

Εργασία ομάδων Πρότυπος Φάκελος Εγκατάστασης (Site Master File: SMF)



Ετοιμάστε ένα SMF που θα περιέχει τα ακόλουθα:

1. Αποστολή, στρατηγική και το όνομα της παρασκευαστικής μονάδας
2. Γραμμή παραγωγής προϊόντος (αριθμός παρτίδων και μέγεθος κάθε παρτίδας)
3. Οργανόγραμμα
4. Τεχνική Υποδομή (κάτοψη χώρου και κύριος εξοπλισμός)
5. Περιγραφή του συστήματος ποιότητας συμπεριλαμβανομένων και των κύριων διαδικασιών παραγωγής που θα ακολουθήσετε στη μονάδα σας.

Εργασία ομάδων Επιχειρησιακό Σχέδιο (Business Plan)



Ετοιμάστε ένα Business Plan που θα περιέχει τα ακόλουθα:

1. Υπόβαθρο:

- Ποια είναι η τρέχουσα κατάσταση/εγκαταστάσεις
- Πρόταση για ίδρυση νέων εγκαταστάσεων/εξέλιξη των παλαιών εγκαταστάσεων
- Ανάλυση εργασίας (Business Analysis), τάσεις στη θεραπευτική, μελλοντικές απαιτήσεις

2. Εκτίμηση κόστους

3. Η πρότασή σας αναλυτικά:

- Εγκαταστάσεις
- Εξοπλισμός
- Προσωπικό/Αρμοδιότητες/Πόροι
- Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας
- Πιστοποίηση (Επαλήθευση των διαδικασιών: validation)
- Εφοδιασμοί (διακίνηση προϊόντος: μεταφορά, διανομή, εγκαταστάσεις αποθήκευσης)
- Προμήθειες (πρώτες ύλες, υλικά συσκευασίας, εξοπλισμός)
- Διαχείριση κινδύνου
- Κόστος/Χρηματοδότηση (επενδύσεις, επικύρωση, εγκατάσταση, εκτέλεση, χρονοδιάγραμμα πληρωμών απόδοση επένδυσης)

Εργασία ομάδων Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός-Validation Master Plan



Ετοιμάστε το δικό σας Validation Master Plan που πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

1. Εγκρίσεις:

Εδώ περιλαμβάνονται οι υπογραφές και οι εργασιακοί τίτλοι των ατόμων που γράφουν και εγκρίνουν το VMP

2. Υπευθυνότητες:

Ορίστε ποιος είναι υπεύθυνος και για ποια εργασία

3. Πεδίο εφαρμογής:

Καθορίστε τις διαδικασίες που θα επικυρώσετε/επαληθεύσετε (π.χ. διαδικασίες παρασκευής προϊόντος, διαδικασίες καθαρισμού της μονάδας, διαδικασίες προμήθειας εξοπλισμού, διαδικασίες εκπαίδευσης και ελέγχου δεξιοτήτων προσωπικού, διαδικασίες ελέγχου λειτουργίας μονάδας και εξοπλισμού)

4. Περιγραφή σχεδιασμού

Περιγράψτε σύντομα, αλλά συστηματικά, τον σχεδιασμό της νέας εγκατάστασης

Ιδιαίτερη αναφορά θα έπρεπε να γίνει στο πώς η ροή των ανθρώπων, των υλικών και του εξοπλισμού ελήφθησαν υπόψη κατά το σχεδιασμό, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η επιμόλυνση του προϊόντος.

5. Θέση της μονάδας και του εξοπλισμού σε λειτουργία (Commissioning and Qualification)

Εκτίμηση κινδύνων: Εδώ πρέπει να γίνει εκτίμηση των κινδύνων που μπορεί να προκύψουν από την αποτυχία κάθε ενός από τα εμπλεκόμενα συστήματα στην διαδικασία παραγωγής και να αιτιολογηθεί το γιατί θα πιστοποιηθεί ή όχι η λειτουργία κάθε συστήματος. Αν ένα επιμέρους σύστημα δεν έχει σημαντική επίδραση

στην ποιότητα του παραγόμενου προϊόντος τότε μπορεί κανείς να αποφασίσει ότι η φυσιολογική λειτουργία είναι αρκετή. Με άλλα λόγια εδώ βεβαιώνετε ότι η λειτουργία της εγκατάστασης και των μηχανημάτων έχει πιστοποιηθεί και αποδεδειγμένα συμμορφώνεται με τα αντίστοιχα επαγγελματικά πρότυπα (π.χ. με το GMP, ή με το GEP: Good Engineering Practices, κλπ). Μετά από αυτό, ετοιμάστε έναν πίνακα όπου θα αναφέρετε: (α) την εγκατάσταση και τον εξοπλισμό που θα χρησιμοποιήσετε στη μονάδα σας (π.χ. καθαρός χώρος τάξης Α, θάλαμος νηματικής ροής αέρα, ζυγοί, ψυγείο κλπ), (β) τα επαγγελματικά πρότυπα σύμφωνα με τα οποία έχετε επιλέξει την εγκατάσταση και τον εξοπλισμό σας (π.χ. σύμφωνα με το GMP), (γ) τον αριθμό με τον οποίο θα καταχωρήσετε την πιστοποίηση της κάθε συγκεκριμένης διαδικασίας και (δ) κάθε πότε θα γίνεται η κάθε πιστοποίηση.

6. Επικύρωση/Επαλήθευση Υπολογιστών:

Αιτιολογήστε το γιατί θα επικυρώσετε τα συστήματα των υπολογιστών ή όχι. (π.χ. υπάρχουν στη μνήμη του υπολογιστή σημαντικά δεδομένα ποιότητας;).

7. Qualification Matrix

Εδώ θα οργανώσετε έναν πίνακα στον οποίο θα αναγράφονται επιγραμματικά όλα τα συστήματα που χρησιμοποιείτε και τις διαδικασίες που σχετίζονται με το έργο που αναλάβατε. Αναφέρετε ποια πρωτόκολλα θα περιγραφούν για κάθε σύστημα.

8. Λίστα απαιτούμενων τυποποιημένων διαδικασιών λειτουργίας (SOPs)

Δώστε Πίνακα όπου θα αναφέρετε τους τίτλους των SOPs που πρέπει να έχετε για τη συγκεκριμένη εργασία.

9. Περιγραφή του εξοπλισμού και των χρηστικών συστημάτων

Δώστε εν συντομία το σκοπό και τη λειτουργικότητα κάθε συστήματος και σκεφτείτε ποια τεστ πιστοποίησης καλής λειτουργίας πρέπει να διενεργήσετε και πώς θα καθορίσετε τα κριτήρια αποδοχής της καλής λειτουργίας.

10. Συστήματα ποιότητας

Από την ώρα που η νέα εγκατάσταση και η νέα διαδικασία έχουν πιστοποιηθεί, πρέπει να βεβαιώσετε με ποιόν τρόπο θα κρατήσετε την εγκατάστασή σας σε πιστοποιημένη λειτουργία μέχρι να παραχθεί και η τελευταία παρτίδα προϊόντος. Το VMP δείχνει πώς σκοπεύετε να το επιτύχετε αυτό θέτοντας τη λίστα των

SOPs που υποστηρίζουν τα πιστοποιημένα συστήματα. Παρακάτω αναφέρονται κάποιες από τις διαδικασίες που θα έπρεπε να έχετε:

- Διορθωτική και Αποτρεπτική Ενέργεια: όταν γίνεται λάθος στη διαδικασία πρέπει να βρίσκετε την αιτία και να δίνετε μια λύση που θα παρεμποδίζει το λάθος να ξανασυμβεί
- Προληπτική συντήρηση/βαθμονόμηση: διαδικασία που εξηγεί πώς θα συντηρείται ο εξοπλισμός και πώς θα γίνεται βαθμονόμηση των μηχανημάτων. Πρέπει να περιέχει οδηγίες για τις ενέργειες που θα λάβουν χώρα αν κατά τον έλεγχο βρεθεί ότι η λειτουργία του εξοπλισμού είναι εκτός των αποδεκτών ορίων
- Εκπαίδευση: διαδικασία που εξηγεί λεπτομερώς πώς θα διαβεβαιώσετε ότι το προσωπικό έχει την εκπαίδευση, την εμπειρία και την συνεχιζόμενη επιμόρφωση που απαιτείται για τη συγκεκριμένη μονάδα που οργανώνετε
- Έλεγχος μεταβολών: κατευθύνει τα βήματα που θα ακολουθήσει το προσωπικό σε περίπτωση που κάτι αλλάξει είτε στο σχεδιασμό του έργου, στην γραπτή τεκμηρίωση, στον εξοπλισμό ή στις διαδικασίες.
- Λήψη αποτελεσμάτων εκτός προδιαγραφών: πρέπει να έχετε μια διαδικασία χειρισμού αυτών των αποτελεσμάτων, η οποία θα καθορίζει το κατά πόσο υπήρχε ξεκάθαρη και σχετική με το εργαστήριο αιτία για να προκύψει αυτό το ανώμαλο αποτέλεσμα
- Αποκλίσεις: Αποκλίσεις θα υπάρξουν σίγουρα, αλλά πρέπει να καταγράφονται και να γίνονται οι σχετικές διορθωτικές ενέργειες.
- Διερευνήσεις σφαλμάτων/αποτυχιών: διερευνήσεις γίνονται για να τεκμηριωθεί η έρευνα και οι προκύπτουσες ενέργειες που σχετίζονται με μια εκτός προδιαγραφών παρτίδα ή με παράπονα ασθενών.
- Έλεγχοι: πρόκειται για τις διαδικασίες με τις οποίες αξιολογούνται ως προς την αποτελεσματικότητά τους όλα τα άλλα συστήματα ποιότητας και η συμπεριφορά του προσωπικού επίσης. Πρέπει να έχετε μια διαδικασία η οποία θα περιγράφει αναλυτικά τον τρόπο με τον οποίο θα διενεργούνται οι έλεγχοι και τι θα συμβεί ως αποτέλεσμα κάθε ελέγχου.
- Αναφορές: Λίστα όλων των κανονιστικών διατάξεων του κράτους, του Οργανισμού στον οποίο ανήκετε και των τεχνικών προτύπων που εφαρμόζονται.

Παρακάτω δίνεται παράδειγμα ενός Qualification Matrix

Description	Com	IQ	OQ	PQ	CSV	Other
<i>Equipment and Control Systems</i>						
Ultrasonic Washer 600	X	X	X	X	X	Cleaning
Cryogenic Freeze Dryer 1000	X	X	X	X	X	Cleaning
Filling Line with Isolator 101	X	X	X	X	X	Cleaning
Autoclave 610	X	X	X	X	NA	Cleaning
Formulation System DCS Modules	X	X	X	X	X	NA
Building Management System	X	X	X	X	X	NA
<i>Utilities</i>						
Fire Water System	X	NA	NA	NA	NA	NA
HVAC	X	X	X	X	NA	NA
DEMIN Water	X	X	X	NA	NA	NA
Nitrogen	X	X	X	NA	NA	NA
Plant Steam	X	X	X	NA	NA	NA
Compressed Air	X	X	X	NA	NA	NA

Key:

Com - Commissioning

IQ - Installation Qualification

OQ - Operational Qualification

PQ - Performance Qualification

CSV - Computer System Validation

NA - Not Applicable

Εργασία ομάδων Σχεδιασμός φαρμακευτικού προϊόντος (Product Design)



1. Αντιστοιχίστε το φάρμακό σας στον κύκλο ζωής ενός φαρμάκου
Δηλαδή περιγράψτε:
(α) ποιες είναι οι ανάγκες που υπάρχουν και σας ωθούν να προχωρήσετε στην παραγωγή αυτού του προϊόντος,
(β) Περιγράψτε ποια θα είναι η πολιτική που θα ακολουθήσετε (π.χ. δεν θα παρασκευάζονται διαλύματα παρεντερικής διατροφής στις κλινικές γιατί υπάρχει κίνδυνος μικροβιακής επιμόλυνσης, θα χρησιμοποιήσουμε ηλεκτρονική συνταγή η οποία θα συμφωνεί με τυποποιημένα πρωτόκολλα διατροφής, θα κάνουμε τεστ συμβατότητας κλπ)
2. Κοιτάξτε στη βιβλιογραφία για κάθε πληροφορία σχετικά με την ασφάλεια που θα μπορούσε να βελτιώσει το προϊόν και δώστε τα βιβλιογραφικά δεδομένα στα οποία θα βασιστείτε για την φαρμακευτική ανάπτυξη του προϊόντος (π.χ. τις κατευθυντήριες οδηγίες των σχετικών με το θέμα σας επαγγελματικών οργανισμών, τις κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Ένωσης, τις πληροφορίες από τη διεθνή βιβλιογραφία και τις πληροφορίες που μπορούν να σας δώσουν οι προμηθευτές)
3. Μάθετε και προσδιορίστε τι κάνετε συγκριτικά με αυτό που θα έκανε η βιομηχανία
4. Προσδιορίστε με ποιόν τρόπο θα βελτιώσετε το προϊόν σας μέσω ποιοτικού σχεδιασμού (ή παραδεχτείτε ότι θα υιοθετήσετε μια παραδοσιακή επαναλήψιμη διαδικασία)
5. Εντοπίστε τυχόν υπάρχουσες ειδικές βελτιώσεις σε σχέση με προηγούμενα προϊόντα
6. Ορίστε το προϊόν και τη διαδικασία παραγωγής του πλήρως και με ακρίβεια (αν δεν μπορείτε... προσδιορίστε ποια είναι η περίπτωση και τον κίνδυνο)
7. Δώστε στοιχεία για την σταθερότητα ή/και τα προβλήματα σταθερότητας που αντιμετωπίζετε με το προϊόν σας και ορίστε τον χρόνο ζωής και την ημερομηνία λήξης του προϊόντος σας
8. Προσδιορίστε πώς το προϊόν σας σχετίζεται με την δική σας πολιτική ανάπτυξης (επινοήστε μία αν είναι ανάγκη)

Εργασία ομάδων Διασφάλιση Ποιότητας – Ποιοτικός έλεγχος



Σκοπός είναι να δείξετε με ποιόν τρόπο χρησιμοποιείται η διασφάλιση ποιότητας εκ των προτέρων, για να εξασφαλιστεί ότι τα πράγματα πάνε καλά και όχι το γιατί πήγαν άσχημα.

- 1. Παρουσιάστε το δικό σας Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας (π.χ. θα περιέχει Ανάλυση κινδύνου, Validation Master Plan, Έγγραφα: Γραπτή τεκμηρίωση), Ποιοτικό έλεγχο, Παρακολούθηση διαδικασιών, Έλεγχο/Επιθεώρηση διαδικασιών,**
 - 1.1 Ρυθμίσεις διασφάλισης ποιότητας που αφορούν το προϊόν σας
 - 1.2 Νοσοκομείο στο οποίο θα παρασκευαστεί
 - 1.3 Πρότυπα με τα οποία θα δουλέψετε (ISO, σύστημα διαχείρισης ποιότητας)

- 2. Πραγματοποιήστε την δική σας Ανάλυση Κινδύνου Ποιότητας (Risk Analysis)**
 - 2.1 Βρείτε πού υπάρχει κίνδυνος λάθους από την αρχή μέχρι το τέλος της διαδικασίας παραγωγής του προϊόντος που αναλάβατε να παρασκευάσετε (π.χ. στη συνταγή, στους υπολογισμούς, στην παρασκευή, στη διανομή κλπ)
 - 2.2 Καταρτίστε έναν πίνακα 7 στηλών, στον οποίο θα βάλετε στην 1^η στήλη τις κρίσιμες παραμέτρους, στη 2^η στήλη τη βλάβη που μπορεί να συμβεί, στην 3^η τη σοβαρότητα της βλάβης, στην 4^η στήλη την πιθανότητα που έχει να συμβεί αυτή η βλάβη, στην 5^η την πιθανότητα να ανιχνευτεί αυτή η βλάβη,

στην 6^η στήλη την ποσοτική εκτίμηση του κινδύνου εφαρμόζοντας τον τύπο:

Ποσοτική εκτίμηση κινδύνου: $Kίνδυνος = S \times O \times D$
($S = \text{Σοβαρότητα βλάβης}, O = \text{Πιθανότητα να συμβεί βλάβη}, D = \text{Πιθανότητα ανίχνευσης βλάβης}$)

και στην 7^η στήλη τα μέτρα που θα πάρετε για να αποφύγετε τους αντίστοιχους κινδύνους.

- 2.3 Δώστε τα συμπεράσματά σας από την Ανάλυση του Κινδύνου Ποιότητας (Risk Analysis) (Προσδιορίστε αν αποδέχεστε τον κίνδυνο και αν θα προχωρήσετε μετά από τις εκτιμήσεις που έγιναν στην παραγωγή του προϊόντος ή όχι)
- 2.4 Αποφασίστε ποιο είναι το αποδεκτό σκορ κινδύνου για τη δική σας διαδικασία παραγωγής προϊόντος στο Νοσοκομείο σας
- 2.5 Ορίστε τη σειρά των ενεργειών/δραστηριοτήτων σας κατά τρόπο ώστε να μειώνεται ο κίνδυνος

3. Περιγράψτε τις διαδικασίες που θα ακολουθήσετε προκειμένου να αναφέρετε αδυναμίες και ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με το προϊόν σας

4. Φτιάξτε ένα Validation Master Plan:

- 4.1 Ετοιμάστε έναν Πίνακα όπου:
 - **στην 1^η στήλη** θα βάλετε τις εγκαταστάσεις, τον εξοπλισμό και τις διαδικασίες που πρόκειται να επικυρωθούν και τις οποίες θα ομαδοποιήσετε (π.χ. ενέργειες που αφορούν τον εξοπλισμό, ενέργειες που αφορούν τις εγκαταστάσεις, ενέργειες που αφορούν το προϊόν, ενέργειες που αφορούν την καθαριότητα, ενέργειες που αφορούν το προσωπικό, ενέργειες που αφορούν την εκπαίδευση του προσωπικού)
 - **στη 2^η στήλη** θα αναφέρετε σε ποιο επαγγελματικό πρότυπο βασίζεται η κάθε επικύρωση (π.χ. στο GMP)

- **στην 3^η στήλη** θα αναφέρετε το αντίστοιχο έγγραφο πιστοποίησης για κάθε χώρο, μηχάνημα ή διαδικασία της 1^{ης} στήλης (αναφέρετε ποια θα είναι η δομή των δικών σας εγγράφων: π.χ. σχέδια επικύρωσης, πρωτόκολλα, αναφορές)
 - **στην 4^η στήλη** θα αναφέρετε κάθε πότε θα γίνεται έλεγχος προκειμένου να επανεξεταστεί η διατήρηση της ορθής λειτουργίας των χώρων και του εξοπλισμού καθώς και η συμμόρφωση των ενεργειών/δραστηριοτήτων με τα επαγγελματικά πρότυπα.
- 4.2 Να ορίσετε με ποιόν τρόπο θα αξιολογήσετε την συμμόρφωση του προσωπικού με τις κατευθυντήριες οδηγίες των επαγγελματικών προτύπων που χρησιμοποιείτε

5. Αναφέρετε σε έναν κατάλογο τι θα περιλαμβάνει το δικό σας σύστημα ποιοτικού ελέγχου.

Για παράδειγμα:

- έλεγχος εγκαταστάσεων
- έλεγχος συσκευών
- έλεγχος πρώτων υλών,
- έλεγχος διαδικασιών παραγωγής
- έλεγχος τελικού προϊόντος
- έλεγχος συσκευασίας
- έλεγχος σταθερότητας κλπ.

6. Ορίστε τις προδιαγραφές ποιότητας των συστατικών που χρησιμοποιήσατε στην παραγωγή του προϊόντος

7. Διατηρείστε τους δικούς σας ελέγχους των πιστοποιητικών ανάλυσης για να αποδείξετε ότι σας δόθηκε η σωστή κατεύθυνση (υπάρχει κίνδυνος εδώ)

8. Αναφέρετε με ποιους τρόπους θα ελέγχετε την ποιότητα των εγκαταστάσεών σας (π.χ. monitoring), των πρώτων υλών σας, των συσκευασιών σας (π.χ. σύγκριση με υλικό αναφοράς), των τελικών παρασκευασμάτων σας (π.χ. μικροβιολογικός έλεγχος, έλεγχος σταθερότητας, κλπ), των διαδικασιών σας.

9. Αναφέρετε με ποια εργαστήρια θα χρειαστεί να συνεργαστείτε και γιατί

10. Αναφέρετε με ποιο επαγγελματικό πρότυπο ποιότητας συμμορφώνεστε (π.χ. με το GMP)

- 11.** Ορίστε τα εκπαιδευτικά προγράμματα για τους τεχνικούς και τον αριθμό των στείρων παρασκευασμάτων που πρέπει να κάνει ο καθένας προτού γίνει η αξιολόγηση της ικανότητάς του να παρασκευάζει στείρα προϊόντα (π.χ. κάθε τεχνικός θα πρέπει να παρασκευάσει 30 στείρα παρασκευάσματα, επανάληψη της διαδικασίας κάθε έτος)
- 12.** Σκεφτείτε ποιοι ανεξάρτητοι ελεγκτές και με ποιόν τρόπο θα μπορούσαν να ελέγξουν την ποιότητα των προϊόντων που προμηθευτήκατε για την παρασκευή του προϊόντος σας. Βεβαιωθείτε ότι οι προμηθευτές σας εργάζονται σύμφωνα με τα Ευρωπαϊκά Πρότυπα
- 13.** Αναφέρετε ποιοι θα είναι οι εξωτερικοί (π.χ. το μικροβιολογικό εργαστήριο που κάνει τεστ στειρότητας και μικροβιολογικούς ελέγχους) και ποιοι οι εσωτερικοί έλεγχοι που θα δεχτείτε (π.χ. εσωτερικός έλεγχος μπορεί να γίνει από το Τμήμα Διασφάλισης Ποιότητας του οργανισμού στον οποίο ανήκετε) και κάθε πότε θα γίνονται.
- 14.** Σημειώστε ότι τα πρόσωπα που διενεργούν τους εσωτερικούς και τους εξωτερικούς ελέγχους έχουν την κατάλληλη εκπαίδευση.

Εργασία ομάδων Υλικά συσκευασίας (Ολοκλήρωση παρουσίασης)



1. Προσδιορίστε τον περιέκτη που θα χρησιμοποιήσετε (Δείγμα του περιέκτη που θα χρησιμοποιήσετε και το οποίο θα συμφωνεί απόλυτα με τις προδιαγραφές που έχετε θέσει εξ αρχής, πρέπει να κρατηθεί ως «δείγμα αναφοράς» με το οποίο θα συγκρίνετε τους περιέκτες κάθε νέας παρτίδας που θα παραλαμβάνετε από τον προμηθευτή σας)
2. Χρησιμοποιείτε ένα υλικό που να καλύπτεται από την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία
3. Βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε ένα «δείγμα αναφοράς» για το τεστ σταθερότητας που θα κάνετε
4. Αν δεν υπάρχει μονογραφία για τον διαθέσιμο περιέκτη στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, φτιάξτε ένα πρωτόκολλο ελέγχου σχετικό με το προϊόν σας
5. Αποκτήστε ένα συμβόλαιο με τον προμηθευτή που σας παρέχει τους περιέκτες, ώστε να διασφαλίσετε την ομοιόμορφη ποιότητα του παραδιδόμενου προϊόντος (των περιεκτών) από παρτίδα σε παρτίδα .
6. Κάνετε ελέγχους συμμόρφωσης σε κάθε νέα παρτίδα περιεκτών που παραλαμβάνετε: Οι περιέκτες που παραλαμβάνετε κάθε φορά πρέπει να ανταποκρίνονται στις προδιαγραφές που έχετε θέσει εξ αρχής και να συμφωνούν με το «δείγμα αναφοράς» που έχετε κρατήσει για να διενεργείτε τον έλεγχο συμμόρφωσης σε κάθε νέα παρτίδα που έρχεται στη μονάδα σας.