζήτηση για εργασίες QC εξαρτάται από άλλους επιχειρησιακούς τομείς, οι οποίοι κυμαίνονται ποσοτικά και ποιοτικά με την πάροδο του χρόνου. Ένας από τους κύριους αποτρεπτικούς παράγοντες για την απρόσκοπτη ενσωμάτωση της παρασκευής φαρμάκων και του επακόλουθου QC που σχετίζεται τα καθήκοντα αποτελεί η έντονη αντίθεση μεταξύ της πολυπλοκότητας των συγκριτικά βασικών εργαλείων και των αναλυτικών διαδικασιών, ο οποίος επί του παρόντος χρησιμοποιείται για τη διεξαγωγή προγραμματισμού και σχεδιασμού πόρων σε QCL. Αυτά τα εργαλεία βασίζονται κυρίως στην εμπειρία των ανώτερων διευθυντών εργαστηρίου ενώ περιλαμβάνουν σχεδιασμό πίνακα και χρήση φύλλων εργασίας MS Excel και περιοδικές συναντήσεις προγραμματισμού, λύσεις ακατάλληλες για να χειριστούν μια τόσο περίπλοκη εργασία.

Το ζήτημα αυτό μεγεθύνεται στο Contract Development and Manufacturing Organization (CDMO), όπως ο οργανισμός που εξετάζεται σε αυτή τη μελέτη, όπου η πολυπλοκότητα επιδεινώνεται από την πληθώρα παράλληλων έργων. Ο προγραμματισμός της ανάλυσης QC παραμένει επομένως μια χρονοβόρα, χειροκίνητη εργασία με άφθονο περιθώριο βελτίωσης. Υπάρχει η δυνατότητα να επωφεληθεί από μια αποκλειστική λύση για τον προγραμματισμό και τον αποτελεσματικό σχεδιασμό των πόρων QCL, παρέχοντας την απαιτούμενη ευελιξία για την αντίδραση στις αλλαγές του χρονοδιαγράμματος, ελαχιστοποιώντας τον χρόνο που αφιερώνουν οι επόπτες και τη βελτιστοποίηση της συνολικής απόδοσης του εργαστηρίου.

Ο προγραμματισμός και ο σχεδιασμός των συστημάτων κατασκευής έχει τραβήξει από καιρό την προσοχή των επαγγελματιών της Επιχειρησιακής Έρευνας, καθώς η ανάγκη να βελτιστοποιηθεί η κατανομή των πόρων αυξανόταν, με τον ίδιο ρυθμό που αυξανόταν και η πολυπλοκότητα των βιομηχανικών οργανώσεων και διαδικασιών. Έχουν δημοσιευθεί πολλά ερευνητικά άρθρα σχετικά με το θέμα του προγραμματισμού στη βιομηχανία διεργασιών, ένα υπερσύνολο του χημικού και φαρμακευτικού πεδίου. Οι Shobrys and White (2002) στην έρευνα τους, συνέταξαν μια ανασκόπηση του τυπικού προγραμματισμού και μεθοδολογίες προγραμματισμού που χρησιμοποιήθηκαν στη βιομηχανία διεργασιών και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο Γραμμικός Προγραμματισμός (LP) και οι επεκτάσεις του (Μικτός προγραμματισμός αέριων αριθμών, το LP σε συνδυασμό με τη γνώση των ειδικών) εξακολουθούν να είναι η προτιμώμενη λύση, η οποία εφαρμόζεται συνήθως σε



υπολογιστικά φύλλα που χρειάζονται μη αυτόματη ενημέρωση και δεν ενσωματώνονται με υπηρεσίες πληροφοριών.

Σύμφωνα με τους συγγραφείς, αυτοματοποιημένα εργαλεία προγραμματισμού ικανά να ενσωματώνουν αλλαγές στα επίπεδα αποθέματος και στην κατάσταση της διεργασίας, διεξάγοντας έτσι δυναμικά τους επαναπρογραμματισμούς οι οποίοι θεωρούνται ως η καλύτερη πρακτική, αλλά εξακολουθούν να απέχουν πολύ από τις σημερινές εφαρμογές. Χρόνια αργότερα, οι Harjunkoski et al. (2014) διατύπωσαν σε έρευνά τους μια διεξοδική επισκόπηση των υφιστάμενων μεθοδολογιών προγραμματισμού στις βιομηχανίες επεξεργασίας, παρέχοντας με αυτό τον τρόπο μια επισκόπηση βασικών αδυναμιών και πλεονεκτημάτων των μοντέλων που εφαρμόζονται σε βιομηχανικά προβλήματα. Οι συγγραφείς εμφανίζουν γενικές οδηγίες για την εφαρμογή και μοντελοποίηση γνωστών ευρετικών αλγορίθμων και σε βιομηχανικά προβλήματα, ενώ υπαινίσσονται το σαφές δυναμικό για να βελτιωθεί η μεταφορά των ακαδημαϊκών αποτελεσμάτων στον κλάδο.

Κάποιες άλλες σχετικές δημοσιεύσεις με το θέμα, περιλαμβάνουν την εργασία των Koh\* et al. (2004), οι οποίοι πρότειναν μια σειρά από σχεδιασμούς και μεθόδους ευρετικών γενετικών αλγορίθμων, για να ελαχιστοποιήσουν το συνολικό σταθμισμένο χρόνο ολοκλήρωσης στον προγραμματισμό μηχανών παράλληλης επεξεργασίας παρτίδων με ασυμβίβαστες οικογένειες εργασίας και αυθαίρετα μεγέθη εργασιών, το *makepan* και τον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης. Οι Balasubramanian et al. (2004) πρότειναν δύο διαφορετικές εκδοχές ενός γενετικού αλγορίθμου για να ελαχιστοποιηθεί το NP-hard πρόβλημα ελαχιστοποίησης της συνολικής σταθμισμένης καθυστέρησης σε μηχανές παράλληλης παρτίδας με μη συμβατές οικογένειες εργασίας. Η σύγκριση της απόδοσης των δύο ευρετικών αλγορίθμων, έδωσε στους συγγραφείς τη δυνατότητα να μπορέσουν να ξεπεράσουν τους παραδοσιακούς κανόνες αποστολής, δείχνοντας πάντα σεβασμό στον υπολογιστικό χρόνο και στην ποιότητα της λύσης. Οι Chung, Tai και Pearn (2009) επινόησαν έναν μικτό ακέραιο γραμμικό μοντέλο προγραμματισμού (MILP) για να βελτιστοποιηθεί ο προγραμματισμός μηχανών επεξεργασίας παράλληλης παρτίδας με περιορισμούς άνισων χρόνων ετοιμότητας, μη πανομοιότυπων χρόνων επεξεργασίας και μεγεθών εργασιών που εξαρτώνται από παρτίδες.

Επιπρόσθετα, παρουσιάζονται από τους συγγραφείς τρεις αποτελεσματικοί ευρετικοί αλγόριθμοι για την επίλυση του μεγάλης κλίμακας προβλήματος προγραμματισμού μηχανών παράλληλης επεξεργασίας παρτίδων. Αν και θεωρούνται κατάλληλες για την ενορχήστρωση συστημάτων παραγωγής, αυτές οι μεθοδολογίες σπάνια εφαρμόζονται στον προγραμματισμό εργασιών ποιοτικού ελέγχου σε QCL, όπως αποδεικνύεται από τον σπάνιο αριθμό δημοσιευμένων ερευνητικών εργασιών που καλύπτουν αυτό το θέμα. Οι πρώτες δημοσιεύσεις για τη την προσομοίωση και τη μοντελοποίηση εργαστηρίων ποιοτικού ελέγχου, χρονολογούνται από τη δεκαετία του 1980. Οι Janse και Kateman (1984) καθιέρωσαν για πρώτη φορά τη χρήση της προσομοίωσης που βασίζεται στη θεωρία ουρών ως μια βιώσιμη προσέγγιση για τα μοντέλα QCLs. Αργότερα οι, Klaessens et al. (1988) παρουσίασαν ένα σύστημα υποστήριξης αποφάσεων που συνδύαζε ιστορικά δεδομένα με ένα πλαίσιο που βασιζόταν σε κανόνες που συλλεγόταν από ειδικές γνώσεις για τη σύγκριση, τη δοκιμή και την εξαγωγή των οργανωτικών δομών του εργαστηρίου.

Με περιορισμό του πεδίου εφαρμογής στη φαρμακευτική βιομηχανία, οι Ruiz-Torres, Ablanedo-Rosas και Otero (2012) ανέπτυξαν μια πρωτότυπη λύση λογισμικού η οποία βασιζόταν στο Microsoft Excel για να βοηθήσει τους σχεδιαστές εργαστηρίων στο σχεδιασμό χρονοδιαγραμμάτων εργασιών, έχοντας στόχο την ελαχιστοποίηση του αριθμού θέσεων εργασίας και του χρόνου ροής που δεν πληρούν καθορισμένη προθεσμία. Χρησιμοποιήθηκε μια προσέγγιση με βάση τον προγραμματισμό λίστας για να κατανεμηθούν θέσεων εργασίας και να δημιουργηθούν χρονοδιαγράμματα εργασιών σε τεχνικούς, συγκρίνοντας την απόδοση πέντε τυπικών κανόνων. Αν και η πολυπλοκότητα της εργασίας προγραμματισμού σε φαρμακευτικές QCLs αναγνωρίζεται από τους συγγραφείς, η περιπτώσιολογική μελέτη που παρουσιάζεται δεν έχει την πολυπλοκότητα που βρίσκεται στα μεγάλης κλίμακας σύγχρονα εργαστήρια που λειτουργούν σε CDMO, καθώς η προτεινόμενη λύση περιορίζεται σε ένα μικρό αριθμό αναλυτών, δεν καλύπτει περιορισμούς εξοπλισμού, τύπους προϊόντων και παράλληλες θέσεις εργασίας.

Η πιο ολοκληρωμένη εργασία σε αυτόν τον τομέα έγινε από τους Costigliola et al. (2017). Οι συγγραφείς ανέπτυξαν ένα μοντέλο προσομοίωσης ενός φαρμακευτικού QCL το οποίο προτείνει ένα γενικό πλαίσιο για οργάνωση και επεξεργασία πληροφοριών και καλύπτει ολόκληρη την αναλυτική ροή εργασίας, συγχωνεύοντας δεδομένα που βρίσκονται διάσπαρτα σε διάφορες βάσεις δεδομένων σε ένα ενοποιημένο αποθετήριο το οποίο επιτρέπει την ευκολότερη πρόσβαση σε σχετικές πληροφορίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βάση για λύσεις προγραμματισμού. Αυτή η εργασία αποκατέστησε ξανά την προσομοίωση διακριτών συμβάντων ως το προτιμώμενο εργαλείο για να μοντελοποιηθούν τα QCL και άνοιξε το δρόμο για μελλοντικές λειτουργικές μελέτες όπως αυτή που διεξήχθη από τους Lopes et al. (2018).

Κατά συνέπεια, αυτό που περιεγράφηκε προηγουμένως είναι ένα παράδειγμα δημιουργίας εσωτερικής διαδικασίας στο χημικό εργαστήριο ποιοτικού ελέγχου, στο οποίο εργάζομαι και αφορά τις καλές εργαστηριακές πρακτικές που πρέπει να ακολουθεί ένας χημικός αναλυτής για την επίτευξη ενός ποιοτικού προϊόντος ακολουθώντας όλες τις απαραίτητες διαδικασίες που συντελούν στο καλύτερο και ασφαλέστερο αποτέλεσμα.

## Βιβλιογραφία κεφαλαίου

- Surana, Amit, Soundar Kumara\*, Mark Greaves, and Usha Nandini Raghavan. 2005. "Supply-Chain Networks: A Complex Adaptive Systems Perspective." *International Journal of Production Research* 43 (20): 4235–4265.
- Schuhmacher, Alexander, Oliver Gassmann, and Markus Hinder. 2016. "Changing R&D Models in Research-based Pharmaceutical Companies." *Journal of Translational Medicine* 14 (1): 105.
- Scannell, Jack W., Alex Blanckley, Helen Boldon, and Brian Warrington. 2012. "Diagnosing the Decline in Pharmaceutical R&D Efficiency." *Nature Reviews Drug Discovery* 11 (3): 191.
- Shah, Nilay. 2004. "Pharmaceutical Supply Chains: Key Issues and Strategies for Optimisation." *Computers & Chemical Engineering* 28 (6): 929–941.
- Flynn\*, B. B., and E. J. Flynn. 2005. "Synergies Between Supply Chain Management and Quality Management: Emerging Implications." *International Journal of Production Research* 43 (16): 3421–3436.
- WHO. 2007. *Quality Assurance of Pharmaceuticals: A Compendium of Guidelines and Related Materials. Good Manufacturing Practices and Inspection. Vol. 2.* Geneva: World Health Organization
- Lawrence, X. Yu. 2008. "Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control." *Pharmaceutical Research* 25 (4): 781–791.
- Shobrys, Donald E., and Douglas C. White. 2002. "Planning, Scheduling and Control Systems: Why Cannot They Work Together." *Computers & Chemical Engineering* 26 (2): 149–160.
- Harjunkoski, Iiro, Christos T. Maravelias, Peter Bongers, Pedro M. Castro, Sebastian Engell, Ignacio E. Grossmann, John Hooker, Carlos Méndez, Guido Sand, and John Wassick. 2014. "Scope for Industrial Applications of Production Scheduling Models and Solution Methods." *Computers & Chemical Engineering* 62: 161–193.
- Koh\*, Shie-Gheun, Pyung-Hoi Koo, Jae-Won Ha, and Woon-Seek Lee. 2004. "Scheduling Parallel Batch Processing Machines with Arbitrary Job Sizes and Incompatible Job Families." *International Journal of Production Research* 42 (19): 4091–4107.
- Balasubramanian, Hari, Lars Mönch, John Fowler, and Michele Pfund. 2004. "Genetic Algorithm Based Scheduling of Parallel Batch Machines with Incompatible Job Families to Minimize Total Weighted Tardiness." *International Journal of Production Research* 42 (8): 1621–1638.
- Chung, S. H., Y. T. Tai, and W. L. Pearn. 2009. "Minimising Makespan on Parallel Batch Processing Machines with Non-identical Ready Time and Arbitrary Job Sizes." *International Journal of Production Research* 47 (18): 5109–5128.
- Janse, T. A. H. M., and G. Kateman. 1984. "Enhancement of Performance of Analytical Laboratories by a Digital Simulation Approach." *Analytica Chimica Acta* 159: 181–198.
- Klaessens, Jo, Theo Saris, Bernard Vandeginste, and Gerrit Kateman. 1988. "Expert System for Knowledge-based Modelling of Analytical Laboratories as a Tool for Laboratory Management." *Journal of Chemometrics* 2 (1): 49–65.

Ruiz-Torres, Alex J., José H. Ablanedo-Rosas, and L. Daniel Otero. 2012. "Scheduling with Multiple Tasks Per Job – The Case of Quality Control Laboratories in the Pharmaceutical Industry." *International Journal of Production Research* 50 (3): 691–705.

Costigliola, Andrea, Filipe A. P. Ataide, Susana M. Vieira, and João M. C. Sousa. 2017. "Simulation Model of a Quality Control Laboratory in Pharmaceutical Industry." *IFAC-PapersOnLine* 50: 9014–9019.

Lopes, Miguel R., Andrea Costigliola, Rui M. Pinto, Susana M. Vieira, and Joao M. C. Sousa. 2018. "Novel Governance Model for Planning in Pharmaceutical Quality Control Laboratories." *IFAC-PapersOnLine* 51 (11): 484–489

## Κεφάλαιο 6<sup>ο</sup>

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Υπάρχει σαφής νομική υποχρέωση και ανάγκη για τους οργανισμούς που εμπλέκονται στην εμπορία και παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων για την εφαρμογή των απαιτήσεων Codex Alimentarius και Καλών Παρασκευαστικών Πρακτικών (GMP), και στο επιχειρησιακό τους σύστημα, ώστε να αποκτήσουν ένα πλήρες σύστημα. Προτείνεται ως βάση ενός συστήματος ποιότητας, μια διαδικασία εφαρμογής του QMS. Από εκεί προέρχεται και η ανάγκη να συγκριθούν οι απαιτήσεις του συστήματος διαχείρισης προκειμένου να οριστούν με σαφήνεια συγκεκριμένα και κοινή τεκμηρίωση, αλλά και να δημιουργηθεί ένα ολοκληρωμένο σύστημα διαχείρισης το οποίο θα ανταποκρίνεται καλύτερα στις απαιτήσεις όλων των χρηστών, είτε εργαζομένων είτε ενδιαφερομένων. Η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα εξασφαλίζεται με την ενοποίηση μεμονωμένων συστημάτων διαχείρισης, καθώς και εξοικονόμηση χρόνου και πόροι, μεγαλύτερη συμμετοχή της ανώτατης διοίκησης και οι καλύτερες δυνατότητες διαχείρισης του συστήματος.

Τις πιο μεγάλες ευκαιρίες ένταξης αποτελούν οι δραστηριότητες οι οποίες σχετίζονται με διορθωτικές ενέργειες και προληπτικά μέτρα, εσωτερικούς ελέγχους, παράπονα, μη συμμόρφωση, παρακολούθηση και έλεγχος προϊόντων, τη διαχείριση εγγράφων, έλεγχος και παρακολούθηση, τον έλεγχο αρχείων, τη διαχείριση και έλεγχο πόρων μέτρησης, την ανθρώπινη διαχείριση, και τη μέτρηση και παρακολούθηση του εξοπλισμού. Η ενσωμάτωση του συστήματος διαχείρισης ποιότητας σε μια φαρμακευτική εταιρία έχει ως αποτέλεσμα μια πιο αποτελεσματική λειτουργία του οργανισμού σε όλα τα επίπεδα, ολοκληρωμένη παρακολούθηση, μετρήσιμο σαφή και ρεαλιστικό καθορισμό στόχων, πιο αποτελεσματική παρακολούθηση της απόδοσης, καθώς και τη διαχείρισή τους, το οποίο είναι τελικά και το πιο σημαντικό στη φαρμακοβιομηχανία. Αποτελεί ένα πιο αποδοτικό και αποτελεσματικό τρόπο διαχείρισης, εντοπισμού, αξιολόγησης και ανάλυσης των κινδύνων.

Όλα αυτά, παίζουν σημαντικό ρόλο στη μελλοντική ανάπτυξη τόσο της οικονομίας και των επιχειρήσεων όσο και της τεχνολογίας. Ωστόσο, η φαρμακοβιομηχανία είναι ανθεκτική στην ψηφιακή υλοποίηση οδηγώντας έτσι σε πολύ αργή πρόοδο στον τομέα της ψηφιοποίησης στον φαρμακευτικό τομέα. Η ψηφιοποίηση στη φαρμακοβιομηχανία έχει τη δυνατότητα να φέρει πολλά πλεονεκτήματα όπως μειωμένους περιορισμούς χωρητικότητας, βελτιωμένη ποιότητα και μειωμένο κόστος παραγωγής. Πλέον οι φαρμακευτικές επιχειρήσεις δεν ήταν πρόθυμες να εφαρμόσουν τις ψηφιακές τεχνικές κατασκευής καθώς ανησυχούσαν ότι οι άνθρωποι, τα δεδομένα και τα συστήματά τους, δεν ήταν έτοιμα. Ωστόσο, πολλές εταιρείες συνειδητοποίησαν ότι η αναμονή δεν είναι επιλογή και έτσι άρχισαν να πειραματίζονται με την ψηφιοποίηση. Ενώ η χρήση μιας ψηφιακής πλατφόρμας έχει την ικανότητα να βελτιώσει τις διαδικασίες με διάφορους τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της ικανότητας παρακολούθησης διαφόρων πτυχών των παραγωγών της συλλογής δεδομένων, της κοινής χρήσης σε πραγματικό χρόνο και στα αποτελέσματα

των δοκιμών. Οι φαρμακευτικές εταιρείες και οι CDMOs έχουν πολλά κοινά όσον αφορά την ψηφιοποίηση.

Ωστόσο, κάποια από τα προβλήματα ενός CDMO περιλαμβάνουν την ψηφιοποίηση των λειτουργιών, καθώς και την υψηλή πολυπλοκότητα λόγω ενός ευρέος φάσματος λειτουργιών διατηρώντας παράλληλα την ευελιξία. Σαφώς και θα υπάρξουν προκλήσεις στη διαχείριση νέων πρωτοβουλιών οι οποίες προκύπτουν από τις προκλήσεις της διατήρησης του προσωπικού σχετικά με νέες προτάσεις καθώς και την ψηφιοποίηση. Είναι βασικό να υπάρξει εκπαίδευση για τους ανθρώπους, να τους ενθαρρύνει και να τους ενημερώσει για νέες πρωτοβουλίες ώστε να αποδώσουν το μέγιστο. Η ικανότητα ενός CDMO στο να αντιμετωπίσει αυτές τις δυσκολίες εξαρτάται από την εμπειρία του. Όταν υπάρχει σωστή προετοιμασία, η ψηφιοποίηση βελτιώνει τις διαδικασίες και την ποιότητα των προϊόντων ενός CDMO. Η ψηφιοποίηση στη φαρμακοβιομηχανία, με σωστή εφαρμογή της, μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα της διαδικασίας και των προϊόντων. Για το CDMO, αυτό σημαίνει ότι θα πλοηγηθεί στην πολυπλοκότητα εξασφαλίζοντας την ομαλή μετάβαση για όλους τους εργαζόμενους, χωρίς να θυσιαστεί η ευελιξία για τους πελάτες, και να ενισχυθεί ολόκληρη η αλυσίδα αξίας. Τα σύγχρονα CDMO έχουν την ικανότητα να διεγείρουν στενές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε διαφορετικούς επαγγελματίες ενσωματώνοντας όλες τις υπηρεσίες σε μια τοποθεσία, έχοντας ως αποτέλεσμα μια πιο ευέλικτη προσέγγιση στη φαρμακευτική ανάπτυξη.

Η χρήση του κύκλου PDCA στο να ρυθμιστεί η διαδικασία εσωτερικών ελέγχων ορίζοντας τη χρήση όλων των εργαλείων ελέγχου διεργασιών. Η περιγραφή κάθε σταδίου των εσωτερικών ελέγχων στις φάσεις του κύκλου PDCA, επιτρέπει όχι μόνο τη βελτίωση της εκπαίδευσης των εκτελεστών και την ελαχιστοποίηση άλλων κινδύνων εμφάνισης εντοπισμένων ασυνεπειών στο στάδιο της ρύθμισης της διαδικασίας αλλά και τον καθορισμό των αλγορίθμων της αντίστοιχης εργασίας. Επιπρόσθετα, όσο διαρκεί η αξιολόγηση της διαδικασίας, είναι δυνατό να επιλεγούν τα πληρέστερα κριτήρια επαλήθευσης μέσω της χρήσης της σκέψης προσανατολισμένης στον κίνδυνο. Η προτεινόμενη προσέγγισή για την εφαρμογή διαδικασιών προσανατολισμένων στους εσωτερικούς ελέγχους, έχει κάποια πλεονεκτήματα, καθώς παρέχει σημαντική αύξηση στην αξία των ελέγχων από την άποψη της αξιολόγησης και του εντοπισμού της ικανότητας του QMS, το οποίο εφαρμόζεται στην επιχείρηση ώστε να επιτύχει μια τέτοια προσέγγιση σε επαρκές επίπεδο και να επιλύει τα καθήκοντά της, βελτιώνοντας σημαντικά την αποτελεσματικότητα του QMS στη φαρμακευτική βιομηχανία και σε άλλους τομείς εργασίας.

Αυτή η βελτιστοποίηση αποτελείται από ανακατανομή τόσο του προσωπικού όσο και του εξοπλισμού ικανοποιώντας καλύτερα τα δείγματα υψηλής προτεραιότητας. Σε αυτή την εργασία, μελετάται σε βάθος το σύστημα αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας του συστήματος διαχείρισης ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων, και προτείνεται ένα σύστημα συστηματικής αξιολόγησης δεικτών και μια μέθοδος αξιολόγησης για την παροχή αποτελεσματικής υποστήριξης για την βελτίωση του συστήματος διαχείρισης της ποιότητας των φαρμάκων. Λόγω του περιορισμού της ερευνητικής ικανότητας και του ερευνητικού οράματος, εξακολουθούν να υπάρχουν κάποιες ελλείψεις σε ορισμένα θέματα, τα οποία πρέπει να βελτιωθούν στο μέλλον.

Αυτά περιλαμβάνουν:

- Καθιέρωση ενός συστήματος δεικτών αξιολόγησης για την αποτελεσματικότητα του συστήματος διαχείρισης της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων το οποίο αποτελείται από περισσότερους αντικειμενικούς δείκτες (Russel CL, 2010). Μπορεί, επομένως, να γίνει προσπάθεια κατασκευής ενός συστήματος δεικτών αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας του συστήματος διαχείρισης ποιότητας σε φαρμακευτικές εταιρείες που αποτελείται από πιο αντικειμενικούς δείκτες στο μέλλον (Bekčić S et al, 2010).
- Ανάλυση σε βάθος του μηχανισμού της αποτελεσματικότητας και των παραγόντων που επηρεάζουν το σύστημα διαχείρισης ποιότητας φαρμακευτικών εταιρειών. Η ανάλυση του μηχανισμού επιρροής και των παραγόντων αποτελεσματικότητας του συστήματος διαχείρισης ποιότητας των φαρμακευτικών εταιρειών, έχει μεγάλη σημασία για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας του συστήματος διαχείρισης ποιότητας των φαρμακευτικών εταιρειών. Είναι, επομένως, απαραίτητο να αναλυθούν σε βάθος οι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν και ο μηχανισμός της αποτελεσματικότητας της διαχείρισης ποιότητας στο σύστημα φαρμακευτικών εταιρειών.

Η επικύρωση είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος στις φαρμακευτικές βιομηχανίες για την επίτευξη σταθερά υψηλότερης ποιότητας στο τελικό προϊόν σύμφωνα με τις αρχές cGMP. Το προϊόν θα πρέπει να κατασκευάζεται σε όλα τα επικυρωμένα συστήματα, εγκαταστάσεις, μεθόδους και η διαδικασία κατασκευής θα πρέπει να είναι αποτελεσματική για να συνεχίσει να παράγει ασφαλή προϊόντα με συνέπεια. Το κατάλληλο Γενικό Σχέδιο επικύρωσης θα πρέπει να καταρτίζεται πριν από το 1ο τρίμηνο κάθε έτους για την έγκαιρη εκτέλεση των δραστηριοτήτων καθ' όλη τη διάρκεια του έτους.

Από την ανασκόπηση των κατευθυντήριων γραμμών και των πρακτικών που εφαρμόζονται ευρέως στη φαρμακοβιομηχανία τα οποία επισημάνθηκαν προηγουμένως, παρατηρήθηκε η ύπαρξη άφθονου αριθμού άρθρων και μελετών, τα οποία εξηγούν τις γενικές πρακτικές και οδηγίες, αλλά η βιβλιογραφία παραμένει ελλιπής σχετικά με τις εφαρμογές τους. Κάποιες μελέτες προέρχονται από φαρμακευτικά εργοστάσια τα οποία εφαρμόζουν τις κατευθυντήριες αυτές γραμμές, καθώς και τη σημασία των κατευθυντήριων αυτών γραμμών αλλά και των πρακτικών τους. Η βιβλιογραφία συνιστάται να επενδύσει σε μεγαλύτερο βαθμό στη σημασία των κατευθυντήριων γραμμών και πρακτικών και στο πεδίο εφαρμογής. Υπάρχουν επίσης κάποιες νέες πρακτικές οι οποίες πρόσφατα εφαρμόστηκαν στη φαρμακοβιομηχανία αν και εφαρμόζονται ευρέως σε μη φαρμακευτικές βιομηχανίες, όπως είναι η διαχείριση ολικής ποιότητας, η λιτή μεταποίηση και το Six Sigma. Και η βιβλιογραφία και η φαρμακευτική βιομηχανία, οφείλουν να επικεντρωθούν στο να υιοθετήσουν τέτοιες πρακτικές αξιοποιώντας προηγούμενες έρευνες σε εφαρμογές στη βιομηχανία φαρμάκων.

Για να αποδειχθεί η σκοπιμότητα τέτοιων πρακτικών, απαιτούνται νέες περιπτωσιολογικές μελέτες. Εξαιτίας της ενσωμάτωσης εκδόχων και στις βιομηχανίες τροφίμων αλλά και στα φαρμακευτικά προϊόντα, δίνεται μεγαλύτερη προσοχή στη λειτουργικότητα, την ασφάλεια

και την ποιότητα των εκδόχων. Η ανασκόπηση αυτή υποδηλώνει την ανεπάρκεια που υπάρχει σε έρευνες για τη μέτρηση της ασφάλειας των εκδόχων αλλά και την έλλειψη των αποτελεσματικών παγκόσμιων ερευνών για να υιοθετηθούν ειδικές απαιτήσεις για να βελτιωθούν τα φαρμακευτικά πρότυπα, αν και υπάρχει προσπάθεια για τη βελτίωση των κανονισμών από τις ρυθμιστικές αρχές. Τα ευρήματα και οι πληροφορίες ωστόσο, από πολυάριθμες μελέτες, απέδειξαν ότι η παγκοσμιοποίηση των GMP απαιτήσεων για τα φαρμακευτικά προϊόντα είναι θεμελιώδους σημασίας για να εξουδετερωθεί ο αρνητικός αντίκτυπος της παγκοσμιοποίησης της προσφοράς φαρμάκων, της ελαχιστοποίησης του κόστους φαρμακευτικών προϊόντων, της ανύψωσης των προτύπων για να προστατευθούν οι καταναλωτές και να συναντηθούν οι προσδοκίες των πελατών και των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης, η μεγιστοποίηση του βαθμού ποιότητας και ασφάλειας και η ενίσχυση συμμόρφωσης με τα GMP.



## **Βιβλιογραφία κεφαλαίου**

Bekčić S, Kelečević N, Marinković V, Tasić L, Krajnović D. Approach to the integration of management systems in a pharmaceutical organization. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2013; 47(3):19-25

Russell Cynthia L. A Clinical Nurse Specialist-Led Intervention to Enhance Medication Adherence Using the Plan-Do-Check-Act Cycle for Continuous Self-improvement. *Nurse Specialist*. 2010; 24(2):69-75.

## Βιβλιογραφία

- Abedellah, A., Noordin, M., Zaki, A.A., 2016. Pharmaceutical good manufacturing practice regulatory affairs in Sudan: continuous debate between regulatory authority and manufacturers. *Pharmaceut. Reg. Affairs* 5 (166), 2.
- Abhinaya, N., Thunga, G., Muddukrishna, B., Pai, R., Shenoy, U.R., Khan, S., Pai, K.G., 2019. A research on effective management of manufacturing defects to avoid product recalls: a challenge to pharmaceutical industry. *Res. J. Pharma. Technol.* 12 (12), 6124–6132.
- Abou-El-Enein, M., Römhold, A., Kaiser, D., Beier, C., Bauer, G., Volk, H.-D., Reinke, P., 2013. Good Manufacturing Practices (GMP.) manufacturing of advanced therapy medicinal products: a novel tailored model for optimizing performance and estimating costs. *Cytotherapy* 15 (3), 362–383.
- Abraham, J., Reed, T., 2003. Globalization of medicines control. *Regulation of the Pharmaceutical Industry* 54, 82–107.
- Aharoni Y. “The performance of State-owned Enterprises”, in Toninelli P A, et al., *The Rise and Fall of State-owned Enterprise in the Western World*. New York: Cambridge University Press, 2000:49-72.
- Ahjel, S.W., Lupuliasa, D., 2008. Directly compressible adjuvants – a pharmaceutical approach. *Farmacia* 56 (6), 591–599.
- Aghayan, H.R., Arjmand, B., Burger, S.R., 2016. GMP. facilities for clinical cell therapy product manufacturing: a brief review of requirements and design considerations. *Perinatal Tissue-Derived Stem Cells* 215–227.
- Ahir, K. B., Singh, K. D., Yadav, S. P., Patel, H. S., & Poyahari, C. B. (2014). Overview of validation and basic concepts of process validation. *Sch. Acad. J. Pharm*, 3(2), 178.
- Akers, M.J., 2002. Excipient – drug interactions in parenteral formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 91 (11), 2283– 2300.
- Alasuutari, P., 2000. Globalization and the nation-state: an appraisal of the discussion. *Acta Sociologica*, 259–269.
- Alagarsamy, S., Kandasamy, R., Subbiah, L., Palanisamy, S., 2019. Applications of Internet of Things in Pharmaceutical Industry. Available at SSRN 3441099.
- Alloghani, M., Al-Jumeily, D., Hussain, A., Aljaaf, A.J., Mustafina, J., Petrov, E., 2018. Healthcare services innovations based on the state of the art technology trend industry 4.0. In: 2018 11th International Conference on Developments in eSystems Engineering (DeSE). IEEE.
- Anderson, S., 2018. The digitization of the Pharmaceutical Historian archive. *Pharm. Hist.* 48, 2.
- Andraski, J.C., Novack, R.A., 1996. Marketing logistics value: managing the 5 P’s. *J. Bus. Logist.* 17 (1), 23.
- Anthony Jnr., B., Abbas Petersen, S., 2021. Examining the digitalisation of virtual enterprises amidst the COVID-19 pandemic: a systematic and meta-analysis. *Enterprise Inform. Syst.* 15 (5), 617–650.

- Anderson, S., 2018. The digitization of the Pharmaceutical Historian archive. *Pharm.Hist.* 48, 2.
- Arden, N.S., Fisher, A.C., Tyner, K., Lawrence, X.Y., Lee, S.L., Kopcha, M., 2021. Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: preparing for the smart factories of the future. *Int. J. Pharm.* 120554.
- Apte, S.P., Ugwu, S.O., 2003. Emerging excipients in parenteral medications. *Pharmaceutical Technology*.
- Awad, A., Trenfield, S.J., Gaisford, S., Basit, A.W., 2018a. 3D printed medicines: a new branch of digital healthcare. *Int. J. Pharm.* 548 (1), 586–596.
- Awad, A., Trenfield, S.J., Goyanes, A., Gaisford, S., Basit, A.W., 2018b. Reshaping drug development using 3D printing. *Drug Discov. Today* 23 (8), 1547–1555.
- Ayati, N., Saiyarsarai, P., Nikfar, S., 2020. Short and long term impacts of COVID-19 on the pharmaceutical sector. *DARU J. Pharmaceut. Sci.* 28 (2), 799–805.
- Balasubramanian, Hari, Lars Mönch, John Fowler, and Michele Pfund. 2004. “Genetic Algorithm Based Scheduling of Parallel Batch Machines with Incompatible Job Families to Minimize Total Weighted Tardiness.” *International Journal of Production Research* 42 (8): 1621–1638.
- Baldrick, P., 2000. Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 32 (2), 210–218.
- Baldrick, P., 2010. The safety of chitosan as a pharmaceutical excipient. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 56 (3), 290–299.
- Banker, G.S., Siepmann, J., Rhodes, C., 2002. *Modern Pharmaceutics*. C.R.C. Press
- Bartholomew, D., 2006. CAPA and root cause analysis, Available at <<http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2006/145.html?page=full>>
- Bauer N, Food Safety Management Systems, Zavodza standardizaciju, Beograd, 2006
- Bekčić S, Kelečević N, Marinković V, Tasić L, Krajnović D. Approach to the integration of management systems in a pharmaceutical organization. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2013; 47(3):19-25
- Belhamel, C., 2019. The new challenges in the pharmaceutical industry, what strategy to face them? Sanofi experience. *Studies* 5 (2).
- Bennett, N., Lemoine, J., 2014. What VUCA really means for you. *Harv. Bus. Rev.* 92 (1–2).
- Bieri, C., Ag, K.P., 2017. Pharma manufacturing. *Contract* 3, 4.
- Bravo, A.M.S., de Carvalho, J.C., 2013. Understanding pharmaceutical sustainable supply chains—a case study application. *Independent J. Manag. Prod.* 4 (1), 228–247.
- Brewster, M.E., Loftsson, T., 2007. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Advanced drug delivery reviews* 59 (7), 645–666.
- Bunčić S, (Urednik). Vodič za razvoj i primenu preduslovnih programa i principa HACCP uproizvodnji hrane, Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede, Uprava za veterinu, Republika Srbija, 155 str, 2009, [Internet], Dostupna:

[http://www.vet.minpolj.gov.rs/veterinarsko\\_javno\\_zdravstvo/instrukcije\\_i\\_vodici/Vodic%20za%20primenu%20HACCP.pdf](http://www.vet.minpolj.gov.rs/veterinarsko_javno_zdravstvo/instrukcije_i_vodici/Vodic%20za%20primenu%20HACCP.pdf)

21CFRPart210, 2005. Available at <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=210>>

21CFR Part 211, 2005. Available at <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>>

Capel, A.J., Rimington, R.P., Lewis, M.P., Christie, S.D., 2018. 3D printing for chemical, pharmaceutical and biological applications. *Nat. Rev. Chem.* 2 (12), 422–436.

Center for Devices and Radiological Health “CDRH,” 2000. Guidance for industry and FDA premarket and design control reviewers medical device use-safety: incorporating human factors engineering into risk management division of device, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration User Programs and Systems Analysis Office of Health and Industry Programs.

Chan, J.S., Chow, Y.Y., Cheung, W.C., 2005. A road map to good manufacturing practice. *Quality Manag. A New Era*, World Sci. 38–50.

Chawla, V., Singh, M.P., Kumar, M., 2016. Product recall: a commentary on rising incidences. *Pharm. Res.* 1 (2), 32–35.

Chen, Y., Yang, O., Sampat, C., Bhalode, P., Ramachandran, R., Ierapetritou, M., 2020. Digital twins in pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing: a literature review. *Processes* 8 (9), 1088

Chilukuri, S., Rosenberg, R., Van Kuiken, S., 2014. *A Digital Prescription for Pharma Companies*. McKinsey & Company, pp. 1–6

Chircu, A.M., Sultanow, E., Sözer, L.D., 2017. A reference architecture for digitalization in the pharmaceutical industry. *INFORMATIK 2017*.

Chow, F., Davidson, J. et al. 2009. An effective quality system approach for the qualification of excipient suppliers.

Chua, G.N. et al, 2010. A survey exploring knowledge and perceptions of general practitioners towards the use of generic medicines in the northern state of Malaysia. *Health Policy* 95 (2), 229–235.

Chowdary, B.V., George, D., 2012. Improvement of manufacturing operations at a pharmaceutical company: a lean manufacturing approach. *J. Manuf. Technol. Manag*

Chung, S. H., Y. T. Tai, and W. L. Pearn. 2009. “Minimising Makespan on Parallel Batch Processing Machines with Non-identical Ready Time and Arbitrary Job Sizes.” *International Journal of Production Research* 47 (18): 5109–5128.

Closs, S., 2014. Quality by design: working with your contract manufacturer. *Chem. Today* 32 (4).

Codex Alimentarius. General Principles of food hygiene - Recommended International Code of Practice, CAC/RCP 1-1969, Rev. 4-2003, [Internet], Dostupno na: <https://www.mhlw.go.jp/english/topics/importedfoods/guideline/dl/04.pdf>

Collins, T., 2003. Globalization, global health, and access to healthcare. *The International Journal of Health Planning and Management* 18 (2), 97–104.

- Cornaire, G., Woodley, J., et al, 2004. Impact of excipients on the absorption of P-glycoprotein substrates in vitro and in vivo. *International journal of pharmaceutics* 278 (1), 119–131.
- Corrigan, J.P., 1995. The art of TQM. *Quality Progress*, July issue (61–64).
- Costigliola, Andrea, Filipe A. P. Ataide, Susana M. Vieira, and João M. C. Sousa. 2017. “Simulation Model of a Quality Control Laboratory in Pharmaceutical Industry.” *IFAC-PapersOnLine* 50: 9014–9019.
- Coyle, D., Nguyen, D., 2020. No plant, no problem? Factoryless manufacturing, economic measurement and national manufacturing policies. *Rev. Int. Polit. Econ.* 1–21.
- Cramer, M.M., 2006. *Food Plant Sanitation: Design, Maintenance, and Good Manufacturing Practices*. C.R.C. Press.
- Crawley, M.J., 2012. *The R Book*. John Wiley & Sons.
- Crowley, P., Martini, L.G., 2001. Drug-excipient interactions. *Pharmacy Technology* 4, 7–12.
- Davis, D., 2003. A new vision of quality assurance, Available at <<http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2003/96.html>>
- Dean, D., Bruttin, F., 2001. Productivity and the economics of regulatory compliance in pharmaceutical production, PwC consulting, pharmaceutical sector team, Basel, Switzerland, Available at <[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3841B1\\_07\\_PriceWaterhouseCoopers.PDF](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3841B1_07_PriceWaterhouseCoopers.PDF)>
- Del Ciello, R., 2005. Current good manufacturing practices. In: *Good Design Practices for GMP. Pharmaceutical Facilities*, C.R.C. Press, pp. 49–66.
- Demyanenko, V.G., Demyanenko, D.V., Breusova, S.V., Baranova, I.I., Karpenko, L.A., 2016. Effect of the material of primary packaging containers on providing of visual inspection of pharmaceutical products. *Scripta Sci. Pharmaceut.* 3 (1), 60–72.
- Doherty, S.J., Kettler, C.N., 2005. On-line applications in the pharmaceutical industry. *Anal. Technol.* 329.
- Doig, A., Jones, S., 2016. From C.M.O. to CDMO: opportunities for specializing and innovation. *Bioprocess International*. Tuesday, May 17: 2016.
- Edwards, A., 2010. *Manufacturing the Future. Integrated collaboration between C.M.O.s and Sponsors*.
- Eli Lilly Company, Mohan, P., 2006. *Pharmaceutical operations management, lean pharmaceutical manufacturing: gain efficiencies and maintaining compliance on the plant floor*. An educational interactive Webcast presented by the editors of pharmaceutical processing.
- Environmental Protection Agency “EPA,” 2009. *Environmental management system implementation guide for the shipbuilding and ship repair industry, Nonconformance and Corrective and Preventive Action, Module 15-1*, Available at <[http://www.epa.gov/ispd/sectorinfo/sectorprofiles/shipbuilding/module\\_15.pdf](http://www.epa.gov/ispd/sectorinfo/sectorprofiles/shipbuilding/module_15.pdf)>
- Ermens, H., 2004. Pharmaceutical excipients-the past and future. *Business Briefing: Pharmagenetics*, 1–3.

EudraLex-Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines [online]. Available at: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en).

Famar working Instruction for good laboratory practice (GLP)

Faraj, S., Renno, W., Bhardwaj, A., 2021. Unto the breach: what the COVID-19 pandemic exposes about digitalization. *Inf. Organ.* 31 (1), 100337.

Faridi, M.R., Malik, A., 2020. Digital transformation in supply chain, challenges and opportunities in S.M.E.s: a case study of Al-Rumman Pharma. *Emerald Emerg. Markets Case Stud.*

Fecha, P.M.S., 2017. The Return of the Investment of the Digital Channels in Pharmaceutical Industry. *Universidade de Coimbra.*

Fekih, R.B., Lahami, M., 2020. Application of blockchain technology in healthcare: a comprehensive study. In: *International Conference on Smart Homes and Health Telematics.* Springer.

FIP Council, 1999. A joint statement between the international pharmaceutical federation (FIP) and the international federation of pharmaceutical manufacturers associations (IFPMA): ensuring quality and safety of medicinal products to protect the patient, Available at <[http://www.fip.org/www/uploads/data-base\\_file.php?id=237&table\\_id](http://www.fip.org/www/uploads/data-base_file.php?id=237&table_id)>

Flynn\*, B. B., and E. J. Flynn. 2005. "Synergies Between Supply Chain Management and Quality Management: Emerging Implications." *International Journal of Production Research* 43 (16): 3421–3436.

Fraser, H.E., 2005. The metamorphosis of manufacturing; from art to science, IBM business consulting services, Available at <<http://www-935.ibm.com/services/us/imc/pdf/ge510-4034-metamorphosis-of-manufacturing.pdf>>

Gad, S.C., 2008. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Regulations and Quality.* John Wiley & Sons.

Ganesh, S., 2020. *Continuous Pharmaceutical Manufacturing: Systems Integration for Process Operations Management.* Purdue University Graduate School.

Ganesh, S., Su, Q., Nagy, Z., Reklaitis, G., 2020. Advancing smart manufacturing in the pharmaceutical industry. In: *Smart Manufacturing.* Elsevier, pp. 21–57.

Gbadegeshin, S.A., 2019. The effect of digitalization on the commercialization process of high-Technology companies in the life sciences industry. *Technol. Innov. Manag. Rev.* 9 (1)

George, B.V.C.D., 2012. Improvement of manufacturing operations at a pharmaceutical company. A lean manufacturing approach. *J. Manuf. Technol. Manag.* 23 (1), 56–75.

Goeke, R.J., Offodile, O.F., 2005. Forecasting management philosophy life cycles: a comparative study of Six Sigma and TQM. *Quality Management Journal* 12 (2), 34–46.

Gohel, M., Jogani, P.D., 2005. A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharm Sci* 8 (1), 76–93.

Golightly, L., Smolinske, S., et al, 1988. Pharmaceutical excipients. Adverse effects associated with inactive ingredients in drug products (Part I). *Medical toxicology and adverse drug experience* 3 (2), 128.

- Gouveia, B.G., Rijo, P., Gonçalo, T.S., Reis, C.P., 2015. Good manufacturing practices for medicinal products for human use. *J. Pharm. Bioal. Sci.* 7 (2), 87.
- Griffith, E., 2004. Risk management programs for the pharmaceutical industry, Fujitsu Consulting, white paper, pharmaceutical industry.
- Guideline, I. C. H. H. T. (2009). Pharmaceutical development. Q8. Current Step 4. Ilium, L., 1998. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharmaceutical Research* 15 (9), 1326–1331.
- Haleem, R.M., Salem, M.Y., Fatahallah, F.A., Abdelfattah, L.E., 2015. Quality in the pharmaceutical industry—a literature review. *Saudi Pharmaceut. J.* 23 (5), 463–469.
- Harjunkski, Iiro, Christos T. Maravelias, Peter Bongers, Pedro M. Castro, Sebastian Engell, Ignacio E. Grossmann, John Hooker, Carlos Méndez, Guido Sand, and John Wassick. 2014. “Scope for Industrial Applications of Production Scheduling Models and Solution Methods.” *Computers & Chemical Engineering* 62: 161–193.
- Hariry, R.E., Barenji, R.V., Paradkar, A., 2021. From industry 4.0 to pharma 4.0. In: *Handbook of Smart Materias Technologies and Devices*, pp. 1–22.
- Harris, J.R., 2010. “Good Manufacturing Practices (GMP.) and Related FDA. Guidelines.” *Pharmaceutical Sciences Encyclopedia: Drug Discovery, Development, and Manufacturing*, pp. 1–42.
- Hartman L. Main elements of a Pharmaceutical Quality System (PQS), Maas & Peither AG – GMP Publishing, Logfile No. 2, 2012.
- Hunt, J., 2006. The evolution of pharmacy in Britain. *Pharm. Hist.* 36 (2 Suppl), S3–S6.
- Hurter, P., Thomas, H., Nadig, D., Emiabata-Smith, D., Paone, A., 2013. Implementing continuous manufacturing to streamline and accelerate drug development. *AAPS Newsmag.* 16, 15–19.
- Hussain, A.S., 2005. Pharmaceutical 6-Sigma Quality by Design, the 28th Annual Midwest Biopharmaceutical Statistical Workshop, Indiana, Ball State University.
- ICH Q8, 2005–2008. Pharmaceutical development, <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3096.pdf>>
- ICH Q9, 2003. Quality risk management, available at <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3562.pdf>>
- Isaac, G., Rajendran, C.S., Anantharaman, R.N., 2004. Significance of quality certification; the case of the software industry in India.
- ISO 15189, 2007. Medical Laboratories-Particular Requirements for Quality and Competence, second ed., 19-04-2007.
- ISO 9000 and 14001 in brief, 2009. Available at <[http://www.iso.org/iso/iso\\_catalogue/management\\_standards/iso\\_9000\\_iso\\_14000.htm](http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/management_standards/iso_9000_iso_14000.htm)>
- ISO/IEC 17025, 2005. General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories, second ed., 12-05-2005.
- ICH guideline Q10 Pharmaceutical Quality System, 2015. EMA/CHMP/ICH/214732/2007 [online]. Available at: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en).

- Iezzi, D., 2014. Contract Development and Manufacturing Organizations (CDMO): Are they Needed in Brazil. B.M.C. proceedings, BioMed Central.
- Iglehart, J.K., 2014. Connected Health: Emerging Disruptive Technologies.
- International Organization for Standardization, Quality Management Systems — Requirements. International Standard ISO 9001. Geneva, International Organization for Standardization, 2015.
- ISO 9000: Quality management systems - Fundamentals and vocabulary, 2015. ISO/TC 176/SC 1 Concepts and terminology, 2015.
- ISO 19011: Guidelines for auditing management systems, 2018. ISO 19011:2018 Supporting technologies, 2018
- Jaiganesh, V., Sudhahar, J.C., 2013. Sketching out the hidden lean management principles in the pharmaceutical manufacturing. *Int. J. Sci. Res. Publ.* 3 (2), 1–12.
- Jain, S.K., Jain, R.K., 2017. Evolution of GMP. In pharmaceutical industry. *Res. J. Pharma. Technol.* 10 (2), 601–606.
- Jackson, K. et al, 2000. Drug – excipient interactions and their effect on absorption. *Pharmaceutical Science & Technology Today* 3 (10), 336–345.
- Janse, T. A. H. M., and G. Kateman. 1984. “Enhancement of Performance of Analytical Laboratories by a Digital Simulation Approach.” *Analytica Chimica Acta* 159: 181–198.
- Jamroz, W., Szafraniec, J., Kurek, M., Jachowicz, R., 2018. 3D printing in pharmaceutical and medical applications – recent achievements and challenges. *Pharm. Res.* 35 (9), 176.
- Jerez, C.I., 2020. Effective Strategic Decision-Making Strategies for Plant Managers in Pharmaceutical and Medical Device Manufacturing in Modern Day Puerto Rico: A Qualitative Case Study.
- Jivraj, M. et al, 2000. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical Science & Technology Today* 3 (2), 58–63.
- Joseph, D.N., 2000. Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals: A Plan for Total Quality Control from Manufacturer to Consumer. C.R.C. Press.
- Kamble, S., Gunasekaran, A., Dhone, N.C., 2020. Industry 4.0 and lean manufacturing practices for sustainable organisational performance in Indian manufacturing companies. *Int. J. Prod. Res.* 58 (5), 1319–1337.
- Kane, A., 2012. Quality by design: a contract organization’s perspective. *Pharm. Technol.* 36 (8), s20–s26.
- Karamavrova TV, Lebedynets VO, Pliaka LV. Vyznachennia naukovykh metodiv otsinky osobystisnykh yakostei audytoriv farmatsevychnykh system yakosti. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorov’ia.* 2018; 4(3):1-9.
- Karmacharya, J.B., 2014. Good manufacturing practices (GMP.) for medicinal products. *Prom. Pharmaceut.* 101–148.
- Kaur, H., Singh, G., & Seth, N. (2013). Pharmaceutical Process Validation: A Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 3(4), 189-194.



- Kitson, P.J., Marie, G., Francoia, J.-P., Zalesskiy, S.S., Sigerson, R.C., Mathieson, J.S., Cronin, L., 2018. Digitization of multistep organic synthesis in reactionware for ondemand pharmaceuticals. *Science* 359 (6373), 314–319.
- Klaessens, Jo, Theo Saris, Bernard Vandeginste, and Gerrit Kateman. 1988. “Expert System for Knowledge-based Modelling of Analytical Laboratories as a Tool for Laboratory Management.” *Journal of Chemometrics* 2 (1): 49–65.
- Koh\*, Shie-Gheun, Pyung-Hoi Koo, Jae-Won Ha, and Woon-Seek Lee. 2004. “Scheduling Parallel Batch Processing Machines with Arbitrary Job Sizes and Incompatible Job Families.” *International Journal of Production Research* 42 (19): 4091–4107.
- Koizumi, A. et al, 2004. Effect of N-methyl-2-pyrrolidone on skin permeation of estradiol. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 57 (3), 473–478.
- Kornblum, S.S., Stoopak, S.B., 1973. A new tablet disintegrating agent: Cross-linked polyvinylpyrrolidone. *Journal of pharmaceutical sciences* 62 (1), 43–49.
- Kotvitska AA, Lebedynets VO. Orhanizatsiia vnutrishnikh audytiv systemy upravlinnia yakistiu pidpriumstva z vyrobnytstva likarskykh zasobiv, NTMT, Kharkiv, 2015, 28.
- Krekora, M., 2008. *Contract Manufacturing of Medicines*. Kluwer Law International B.V.
- Kumar, N., Jha, A., 2019. Application of principles of supply chain management to the pharmaceutical good transportation practices. *Int. J. Pharm. Healthc. Mark.*
- Kumar, L., Panigrahi, C., 2014. Communication with doctors: empowering Pharma field force with modern marketing techniques. *Asian J. Manag. Res.* 5 (2)
- Kumar, S.H., Talasila, D., Gowrav, M., Gangadharappa, H., 2020. Adaptations of pharma 4.0 from industry 4.0. *Drug Invention Today* 14 (3)
- Lakshmi, B., Patel, S., 2020. *Digital Marketing in Pharmaceutical Industry—An Overview and Assessment*.
- Larner, G., Schoneker, D., et al, 2006. Pharmaceutical excipient testing and control strategies. *Pharmaceutical Technology*, 86–92, 96.
- Larson, K., 2004. FDA to prescribe new drug manufacturing standards, Available at <[http://www.pharmamanufacturing.com/resource\\_centers/process\\_operations/index.html](http://www.pharmamanufacturing.com/resource_centers/process_operations/index.html)>
- Lass, J., Naelapaäa, K., et al, 2012. Hospitalised Estonian newborns are exposed to a significant amount of potentially toxic excipients. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice* 19 (2), 227.
- Lawrence, X. Yu. 2008. “Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control.” *Pharmaceutical Research* 25 (4): 781–791.
- Lebedynets VO. Metodyka otsiniuvannia rezultatyvnosti protsesiv system upravlinnia yakistiu vyrobnychkykh farmatsevychnykh pidpriumstv. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*. 2017; 2(50):11-18
- Lebedynets VO, Karamavrova TV. Analiz funktsionuvannia protsesu vnutrishnoho audytu na vitchyznianskykh farmatsevychnykh pidpriumstvakh. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorov'ia*. 2017; 3(3):58-65.
- Lebedynets VO, Karamavrova TV. Some aspects of performance evaluation and motivating of internal auditors of pharmaceutical companies' quality management systems. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*. 2018; 4(56):11-16.

- Lee, F.S., Wang, X., Fu, P.P., 2010. 18 Quality assurance and safety protection of traditional Chinese herbs as dietary supplements. *Funct. Foods East* 431.
- Lee, J., Cameron, I., Hassall, M., 2019. Improving process safety: what roles for Digitalization and Industry 4.0? *Process. Saf. Environ. Prot.* 132, 325–339.
- Lee, D.C., Webb, M.L., 2009. *Pharmaceutical Analysis*, Wiley-Blackwell, p. 3.
- Lexchin, J., Bero, L.A., Djulbegovic, B., Clark, O., 2003. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *bmj* 326 (7400), 1167–1170.
- Lopes, Miguel R., Andrea Costigliola, Rui M. Pinto, Susana M. Vieira, and Joao M. C. Sousa. 2018. “Novel Governance Model for Planning in Pharmaceutical Quality Control Laboratories.” *IFAC-PapersOnLine* 51 (11): 484–489
- Macdonald, G.J., 2021a. CDMOs embrace industry 4.0 to satisfy customer demand: the digitalization of bioprocessing technology isn’t happening for its own sake, but to ensure that outsourced manufacturing tasks, however diverse, will be part of highly integrated processes. *Genetic Eng. Biotechnol. News* 41 (4), 43–45.
- Macdonald, G.J., 2021b. CDMOs go digital to gain a competitive edge: CDMOs are investing in digital manufacturing technology in the face of growing competition and rising demand for process intensification. *Genetic Eng. Biotechnol. News* 41 (6), 64–67.
- Mackey, T.K., Nayyar, G., 2017. A review of existing and emerging digital technologies to combat the global trade in fake medicines. *Expert Opin. Drug Saf.* 16 (5), 587–602.
- May, M., 2021. Adaptability of CDMOs Sorely Tested by COVID-19: surviving and thriving though COVID-19-imposed rigors, contract development and manufacturing organizations are confident of meeting future challenges. *Genetic Eng. Biotechnol. News* 41 (6), 60–62.
- McWilliams, J.C., Allian, A.D., Opalka, S.M., May, S.A., Journet, M., Braden, T.M., 2018. The evolving state of continuous processing in pharmaceutical API manufacturing: a survey of pharmaceutical companies and contract manufacturing organizations. *Org. Process. Res. Dev.* 22 (9), 1143–1166.
- Mendenhall, D.W., Kontny, M.J., 2010. *CDMO Industry Update*
- Mettler-Toledo GmbH, 2003. *Quality management; the permanent assurance of quality*. Available at<[http://eg.mt.com/eg/en/home/supportive\\_content/brochures.z2vUzxjPy0vKAxrVCMLHBfbHCI41nZGYmG.Quality\\_Management\\_Brochure.MediaFileComponent.html/qm\\_e.pdf](http://eg.mt.com/eg/en/home/supportive_content/brochures.z2vUzxjPy0vKAxrVCMLHBfbHCI41nZGYmG.Quality_Management_Brochure.MediaFileComponent.html/qm_e.pdf)>.
- Monsuur, F., Poncher, J., 2010. Raising expectations of excipients. *Chimica oggi* 28 (5).
- Moreton, R.C., 2006. Functionality and Performance of Excipients. *Pharmaceutical Technology* 30 (10), 4.
- Nally, J.D., 2016. *Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals*. C.R.C. Press.
- Nayerh, N., Jordi, B., Vesal, T., 2012. *Good Manufacturing Practice: A New Approach for the 21st Century*. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевтиці*, 3, pp. 37–44.

- Nave, D., 2002. How to Compare Six Sigma, Lean and the Theory of Constraints. A framework for choosing what's best for your organization. Quality Progress-March. American society for quality.
- Ngamvichaikit, A., 2021. Leveraging design thinking for pharmaceutical digital marketing. Asian J. Business Res. Vol. 11 (1).
- Nystuen, T., 2002. Big Results with Less, NIST program helps small organizations eliminate waste. Quality Progress, 51–55.
- Ohannesian, L., Streeter, A., 2001. Handbook of Pharmaceutical Analysis. C.R.C. Press
- Organization, W. H, 2007a. Quality assurance of pharmaceuticals: A compendium of guidelines and related materials. In: Good Manufacturing Practices and Inspection. World Health Organization.
- Organization, W. H, 2007b. WHO Guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP.) for Herbal Medicines. World Health Organization.
- Organization, W. H, 2011. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 961, 1
- Osterberg, R.E., See, N.A., 2003. Toxicity of excipients—A Food and Drug Administration perspective. International Journal of Toxicology 22 (5), 377–380.
- Pack, B.W., Stithit, S., Ray, L., Chen, W., Zheng, J.Y., Hwang, R., 2009. Clinical supplies manufacture: strategy, good manufacturing process considerations, and cleaning validation. In: Developing Solid Oral Dosage Forms. Elsevier, pp. 577–597.
- Padilla-Zakour, O.I., 2009. Good manufacturing practices. Microbiol. Safe Foods 395–414.
- Pandey, M. A. G. (2018). Validation Technology in the Pharmaceutical Industry-A Review. Journal of Drug Discovery and Development (ISSN: 2581- 6861), 2(1), 30-34.
- Pandya, E.J., Shah, K., 2013. Contract manufacturing in pharma industry. Pharma Sci. Monitor 4 (3).
- Parekh, D., Kapupara, P., Shah, K., 2016. Digital pharmaceutical marketing: a review. Res. J. Pharm. Technol. 9 (1), 108.
- Parida, V., Sjöodin, D., Reim, W., 2019. Reviewing Literature on Digitalization, Business Model Innovation, and Sustainable Industry: Past Achievements and Future Promises. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- Patel, K., Chotai, N., 2008. Pharmaceutical GMP.: past, present, and future—a review. Die Pharmazie-An Int. J. Pharmaceut. Sci. 63 (4), 251–255
- Patel, K., Chotai, N., 2011. Documentation and records: harmonized GMP. Requirements. J. Young Pharma. 3 (2), 138–150.
- Patel, H., Parmar, S., Patel, B., 2013. A comprehensive review on Quality by Design (QbD) in pharmaceuticals. Development 4, 5
- Paul, D., Sanap, G., Shenoy, S., Kalyane, D., Kalia, K., Tekade, R.K., 2020. Artificial Intelligence in Drug Discovery and Development. Drug Discovery Today.
- Peng, K., Abdul Karim, R., 2013. Good manufacturing practices for halal pharmaceuticals. Phamaceut. Eng. 33 (4), 493–501

Pharmaceutical Inspection Convention, Recommendation on Quality System Requirements for Pharmaceutical Inspectorates – Pharmaceutical Inspection Convention/Co-operation Scheme(PIC/S) PI002-3, 2007.

Pharmaceutical Online. How to Write An Effective Validation Master Plan. Available from <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/how-to-write-an-effective-validation-master-plan-0001>

Phelps, C.E., Madhavan, G., 2017. Using multicriteria approaches to assess the value of health care. *Value Health* 20 (2), 251–255

Pifferi, G., Restani, P., 2003. The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco* 58 (8), 541–550.

Pifferi, G. et al, 1999a. Quality and functionality of excipients. *Il Farmaco* 54 (1–2), 1–14.

Pifferi, G. et al, 1999b. Quality and functionality of excipients. *Il Farmaco* 54 (1), 1–14.

Pleitt, K., Somasundaram, B., Johnson, B., Shave, E., Lua, L.H., 2019. Evaluation of process simulation as a decisional tool for biopharmaceutical contract development and manufacturing organizations. *Biochem. Eng. J.* 150, 107252.

Plumb, K., 2005. Continuous processing in the pharmaceutical industry: changing the mindset. *Chem. Eng. Res. Des.* 83 (6), 730–738.

*Quality Management Journal* 11 (1), 8–32. ISO 14001, 2004. Environmental Management Systems-Requirements with Guidance for Use, second ed., 15-11-2004.

Quality assurance of pharmaceuticals, 2004. A compendium of guidelines and related materials: Volume 2, Updated ed., Good manufacturing practices and inspection, World Health Organization, Available at <http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/qualityassurance/gmp/gmpintro.html>

Rafidison, P., Ulman K., 2003. Critical good manufacturing practice aspects to consider for pharmaceutical excipients. Available from: [www.touchhealthsciences.com](http://www.touchhealthsciences.com)

Rangarajan, A., 2015. The FDA. and worldwide current good manufacturing practices and quality system requirements: guidebook for finished pharmaceuticals. *Qual. Prog.* 48 (4), 60.

Rantanen, J., Khinast, J., 2015. The future of pharmaceutical manufacturing sciences. *J. Pharm. Sci.* 104 (11), 3612–3638

Raul, S. K., Padhy, G. K., Mahapatra, A. K., & Charan, S. A. (2014). An Overview of Concept of Pharmaceutical Validation. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 7(9), 1081-1090.

Reinhardt, I.C., Oliveira, J.C., Ring, D.T., 2021. Industry 4.0 and the future of the pharmaceutical industry. *Pharm. Eng.*

Render, N., Greenwood, D., Edge, J., 2005. The Other GMP.: Good Manufacturing Practice and its Importance in the Validation of Constructed Pharmaceutical Facilities. Association of Researchers in Construction Management

Rockwell Automation, 2004. PAT initiative expected to invigorate pharmaceutical industry with improved quality, better efficiency and improved profits, Available at

<[http://literature.rockwellautomation.com/idc/groups/literature/documents/wp/lifewp001\\_-en-p.pdf](http://literature.rockwellautomation.com/idc/groups/literature/documents/wp/lifewp001_-en-p.pdf)>

Rosenbaum, M.S., Ramírez, G.C., Edwards, K., Kim, J., Campbell, J.M., Bickle, M.C., 2017. The digitization of health care retailing. *J. Res. Interact. Mark.*

Ruth II, G., 2005. Capability index mystery solved. *Six Sigma Forum Magazine* (May), 17–21.

Ruiz-Torres, Alex J., José H. Ablanedo-Rosas, and L. Daniel Otero. 2012. “Scheduling with Multiple Tasks Per Job – The Case of Quality Control Laboratories in the Pharmaceutical Industry.” *International Journal of Production Research* 50 (3): 691–705.

Russell Cynthia L. A Clinical Nurse Specialist-Led Intervention to Enhance Medication Adherence Using the Plan-Do-Check-Act Cycle for Continuous Self-improvement. *Nurse Specialist*. 2010; 24(2):69-75

Sarkis, M., Bernardi, A., Shah, N., Papathanasiou, M., 2021a. Emerging Challenges and Opportunities in Pharmaceutical Manufacturing and Distribution. *Processes* 2021, 9, 457, s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published ....

Sarkis, M., Bernardi, A., Shah, N., Papathanasiou, M.M., 2021b. Emerging challenges and opportunities in pharmaceutical manufacturing and distribution. *Processes* 9 (3), 457.

Sarvari, M., Alavi-Moghadam, S., Larijani, B., Rezazadeh, I., Arjmand, B., 2020. Principles of good manufacturing practice. In: *Biomedical Product Development: Bench to Bedside*. Springer, pp. 61–68

Scannell, Jack W., Alex Blanckley, Helen Boldon, and Brian Warrington. 2012. “Diagnosing the Decline in Pharmaceutical R&D Efficiency.” *Nature Reviews Drug Discovery* 11 (3): 191.

Schaufelberger, D.E., Koleck, M.P., Beutler, J.A., Vatakis, A.M., Alvarado, A.B., Andrews, P., Marzo, L., Muschik, G., Roach, J., Ross, J.T., 1991. The large-scale isolation of bryostatin 1 from *Bugula neritina* following current good manufacturing practices. *J. Nat. Prod.* 54 (5), 1265–1270.

Schuhmacher, Alexander, Oliver Gassmann, and Markus Hinder. 2016. “Changing R&D Models in Research-based Pharmaceutical Companies.” *Journal of Translational Medicine* 14 (1): 105.

Scherer, F.M., 2000. The pharmaceutical industry. *Handb. Health Econ.* 1, 1297–1336

Sehlstedt, U., Bohlin, N., de Mar’e, F., Beetz, R., 2016. Embracing digital health in the pharmaceutical industry. *Int. J. Healthcare Manag.* 9 (3), 145–148.

Shah, Nilay. 2004. “Pharmaceutical Supply Chains: Key Issues and Strategies for Optimisation.” *Computers & Chemical Engineering* 28 (6): 929–941.

Shanley, A., 2005. Operational excellence: walking the talk, Available at <<http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2005/400.html>>

Sharp, J., 2004. *Good Pharmaceutical Manufacturing Practice: Rationale and Compliance*. C.R.C. Press.

Sheehan, C., 2010. Tools to ensure safe medicines: new monograph tests in USP-NF. *Journal of Excipients and Food Chemicals* 1 (2), 33–39.

Shobrys, Donald E., and Douglas C. White. 2002. "Planning, Scheduling and Control Systems: Why Cannot They Work Together." *Computers & Chemical Engineering* 26 (2): 149–160.

Sidhu BS, Kumar V, Bajaj A. The "5S" Strategy by Using PDCA Cycle for Continuous Improvement of the Manufacturing Processes in Agriculture Industry. *International Journal of Research in Industrial Engineering*. 2013; 2(3):10-23.

Smernice Dobre proizvođačke prakse, Sl. glasnik RS, br. 28/2008 i 35/2008 – ispr, Beograd  
Srinivasan, T, 2002. Globalization: is it good or bad. *Economic Policy Brief* 23.

Stamatis, D.H., 2002. Six Sigma and beyond-foundation of excellent performance.

Steinberg, M., Blecher, L., et al, 2001. From inactive ingredients to pharmaceutical excipients. *Pharmaceutical Technology* 25 (7), 62– 65.

Strickley, R.G., 2004. Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Pharmaceutical Research* 21 (2), 201–230.

Sokolov, M., 2020. Decision making and risk management in biopharmaceutical engineering—opportunities in the age of covid-19 and digitalization. *Ind. Eng. Chem. Res.* 59 (40), 17587–17592.

Srai, J.S., Harrington, T., Alinaghian, L., Phillips, M., 2015. Evaluating the potential for the continuous processing of pharmaceutical products—a supply network perspective. *Chem. Eng. Process. Process Intensif.* 97, 248–258.

Stanić, M., 2019. Contemporary marketing in pharmacy with the focus on the EPharmacy concept. In: *FINIZ 2019-Digitization and Smart Financial Reporting*, pp. 78–84.

Standard SRPS ISO 9001:2015 – Sistemi menadžmentakvalitetom – Zahtevi, Institut za standardizaciju Srbije, 2015.

Steinwandter, V., Borchert, D., Herwig, C., 2019. Data science tools and applications on the way to Pharma 4.0. *Drug Discov. Today* 24 (9), 1795–1805.

Surana, Amit, Soundar Kumara\*, Mark Greaves, and Usha Nandini Raghavan. 2005. "Supply-Chain Networks: A Complex Adaptive Systems Perspective." *International Journal of Production Research* 43 (20): 4235–4265.

Taylor, P., 2008. Pharmaceutical excipients: where now for GMP. *R.A.J. Pharma.* 19 (12), 815–818.

Tarpley, S., 2004. A process capability roadmap, Available at <<http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2004/155.html>>

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. 2008. Available at <[http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex_en.htm)>

Taylor, P., 2008. Pharmaceutical excipients: where now for GMP. *R.A.J. Pharma.* 19 (12), 815–818

Taylor MJ, McNicholas C, Nicolay C, Darzi A, Bell D, Reed JE. Systematic review of the application of the plan–do–study–act method to improve quality in healthcare. *BMJ Qual Saf.* 2014; 23(4):290-298.

Tomić, S., Sučić, A., Martinac, A., 2010. Good manufacturing practice: the role of local manufacturers and competent authorities. *Arch. Ind. Hyg. Toxicol.* 61 (4), 425–436.

- Tonurist P., Karo E. State Owned Enterprises as Instruments of Innovation Policy. *Annals of Public and Cooperative Economics*, 2016,87(4):623-648.
- Trienekens, J., Zuurbier, P., 2008. Quality and safety standards in the food industry, developments and challenges. *Int. J. Prod. Econ.* 113 (1), 107–122
- U.S. Department of Health and Human Services, F. a. D. A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research BER) (2006). *Guidance for Industry Q8 Pharmaceutical Development. Q8, ICH.*
- van Velthoven, M.H., Cordon, C., Challagalla, G., 2019. Digitization of healthcare organizations: the digital health landscape and information theory. *Int. J. Med. Inform.* 124, 49–57.
- Velagaleti, R., Burns, P.K., Gill, M., Prothro, J., 2002. Impact of current good manufacturing practices and emission regulations and guidances on the discharge of pharmaceutical chemicals into the environment from manufacturing, use, and disposal. *Environ. Health Perspect.* 110 (3), 213–220.
- Villa, M., 1984. Production Design—GMP. Industry. In: *Safety and Efficacy of Radiopharmaceuticals*. Springer, pp. 107–116
- Volgina, N.A., 2021. Pharmaceutical value chain: opportunities for outsourcing. *RUDN J. Econ.* 29 (1), 150–163.
- Vugigi, S., Thoithi, G., Ogaji, J., Onuonga, S., 2019. Good manufacturing practices in the Kenyan pharmaceutical industry and impact of facility upgrading on domestic and international sales. *East Central African J. Pharmaceut. Sci.* 22 (3), 77–84.
- Wade R. The American Parados: Ideology of Free Markets and the Hidden Practice of Directional Thrust. *Cambridge Journal of Economics*, 2017, 41(3):859-880.
- WHO Technical Report Series, No. 908, 2003, Annex 7.
- WHO. 2007. *Quality Assurance of Pharmaceuticals: A Compendium of Guidelines and Related Materials. Good Manufacturing Practices and Inspection. Vol. 2.* Geneva: World Health Organization
- WHO Guideline on the Implementation of Quality Management Systems for National Regulatory Authorities (Working document QAS/19.783).
- WHO Technical Report Series, Quality System Requirements for National GMP Inspectorates (WHO Technical Report Series, No. 902, Annex 8, 2002).
- Wasylaschuk, W.R. et al, 2007. Evaluation of hydroperoxides in common pharmaceutical excipients. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 96 (1), 106–116.
- Wehrli, A., 1997. Globalization and harmonization of regulatory issues: the WHO perspective of developing countries' needs and perspectives. *Drug Information Journal* 31, 895–898.
- Womack, J., Jones, D.T., Roos, D., 1990. *The Machine that Changed the World: The Story of Lean Production.* HarperCollins Publisher.
- Woo, J. et al, 2008. The effect of globalization of drug manufacturing, production, and sourcing and challenges for American drug safety. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 83 (3), 494–497. I

- Woodcock, J., 2004. The concept of pharmaceutical quality. *American Pharmaceutical Review* 7 (60), 10–15. Quality in the pharmaceutical industry – A literature review
- Woodcock, J., 2004. The concept of pharmaceutical quality. *Am. Pharmaceut. Rev.* 7 (6), 10–15.
- Zacharia, Z.G., Mentzer, J.T., 2004. Logistics salience in a changing environment. *J. Bus. Logist.* 25 (1), 187–210.
- Zhou, J., 2013. Digitalization and intelligentization of manufacturing industry. *Adv.Manuf.* 1 (1), 1–7.
- Živković N, *Integrirani sistemi menadžmenta, elektronsko izdanje*, FON, Beograd, 177 str,2012,[Internet],Dostupnona:<http://kvalitet.fon.bg.ac.rs/wpcontent/uploads/IMSelektronsko-izdanje-dr-Nedeljko-Zivkovic.pdf>