



ΑΝΟΙΚΤΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΚΥΠΡΟΥ

ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
*«Διοίκησης, Τεχνολογίας και
Ποιότητας»*

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

Κατασκευαστικές /Κτιριακές Απαιτήσεις
Ποιότητας στην Φαρμακοβιομηχανία. Η
Συγκριτική Ανάλυση με Θέμα Σύγκριση
Κτιριακών Απαιτήσεων Ποιότητας
EMA-FDA.

Σταματέλου Λαμπρινή

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
Στέλλα Σοφianoπούλου

ΛΕΥΚΩΣΙΑ, ΜΑΪΟΣ, 2018

Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης

**Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών Διοίκησης,
Τεχνολογίας και Ποιότητας**

Μεταπτυχιακή Διατριβή

**Κατασκευαστικές /Κτιριακές Απαιτήσεις Ποιότητας στην
Φαρμακοβιομηχανία. Η Συγκριτική Ανάλυση με Θέμα
Σύγκριση Κτιριακών Απαιτήσεων Ποιότητας EMA-FDA.**

Λαμπρινή Σταματέλου

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
Στέλλα Σοφιανοπούλου**

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή υποβλήθηκε προς μερική εκπλήρωση των απαιτήσεων για απόκτηση μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών στην Διοίκηση, Τεχνολογία και Ποιότητα από τη Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης του Ανοικτού Πανεπιστημίου Κύπρου.

Μάιος 2018

Λευκή σελίδα

Περίληψη

Στην παρούσα μελέτη αναλύονται τα βασικά πρότυπα ποιότητας και οι κανονισμοί που εφαρμόζονται στην φαρμακευτική βιομηχανία με κυριότερα το ISO 9001:2015 και τους κανόνες Ορθής Πρακτικής Παρασκευής (GMP). Επίσης μελετώνται οι κτιριακές απαιτήσεις στα τρία βασικά τμήματά της (παραγωγή- συσκευασία- αποθήκη) συμπεραίνοντας ότι απαιτούνται χώροι με αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες ώστε να εξασφαλιστεί η προστασία των πρώτων υλών και των τελικών προϊόντων- φαρμάκων που θα διατεθούν στον ασθενή. Τέλος συγκεντρώνονται οι διαφορές δύο βασικών ρυθμιστικών φορέων, ο FDA και ο EMA, ως προς τις κτιριακές απαιτήσεις τους και προτείνονται λύσεις για τον περιορισμό τους. Η μελέτη αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός εξειδικευμένου διερευνητικού οδηγού εφαρμογής σε κάθε επιστήμονα του χώρου που καλείται να μελετήσει ή να εφαρμόσει τους ισχύοντες κανονισμούς.

Summary

The present study analyzes the basic quality standards and regulations applied in the pharmaceutical industry, principally ISO 9001: 2015 and Good Manufacturing Practice (GMP) rules. Also, the building requirements in its three main parts (production - packaging - warehouse) are being studied, concluding that spaces with strictly controlled conditions are required to ensure the protection of raw materials and finished products - medicines to be made available to the patient. Finally, the differences between two key regulatory bodies, FDA and EMA, about their building requirements are gathered and solutions are proposed to limit them. This study has resulted in the creation of useful aid to any scientist in the field who is required to study or apply the applicable regulations.

iv

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Στέλλα Σοφianoπούλου για την πολύτιμη βοήθειά της στη διεκπεραίωση αυτής της διπλωματικής μεταπτυχιακής εργασίας. Οι επικοινωνητικές συζητήσεις μας επί του εξεταζόμενου θέματος, καθ' όλο το χρονικό διάστημα εκπόνησης της διατριβής, αποδείχθηκαν καταλυτικές για τη συγγραφή της. Η προθυμία της ήταν ο πιο σημαντικός παράγοντας για να ολοκληρωθεί η παρούσα διατριβή.

Επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στους γονείς μου, την αδερφή μου και τον σύζυγό μου για την αμέριστη συμπαράστασή τους καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής.

Περιεχόμενα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	8
Εισαγωγή	8
1.1 Παραγωγή	9
1.2 Συσκευασία	9
1.3 Αποθήκη	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	11
Κριτική ανάλυση προτύπων και κανονισμών που ισχύουν στη φαρμακευτική βιομηχανία	11
2.1 Πρότυπο EN ISO 9001.....	11
2.2 Κανόνες ορθής πρακτικής παρασκευής GMP	13
2.3 Πρότυπο ISO 9001 έναντι κανόνων ορθής πρακτικής παρασκευής GMP	14
2.4 Κανόνες Ορθής Πρακτικής Διανομής GDP	15
2.5 Ορθή Εργαστηριακή Πρακτική GLP	16
2.6.Κανόνες ορθής αποθήκευσης GSP	16
2.7 Πρότυπο ISO 14644	17
2.8 Ευρωπαϊκό πρότυπο EN 1822	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	19
Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας στην Παραγωγή και τη Συσκευασία.....	19
3.1 Αξιολόγηση κτιριακών απαιτήσεων ποιότητας στο στάδιο σχεδιασμού μιας φαρμακευτικής μονάδας	20
3.2 Καθορισμός ροής υλικών/προσωπικού και πρόληψη επιμολύνσεων	21
3.3 Προσδιορισμός υλικού σκελετού κτιριακής εγκατάστασης	23
3.4 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για την κατασκευή τοίχων και διαχωριστικών.....	23
3.5 Προσδιορισμός υλικών κτιριακής εγκατάστασης καθαρού δωματίου	26
3.6 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για την οροφή καθαρών χώρων	27
3.7 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για πόρτες και παράθυρα.....	29
3.8 Χαρακτηριστικά δαπέδου καθαρών χώρων	31
3.9 Απαιτήσεις ποιότητας για τις κτιριακές προσόψεις	32
3.10 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας στη μόνωση	33
3.11 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για τον κλιματισμό καθαρών χώρων –BMS	33

3.12 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για τον εξαερισμό καθαρών χώρων	36
3.13 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για την χρήση των αεροφρακτών με διασύνδεση (Airlocks με interlinking).....	37
3.14 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για το χώρο του πλυντηρίου	39
3.15 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για τους χώρους του ζυγιστηρίου	40
3.16 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για τους διαδρόμους των χώρων παραγωγής και συσκευασίας και διαφορά πίεσης	46
3.17 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για τον χώρο των αποδυτηρίων	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	50
Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για τους χώρους αποθήκευσης.....	50
4.1 Έκταση χώρων αποθήκευσης.....	50
4.2 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για τον φωτισμό των χώρων αποθήκευσης	50
4.3 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για τους χώρους εισόδου και εξόδου των εμπορευμάτων (Maas & Peither,2017).....	51
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	53
Σύγκριση των κτιριακών απαιτήσεων ποιότητας ανάμεσα στον Ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων (EMA) και στον Αμερικάνικο (FDA) (Dinva Krishnakumar, 2014)	53
5.1 Σχεδιασμός Εξοπλισμού, Διεργασιών & Εγκαταστάσεων.....	53
5.2 Ποιότητα αέρα	54
5.3 Ποιότητα νερού	54
5.4 Δοκιμές & έλεγχοι-Απαιτήσεις συλλογής δειγμάτων	55
5.5.Ταξινόμηση δωματίου / Διαχωρισμός αέρα.....	55
5.6 Διαφορές στην επιθεώρηση των κτιριακών εγκαταστάσεων.....	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	59
Επίλογος	Error! Bookmark not defined.
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	61

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή

Η φαρμακευτική βιομηχανία ανακαλύπτει, αναπτύσσει, παράγει και εμπορεύεται φαρμακευτικά προϊόντα - πιο γνωστά ως φάρμακα (Γεωργακοπούλου Π., 2017). Το κάθε φάρμακο για να χορηγηθεί στον ασθενή πρέπει να διαθέτει την κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή που συνίσταται από τον συνδυασμό της δραστικής ουσίας σε καθορισμένη περιεκτικότητα και των εκδόχων, φαρμακολογικώς αδρανών ουσιών που παρέχουν τις επιθυμητές ιδιότητες στο τελικό σκεύασμα, ώστε να εξασφαλίζεται η αποτελεσματικότητα και η ποιότητά του για τον ασθενή (Γεωργακοπούλου Π., 2017). Η φαρμακευτική βιομηχανία διαφοροποιείται ως προς τη νομοθεσία και τις κανονιστικές διατάξεις που καλείται να εφαρμόσει ανάλογα με την φαρμακοτεχνική μορφή την οποία επιλέγει να ειδικευτεί (Γεωργακοπούλου Π., 2017). Η παρούσα μελέτη πραγματεύεται τις κατασκευαστικές και κτιριακές απαιτήσεις των φαρμακευτικών βιομηχανιών που παράγουν προϊόντα στερεής φαρμακοτεχνικής μορφής (δισκία ή κάψουλες). Για την παραγωγή στερεών φαρμακοτεχνικών μορφών απαιτούνται χώροι παραγωγής, συσκευασίας και αποθηκών με ελεγχόμενες συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας για να εξασφαλιστεί η προστασία των πρώτων υλών και των τελικών προϊόντων, απαιτήσεις που διαφοροποιούνται σε επίπεδο αυστηρότητας από αυτές που ισχύουν για τα υγρά και ενέσιμα φάρμακα.

Είναι υποχρέωση των εταιριών να εφαρμόζουν την νομοθεσία και τις κανονιστικές διατάξεις σε ότι αφορά τις κτιριακές απαιτήσεις, την καθαριότητα, την ποιότητα, τους ελέγχους των φαρμάκων και όλα τα απαραίτητα έγγραφα που πρέπει να διατηρούν επί σειρά ετών ως αποδεικτικά στοιχεία των εφαρμοζόμενων πρακτικών.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάλυση των προτύπων και των κανονισμών που υποχρεούται να εφαρμόσει η φαρμακευτική βιομηχανία στις

κτιριακές εγκαταστάσεις καθώς και η σύγκριση των απαιτήσεων που καθορίζονται από τον EMA και τον FDA. Η ανάγκη για την πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης προέκυψε από το γεγονός ότι δεν υπάρχουν εγχειρίδια που να συγκεντρώνουν τα δεδομένα κτιριακών και κατασκευαστικών απαιτήσεων για τη φαρμακευτική βιομηχανία παρά μόνο μεμονωμένες αναλύσεις και οδηγίες που καταγράφει η κάθε εταιρία.

Θα ακολουθήσει μια συνοπτική περιγραφή των βασικών κτιριακών απαιτήσεων που αφορούν τα στάδια παραγωγής, συσκευασίας και αποθήκευσης σε μία φαρμακευτική βιομηχανία στερεών φαρμακοτεχνικών μορφών.

1.1 Παραγωγή

Στους χώρους της παραγωγής γίνεται η επεξεργασία των πρώτων υλών σε συγκεκριμένες συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας που παρακολουθούνται από συστήματα (συγκεκριμένα το bms και το ems) προκειμένου να μην αποκλίνουν από τα απαιτούμενα όρια όπως αυτά γνωστοποιούνται από τους προμηθευτές αλλά και καθορίζονται από τις εκάστοτε ισχύουσες κανονιστικές διατάξεις. Οι χώροι είναι κατασκευασμένοι από υλικά τα οποία καθαρίζονται εύκολα και δεν συγκρατούν μικροοργανισμούς. Ο κλιματισμός και ο εξαερισμός είναι τέτοιοι ώστε να διατηρούν τις συνθήκες και να μην επιμολύνουν τους χώρους.

1.2 Συσκευασία

Στους χώρους της συσκευασίας όπου το φάρμακο είναι εκτεθειμένο στον ατμοσφαιρικό αέρα (πρωτογενής συσκευασία) οι απαιτήσεις είναι ίδιες με αυτές των χώρων της παραγωγής.

1.3 Αποθήκη

Τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την συσκευασία των φαρμάκων (αλουμινόφυλλο, κουτί, οδηγία), οι πρώτες ύλες καθώς και τα φάρμακα ως

τελικό προϊόν πρέπει να αποθηκεύονται σε συγκεκριμένες συνθήκες (απόκλιση στην υγρασία ενδέχεται να καταστρέψει τα χάρτινα κουτιά και τις οδηγίες ενώ η θερμοκρασία επηρεάζει και το συσκευασμένο προϊόν). Στις αρμοδιότητες της αποθήκης ανήκει και η διανομή των προϊόντων, οπότε δημιουργείται μεγάλος όγκος αποδεικτικών εντύπων , που πιστοποιεί σε κάθε ελεγκτικό οργανισμό ότι οι παραλαβές των πρώτων υλών, η διατήρηση/ αποθήκευσή τους και η αποστολή των τελικών προϊόντων/ φαρμάκων έγιναν σύμφωνα με τις ισχύουσες διαδικασίες και κανονισμούς.

Στο τέλος της μελέτης θα γίνει μία σύγκριση ανάμεσα στον Ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων (EMA) και στον Αμερικάνικο (FDA) όσον αφορά τις διαφορετικές κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας που πρέπει να ληφθούν υπόψη στα στάδια σχεδιασμού, κατασκευής και χρήσης των χώρων παραγωγής, συσκευασίας και αποθήκης ώστε να εξασφαλιστεί η ορθή λειτουργία αυτών των χώρων και η παροχή ποιοτικών φαρμάκων στους ασθενείς. Θα δοθεί βάση στις προϋποθέσεις που πρέπει να πληροί η βιομηχανία προκειμένου να πάρει την έγκριση από τον καθένα και θα περιγραφεί και η διαφορετική φιλοσοφία των δύο ρυθμιστικών αρχών κατά τις επιθεωρήσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Κριτική ανάλυση προτύπων και κανονισμών που ισχύουν στη φαρμακευτική βιομηχανία

2.1 Πρότυπο EN ISO 9001

Το πρότυπο EN ISO 9001 αποτελεί τη βάση που είναι απαραίτητη για να κτισθεί ένα Σύστημα Διασφάλισης Ποιότητας σε μια φαρμακοβιομηχανία. Ορίζει τις απαιτήσεις, σύμφωνα με τις οποίες πρέπει να λειτουργεί μια επιχείρηση ώστε το τελικό προϊόν να κρίνεται ικανοποιητικό τόσο από τους πελάτες της όσο και από τα λοιπά ενδιαφερόμενα μέρη.

Τον Σεπτέμβριο του 2015 δημοσιεύθηκε η νέα και επί του παρόντος ισχύουσα έκδοση **ISO 9001:2015**. Η πιο σημαντική νέα διάσταση του ISO 9001:2015 αφορά στην εδραίωση της επονομαζόμενης «Νέας Δομής Προτύπων» (High Level Structure) με στόχο να δημιουργηθεί μια κοινή μορφή και γλώσσα στα πρότυπα που να επιτρέπει την εναρμόνιση των συστημάτων διαχείρισης (όπως πχ με το ISO 14001, OHSAS 18001 κ.α.) (ISO 9001:2015). Σύμφωνα με το ISO 9001:2015, η αξιολόγηση των κινδύνων (risk assessment) είναι ιδιαίτερα σημαντική για κάθε είδους οργανισμό. Για τον λόγο αυτό, για πρώτη φορά εισάγεται η σχετική προσέγγιση (Risk - Based Thinking). Πλέον απαιτούνται τεκμηριωμένες πληροφορίες και όχι έγγραφα και αποδεικτικά στοιχεία (αρχεία). Κάτι τέτοιο καθιστά τη διαχείριση των εγγράφων και των αρχείων πιο ευέλικτη μειώνοντας τις απαιτήσεις για τεκμηρίωση, δίνοντας έμφαση στη αξία της οργάνωσης και στον πελάτη (ISO 9001:2015). Σε δύο σημεία στη νέα έκδοση, γίνεται αναφορά στα επονομαζόμενα «ενδιαφερόμενα μέρη» συμπεριλαμβανομένων των εργαζομένων, συνεργατών προμηθευτών και άλλα μέρη που σχετίζονται με το σύστημα διαχείρισης ποιότητας, όπως οικονομικούς οργανισμούς, τοπική κοινωνία ή ακόμη και ανταγωνιστές, τα συμφέροντα των οποίων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη από τον εκάστοτε οργανισμό. Η ανάθεση ρόλων και αρμοδιοτήτων έχει αναθεωρηθεί. Η ευθύνη της διοίκησης

επεκτείνεται έτσι ώστε να περιλαμβάνει τις διαστάσεις του ηγετικού ρόλου, της σημασίας των ενδιαφερομένων μερών και του στρατηγικού σχεδιασμού.

Τα οφέλη από την εφαρμογή του σε μία επιχείρηση είναι πολλά, ενδεικτικά αναφέρονται (TUV NORD GROUP, ISO 9001:2015):

- Ενίσχυση της φήμης μιας επιχείρησης εξασφαλίζοντας την εμπιστοσύνη των πελατών
- Μείωση του παραγωγικού κόστους λόγω βελτιστοποίησης της διαχείρισης των πόρων και του χρόνου
- Βελτίωση της ευαισθητοποίησης των εργαζομένων στη διαχείριση ποιότητας
- Συνεχή βελτίωση των διεργασιών με βάση την εφαρμογή αντικειμενικών μηχανισμών παρακολούθησης και μέτρησης, και επομένως την αναβάθμιση των διεργασιών της εταιρείας ώστε να παράγεται προστιθέμενη αξία
- Μεγαλύτερη ανταγωνιστικότητα
- Βελτιωμένη παραγωγικότητα / αποδοτικότητα
- Βελτιωμένη ποιότητα υπηρεσιών / προϊόντων
- Αυξημένες πωλήσεις/ Ικανοποιημένους πελάτες

Γενικά το πρότυπο διασφάλισης ποιότητας ISO 9001 μπορεί να μην έχει ως αποτέλεσμα ποιότητα παγκοσμίου επιπέδου (όπως συμβαίνει με τα Μοντέλα Ολικής Ποιότητας), παρέχει όμως τη δυνατότητα πιστοποίησης του οργανισμού που τα εφαρμόζει και αυτό διότι είναι πρότυπο συνεχούς βελτίωσης διαδικασιών και όχι πρότυπο συμμόρφωσης με κάποιες δεδομένες προδιαγραφές. Το ISO 9001 είναι ένα πρότυπο διεθνούς ισχύος και όχι βραβείο που αναφέρεται σε μια ποιότητα κοινού παρανομαστή, και δεν θα πρέπει να συγχέεται με βραβεία όπως το Ευρωπαϊκό Βραβείο Ποιότητας (E.Q.A.) που αναφέρονται σε μια ποιότητα του «καλύτερου στο είδος του». Είναι προσανατολισμένο στο Σύστημα και δίνει έμφαση στον έλεγχο. Ως γενικό κριτήριο του ορίζεται η ικανοποίηση των πελατών και αποζητά τη διόρθωση μετά από παράπονα αυτών.

2.2 Κανόνες ορθής πρακτικής παρασκευής GMP

Οι Ορθές Πρακτικές Παρασκευής (GMP) των φαρμάκων αποτελούν στοιχείο της διασφάλισης της ποιότητας, που εγγυάται ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα παράγονται και ελέγχονται με συνέπεια και σύμφωνα με τα πρότυπα ποιότητας που αντιστοιχούν στην εργασία τους. Οι βασικές απαιτήσεις της GMP είναι οι εξής (Eudralex,2005):

- Κάθε διαδικασία παραγωγής είναι σαφώς καθορισμένη και έχει επανεξεταστεί συστηματικά υπό το πρίσμα της εμπειρίας. Πρέπει να αποδειχθεί ότι η μέθοδος είναι ικανή να παράγει κατ' επανάληψη φάρμακα που ανταποκρίνονται στις προδιαγραφές τους.
- Τα κρίσιμα στάδια παραγωγής και όλες οι σημαντικές διαφοροποιήσεις έχουν επικυρωθεί.
- Κάθε μέσο που είναι αναγκαίο για την εφαρμογή της GMP είναι, μεταξύ άλλων:
 - εξειδικευμένο και κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό
 - κατάλληλη τοποθεσία και επαρκής χώρος
 - επαρκής εξοπλισμός και υπηρεσίες
 - σωστά προϊόντα, δοχεία και ετικέτες
 - εγκεκριμένες διαδικασίες και οδηγίες
 - κατάλληλη αποθήκευση και μεταφορά εγκαταστάσεων
- Οι οδηγίες και οι διαδικασίες να είναι γραμμένες σε κατάλληλο ύφος και να χρησιμοποιούν ένα σαφές και ξεκάθαρο λεξιλόγιο, που να έχει προσαρμοστεί στα παρεχόμενα μέσα.
- Οι επιχειρήσεις εκπαιδεύονται για να μπορούν να εφαρμόσουν σωστά τις διαδικασίες.
- Οι έλεγχοι πραγματοποιούνται χειρωνακτικά ή με συσκευές καταγραφής κατά την παραγωγή. Αποδεικνύουν ότι όλα τα βήματα που απαιτεί η διαδικασία όντως ακολουθούνται και ότι η ποιότητα και η ποσότητα του

προϊόντος που λαμβάνεται συμμορφώνεται με τις προδιαγραφές του. Κάθε σημαντική απόκλιση καταγράφεται λεπτομερώς και εξετάζεται.

- Τα αρχεία παραγωγής και ιδιαίτερα της διανομής (χονδρική πώληση) διατηρούνται ούτως ώστε να μπορεί να εντοπιστεί το πλήρες ιστορικό μιας παρτίδας. Είναι γραμμένα με σαφήνεια και είναι εύκολα προσβάσιμα.
- Η διανομή των φαρμάκων να φέρει τον ελάχιστο κίνδυνο για την ποιότητά τους.
- Υπάρχει ένα οργανωμένο σύστημα ανάκλησης σε περίπτωση που καταστεί αναγκαία η ανάκληση μιας παρτίδας προϊόντος.
- Εξετάζονται καταγγελίες που αφορούν τα εμπορεύσιμα προϊόντα, διερευνούνται τα αίτια των ελαττωμάτων παραγωγής και η λήψη των κατάλληλων μέτρων, όχι μόνο όσον αφορά το ίδιο το ελαττωματικό προϊόν, αλλά και για να αποφευχθεί η επανάληψη αυτών των ελαττωμάτων.

2.3 Πρότυπο ISO 9001 έναντι κανόνων ορθής πρακτικής παρασκευής GMP

Ένα από τα κύρια προβλήματα της σύγκρισης της GMP και του ISO είναι ότι τα δύο πρότυπα δεν είναι τα ίδια και δεν προσπαθούν να κάνουν το ίδιο πράγμα. Το GMP είναι ένα πρότυπο ποιότητας προϊόντος, με έμφαση στη λήψη του σωστού ποιοτικού προϊόντος στον μοναδικό πελάτη των GMP - τον ασθενή. Από την άλλη πλευρά, το πρότυπο ISO 9001 αφορά περισσότερο τη λειτουργία μιας ολόκληρης επιχείρησης, στόχος της οποίας θα είναι η παροχή προϊόντος της σωστής ποιότητας - αλλά και άλλοι στόχοι είναι επίσης σημαντικοί. Ενώ οι GMP επικεντρώνονται στην Παραγωγή και τον Ποιοτικό Έλεγχο, το ISO επικεντρώνεται σε όλα τα τμήματα και διαδικασίες του οργανισμού.

Είναι αλήθεια ότι οι GMP έχουν πολύ μεγαλύτερο βάθος όταν πρόκειται να επικεντρωθούν στην ποιότητα των προϊόντων. Αυτό συμβαίνει γιατί αναφέρονται συγκεκριμένα στην φαρμακευτική βιομηχανία ενώ το ISO υστερεί διότι αποτελεί γενικό πρότυπο για όλους τους τύπους οργανισμών. Το ISO είναι ισχυρότερο από τους GMP στους τομείς αρμοδιοτήτων της ανώτατης διοίκησης

για το σύστημα ποιότητας, στη συνεχή βελτίωση όλων των διαδικασιών και στην εστίαση σε όλους τους πελάτες τόσο εσωτερικούς πελάτες όσο και εξωτερικούς. Εάν χρησιμοποιείται σωστά, το ISO ενθαρρύνει τον οργανισμό να παρακολουθεί, να εξετάζει και να βελτιώνει το σύστημα ποιότητας, προκειμένου να επιφέρει βελτιώσεις σε όλους τους τομείς.

Το ISO εξετάστηκε από τη φαρμακευτική βιομηχανία γενικά στα μέσα της δεκαετίας του 1990. Την εποχή εκείνη η έκδοση του ISO (η έκδοση του 1994) ήταν ένα πρότυπο ποιότητας προϊόντων (όπως το GMP). Αυτό δεν συμβαίνει τώρα καθώς είναι περισσότερο ένα πρότυπο για την ανώτατη διοίκηση ώστε να είναι σε θέση να συνδέσει το σύστημα ποιότητας με τις ανάγκες και τις προτεραιότητες της επιχείρησης. Υπάρχουν σαφώς περιοχές του ISO που δεν καλύπτονται από τους GMP. Παρομοίως υπάρχουν περιοχές GMP όπου παρέχεται πολύ μεγαλύτερο βάθος.

2.4 Κανόνες Ορθής Πρακτικής Διανομής GDP

Οι κανόνες Ορθής Πρακτικής Διανομής (**GDP**) εφαρμόζονται στη φαρμακευτική βιομηχανία και εξασφαλίζουν τα εξής:

- τα προϊόντα διανέμονται σύμφωνα με τη σχετική νομοθεσία
- διατηρούνται ανά πάσα στιγμή οι κατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης, συμπεριλαμβανομένης της διακίνησης εμπορευμάτων μεταξύ διαφόρων τμημάτων του δικτύου διανομής,
- η επιμόλυνση από άλλα προϊόντα αποφεύγεται
- πραγματοποιείται κατάλληλος κύκλος εργασιών των αποθεμάτων
- τα προϊόντα σε όλη την αλυσίδα διανομής αποθηκεύονται σε ασφαλείς περιοχές.

Επιπλέον, για να βοηθηθεί η καταπολέμηση της παραχάραξης, πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα που να επιτρέπει την ταχεία εύρεση και ανάκληση ελαττωματικών προϊόντων. Παράλληλα, απαιτείται ένα αποτελεσματικό

σύστημα ποιότητας για να διασφαλιστεί ότι το σωστό προϊόν παραδίδεται στη σωστή θέση εντός καθορισμένης χρονικής περιόδου.

Ο Αμερικάνικος οργανισμός FDA πιστεύει ότι οι κανόνες ορθής πρακτικής GDP θα πρέπει «να διευκολύνουν την κυκλοφορία των φαρμακευτικών προϊόντων σε όλη την αλυσίδα εφοδιασμού», ενώ ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων δήλωσε ότι οι GDP διασφαλίζουν «το επίπεδο ποιότητας που καθορίζεται από τους GMP και διατηρείται σε όλο το δίκτυο διανομής, έτσι ώστε τα εγκεκριμένα φάρμακα να διανέμονται χωρίς να μεταβάλλουν τις ιδιότητές τους».

2.5 Ορθή Εργαστηριακή Πρακτική GLP

Στο πλαίσιο της πειραματικής (μη κλινικής) έρευνας, η φράση Ορθή Εργαστηριακή Πρακτική ή GLP αναφέρεται συγκεκριμένα σε ένα σύστημα ποιότητας των ελέγχων διαχείρισης για ερευνητικά εργαστήρια και οργανισμούς ώστε να διασφαλιστεί η ομοιομορφία, η συνέπεια, η αξιοπιστία, η αναπαραγωγιμότητα, η ποιότητα και η ακεραιότητα των χημικών συμπεριλαμβανομένων των φαρμακευτικών προϊόντων. Η εμπειρία στην καθιέρωση ενός συστήματος ορθής εργαστηριακής πρακτικής (GLP) στη φαρμακοβιομηχανία συζητείται σε σχέση με την ιστορική εξέλιξη και τις συγκεκριμένες πτυχές του συστήματος: εκπαίδευση, ασφάλεια, τεκμηρίωση, εξοπλισμό και διαχείριση προσωπικού στο εργαστήριο.

2.6.Κανόνες ορθής αποθήκευσης GSP

Υπάρχουν 3 δείκτες της ικανότητας εξυπηρέτησης των φαρμακευτικών προϊόντων: ποιότητα, αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Ωστόσο, η παραγωγή φαρμάκων σύμφωνα με αυτά τα κριτήρια δεν εγγυάται την ποιότητα, την αποτελεσματικότητα και τη διατήρηση της ασφάλειας για ένα σημείο παράδοσης στον τελευταίο στόχο - τον καταναλωτή. Σήμερα, το σημαντικότερο διεθνές έγγραφο, το οποίο θέτει αυτές τις απαιτήσεις για ποιότητα, αποτελεσματικότητα και διατήρηση της ασφάλειας μέχρι το σημείο παράδοσης

στον τελευταίο στόχο - τον καταναλωτή, είναι οι κανόνες « Ορθής Πρακτικής Ασφάλειας- GLP».

2.7 Πρότυπο ISO 14644

Ένα ακόμα πρότυπο ISO που συναντάται στη φαρμακευτική βιομηχανία είναι το ISO 14644 που διακρίνεται σε δύο μέρη:

- Το πρότυπο ISO 14644-1: 2015 καθορίζει την ταξινόμηση της καθαρότητας του αέρα όσον αφορά τη συγκέντρωση σωματιδίων που εκπέμπονται σε καθαρούς χώρους και σε καθαρές ζώνες. Μόνο οι πληθυσμοί σωματιδίων που έχουν σωρευτικές κατανομές με βάση τα κατώτατα όρια μεγέθους σωματιδίων που κυμαίνονται από 0,1 μm έως 5 μm, λαμβάνονται υπόψη για σκοπούς ταξινόμησης. Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να χαρακτηρίσει τη φυσική, χημική, ακτινολογική, βιώσιμη ή άλλη φύση των αερομεταφερόμενων σωματιδίων. (Neiger J.,2007, ISO 14644-1,2015)
- Το πρότυπο ISO 14644-2: 2015 καθορίζει τις ελάχιστες απαιτήσεις για ένα σχέδιο παρακολούθησης του καθαρού χώρου σχετικά με την καθαριότητα του αέρα και τη συγκέντρωση σωματιδίων, βάσει παραμέτρων που μετρούν ή επηρεάζουν τη συγκέντρωση σωματιδίων στον αέρα. Δεν εξετάζει την παρακολούθηση της κατάστασης όσον αφορά πτυχές όπως η δόνηση ή η γενική συντήρηση των συστημάτων μηχανικής. Δεν προβλέπει την παρακολούθηση των πληθυσμών σωματιδίων που βρίσκονται εκτός του καθορισμένου εύρους μεγέθους σωματιδίων χαμηλότερου ορίου, από 0,1 μm έως 5 μm (ISO 14644-2,2015).

2.8 Ευρωπαϊκό πρότυπο EN 1822

Αυτό το νέο ευρωπαϊκό πρότυπο βασίζεται σε μεθόδους μέτρησης σωματιδίων που καλύπτουν τις περισσότερες ανάγκες για διαφορετικές εφαρμογές. Αφορά τα φίλτρα υψηλής απόδοσης που χρησιμοποιούνται στην φαρμακευτική βιομηχανία. Το EN 1822: 2009 διαφέρει από την προηγούμενη έκδοση (EN 1822: 1998), συμπεριλαμβάνοντας τα εξής:

- Μια εναλλακτική μέθοδος για τη δοκιμή διαρροών των φίλτρων Group H με σχήματα διαφορετικά από τα πλαίσια
- Μια εναλλακτική μέθοδος δοκιμής για τη χρήση ενός στερεού, αντί ενός υγρού, αερολύματος για δοκιμές
- Μια μέθοδος για τη δοκιμή και την ταξινόμηση των φίλτρων που κατασκευάζονται από μέσα τύπου μεμβράνης
- Μια μέθοδος για τη δοκιμή και την ταξινόμηση φίλτρων κατασκευασμένων από μέσα συνθετικών ινών

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας στην Παραγωγή και τη Συσκευασία

Στην παραγωγή και τη συσκευασία φαρμάκων συναντάμε τον ορισμό του καθαρού χώρου. Ο κύριος ρόλος του καθαρού χώρου είναι η προστασία του προϊόντος από κάθε μορφή επιμόλυνσης που έχει ως πηγή τις εγκαταστάσεις, τις πρώτες ύλες, τον εξοπλισμό και το προσωπικό. Άλλωστε στη φαρμακοβιομηχανία η ζωή των ασθενών και η φήμη του κατασκευαστή εξαρτάται από την καθαρότητα του τελικού προϊόντος.

Επομένως οι πρώτες ύλες, οι εγκαταστάσεις, ο εξοπλισμός και το προσωπικό που εργάζεται στους χώρους παραγωγής και συσκευασίας πρέπει να περιγράφονται σαφώς από διαδικασίες που εξασφαλίζουν την ορθή λειτουργία του «καθαρού χώρου». Ο όρος καθαρός χώρος μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ένα ευρύ φάσμα περιοχών: από εκείνες με ελάχιστο έλεγχο περιβάλλοντος και καθαριότητας έως και σε ασηπτικές περιοχές που απαιτούν τη διανομή αέρα με ελασματοειδή ροή, ολική αλλαγή των ενδυμάτων εργασίας, πιο ενεργό καθαρισμό και αποστείρωση. Ως καθαρός χώρος ορίζεται σύμφωνα με την Συνιστώμενη Πρακτική IES, ο χώρος (ή δωμάτιο) στο οποίο η παροχή και διανομή αέρα, η διήθηση της παροχής αέρα, τα υλικά κατασκευής του και οι ισχύουσες διαδικασίες είναι υπό έλεγχο ώστε να εξασφαλίζονται οι κατάλληλες συνθήκες των επιπέδων καθαρότητας όπως αυτά ορίζονται στο ISO 14644.

Όπως είναι αναμενόμενο, οι καθαροί χώροι στη φαρμακευτική εγκατάσταση δεν μπορούν να σχεδιαστούν μεμονωμένα και η λύση για τη χρήση τους δεν μπορεί να ληφθεί εύκολα. Απαιτούνται ακριβείς θέσεις για την οικοδόμησή τους και τη μετέπειτα εργασία σε αυτούς. Έτσι το τμήμα σχεδιασμού καλείται να επιλύσει δύσκολα προβλήματα με γνώμονα τον ελάχιστο ρίσκο και το μέγιστο κόστος. Αυτό σημαίνει, ότι η επιλογή του επιπέδου καθαριότητας γίνεται με βάση την ελαχιστοποίηση του κινδύνου το προϊόν να επιμολυνθεί, ενώ ταυτόχρονα η εγκατάσταση που θα προκύψει να είναι αμφότερα οικονομική κατά το σχεδιασμό της και τη λειτουργία της χωρίς να προσθέτει περιορισμούς στο κόστος μονάδας προϊόντος.

3.1 Αξιολόγηση κτιριακών απαιτήσεων ποιότητας στο στάδιο σχεδιασμού μιας φαρμακευτικής μονάδας

Οι σχεδιαστικοί στόχοι ενός χώρου παραγωγής φαρμάκων, μπορούν να συνοψιστούν ως εξής:

- Αποκλεισμός του έξω περιβάλλοντος από τους καθαρούς χώρους παραγωγής
- Εξάλειψη ή περιορισμός της επιμόλυνσης που πιθανόν προκύψει κατά τη διαδικασία κατασκευής των χώρων.
- Εξάλειψη ή περιορισμός της επιμόλυνσης που προέρχεται από το προσωπικό που εργάζεται στον χώρο
- Περιορισμός των κινδύνων που προκύπτουν από τις πρώτες ύλες και το τελικό προϊόν
- Έλεγχος της διασταυρούμενης επιμόλυνσης του τελικού προϊόντος
- Προστασία της υγείας του προσωπικού
- Έλεγχος και διαχείριση της ροής υλικών ακολουθώντας τη σειρά των βημάτων της παραγωγής όπως αυτά περιγράφονται στις ισχύουσες διαδικασίες
- Έλεγχος και διαχείριση της μετακίνησης του προσωπικού βελτιστοποιώντας τη διάταξη στις περιπτώσεις σύνδεσης μεμονωμένων δωματίων
- Συνολική ασφάλεια της επιχείρησης με έλεγχο της εισόδου και εξόδου του προσωπικού και των υλικών
- Βέλτιστες συνθήκες άνεσης για το προσωπικό
- Ειδικές περιβαλλοντικές συνθήκες για προϊόντα
- Επιλογή εξοπλισμού με κριτήρια την ασφάλεια και την ευχρηστία καθώς και τη δυνατότητα καλής πρόσβασης για συντήρηση
- Αποτελεσματική παρακολούθηση των συνθηκών του χώρου

Όλα τα παραπάνω είναι σημαντικά κατά τον σχεδιασμό ώστε να εξασφαλιστεί η ορθή λειτουργία των καθαρών χώρων. Άρα είναι απαραίτητο να εξεταστούν όλες οι απαιτήσεις που προκύπτουν από τις ισχύουσες κανονιστικές διατάξεις ώστε να αναπτυχθεί το τελικό σχέδιο με οργανωμένο τρόπο. Οι επαγγελματίες του χώρου σε αυτό το σημείο συνήθως καλούνται να αποφασίσουν τα βασικά στάδια που θα ακολουθήσουν κατά τη φάση του σχεδιασμού. Τα κυριότερα συνοψίζονται παρακάτω (Eudralex,2005):

1. Ανάλυση των σταδίων της παραγωγής
2. Προετοιμασία των διαγραμμάτων ροής διαδικασίας
3. Καθορισμός των δραστηριοτήτων που σχετίζονται με τον κάθε χώρο
4. Καθορισμός περιβαλλοντικών απαιτήσεων ποιότητας
5. Ποσοτικοποίηση των απαιτήσεων παραγωγής, διεργασιών και χώρου
6. Προετοιμασία των διαγραμμάτων σύνδεσης χώρων
7. Καθορισμός των αναγκών στέγασης
8. Ανάπτυξη και προετοιμασία σχεδίων σύμφωνα με τις προδιαγραφές
9. Καταγραφή λεπτομερούς διαδικασίας σχεδιασμού και κατασκευής

Αυτά τα βήματα μπορούν να διεξαχθούν σε διαφορετικά επίπεδα λεπτομέρειας ανάλογα με το φυσικό μέγεθος, την κλίμακα και την πολυπλοκότητα μιας εγκατάστασης. Η εμπειρία έχει δείξει ότι κρίνεται απαραίτητος εξ αρχής ο ορισμός των υπευθύνων για κάθε διακριτή ενέργεια που θα προγραμματιστεί ακόμα από τη φάση σχεδιασμού, για αποφυγή συγχύσεων που θα έχουν ως αποτέλεσμα καθυστερήσεις στην ολοκλήρωση του κάθε σταδίου. Επιπλέον ο ορισμός υπευθύνων με γνώσεις και αποδεδειγμένη εμπειρία σε νευραλγικά πόστα φαίνεται ότι αυξάνει τις πιθανότητες επιτυχίας.

3.2 Καθορισμός ροής υλικών/προσωπικού και πρόληψη επιμολύνσεων

Ο προσεκτικός σχεδιασμός της ροής υλικών και προσωπικού είναι μια σημαντική προϋπόθεση για την εξασφάλιση της ποιότητας του τελικού προϊόντος. Μια λογική και συνεπής οργάνωση ροής εργασιών οδηγεί σε αναπαραγωγίσιμες συνθήκες στις οποίες μπορούν να βασιστούν οι καθιερωμένες διαδικασίες. Οι αποκλίσεις από αυτή την ροή που θα σχεδιαστεί

αυξάνουν τους κινδύνους σε απρόβλεπτο βαθμό. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι είναι δυσανάλογα πιο δύσκολο να προβλεφθούν κατάλληλα μέτρα υγιεινής για ροές υλικών που διασχίζουν διαφορετικά δωμάτια καθώς ο κίνδυνος επιμόλυνσης αυξάνεται σημαντικά.

Επομένως πριν ακόμα από τον καθορισμό των μέτρων υγιεινής, η ροή υλικών και προσωπικού πρέπει να οριστεί και να καθοριστεί με ακρίβεια. Η ροή των συστατικών του φαρμάκου, των υλικών συσκευασίας των προϊόντων, των επισημάνσεων και των φαρμακευτικών προϊόντων μέσα στο κτίριο πρέπει να σχεδιάζεται επαρκώς ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση. Ειδικά ο σχεδιασμός νέων κτιρίων και χώρων παραγωγής θα πρέπει ιδανικά να περιλαμβάνει αυτό ως μέρος της ανάλυσης κινδύνων. Τα σενάρια χειρότερης περίπτωσης θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη όπως π.χ. η ταυτόχρονη εμφάνιση διαρροής υγρών και η δυσλειτουργία του συστήματος αερισμού κ.α.

Η επιμόλυνση των προϊόντων μπορεί να είναι φυσική ή/και μικροβιακή και μπορεί να πραγματοποιηθεί με διάφορους τρόπους, όπως μέσω του προσωπικού συμπεριλαμβανομένων των επισκεπτών και όλων εκείνων που εμπλέκονται στην περιοχή παραγωγής, των επιφανειών των χώρων παραγωγής και των εγκαταστάσεων και των δωματίων που συνορεύουν υπό την ευρύτερη έννοια. Ομοίως, οι πρώτες ύλες (συμπεριλαμβανομένου του νερού και των υλικών συσκευασίας), τα καθαριστικά και οι ίδιες οι διεργασίες, μπορεί να αποτελέσουν αιτία προσμίξεων. Οι μολυσματικές ουσίες μπορούν επίσης να εισέλθουν μέσω των βοηθητικών μέσων που χρησιμοποιούνται και του ατμοσφαιρικού αέρα (Eudralex,2005).

Ο στόχος είναι να επιτευχθεί και να διατηρηθεί μια καθορισμένη κατάσταση καθαριότητας. Ο απαιτούμενος βαθμός καθαριότητας προδιαγράφεται από το βήμα της παραγωγής ή το είδος της φαρμακοτεχνικής μορφής που παράγεται. Επομένως, πρέπει να αναπτυχθεί μια δομή η οποία τελικά να οδηγεί στην ενσωμάτωση συστηματικών μέτρων υγιεινής στη διαδικασία παραγωγής (Eudralex,2005).

3.3 Προσδιορισμός υλικού σκελετού κτιριακής εγκατάστασης

Γίνεται χρήση τσιμεντοκονιάματος και οι κατασκευαστικές πρακτικές που συνηθίζονται περιγράφουν την τοποθέτηση σπειρώματος με διάτρηση στην περιοχή δημιουργίας στύλων και γρανάζια με κατακόρυφα προφίλ για T-αρμούς ή γωνίες τοίχων.

3.4 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για την κατασκευή τοίχων και διαχωριστικών

Ολόκληρη η κατασκευή ενός καθαρού δωματίου πρέπει να αποτελείται από γυάλινα διαχωριστικά που το καθιστούν ορατό από τις γύρω θέσεις εργασίας, προφίλ δαπέδου, φωτιστικό οροφής και πάνελ τοίχου, και θεωρείται συνολικά ως μία λειτουργική μονάδα που πρέπει να συμμορφώνεται με τις ορθές πρακτικές παραγωγής. Επομένως ακόμη και αν η κατασκευή του καθαρού δωματίου αποτελείται από αρκετά χωριστά κατασκευασμένα εξαρτήματα, τελικά συναρμολογούνται επί τόπου σε μια μονάδα (Shicht,2005).

Γενικές απαιτήσεις για τα τοιχώματα των καθαρών δωματίων:

- Αντοχή, σταθερότητα και ακαμψία
- Εύκολη αποσυναρμολόγηση και επανατοποθέτηση όλων των επιμέρους στοιχείων σε ανάγκη επιδιόρθωσης
- Ακαμψία της βάσης και του στύλου υποστήριξης σε φορτίο πρόσκρουσης
- Χωρίς ορατές βίδες ή υλικά τοποθέτησης
- Λείος, χωρίς γωνίες και κενά για εξάλειψη πιθανότητας επιμόλυνσης
- Από υλικό που διευκολύνει τον συχνό καθαρισμό

Στα τοιχώματα των καθαρών δωματίων πρέπει να ενσωματωθούν η ηλεκτρολογική εγκατάσταση και ο φωτισμός και να εξασφαλιστεί η στεγανότητα στην κατασκευή τους, γεγονός που πρέπει να τεκμηριωθεί με κατάλληλες δοκιμές. Οι εξωτερικοί τοίχοι της πρόσοψης καθώς και οι συνδέσεις με το δάπεδο και την οροφή πρέπει επίσης να είναι απόλυτα στεγανοί και να

εξασφαλίζουν την προστασία από τον ήχο τουλάχιστον 35dB (A) τη περίοδο που ο χώρος είναι υπό κατασκευή. Όλα τα παραπάνω πριν και κατά τη διάρκεια εφαρμογής τους πρέπει να τεκμηριώνονται κατάλληλα σύμφωνα με τις ισχύουσες κανονιστικές διατάξεις.

Για τον ορισμό των καθαρών δωματίων γίνεται χρήση πάνελ τοίχου με ανάρτημα μεταξύ των στύλων. Είναι δυνατόν να γίνει διάκριση μεταξύ δύο τύπων τοίχων: συμπαγείς τοίχοι και τοίχοι με χρήση δοκών ως κατασκευαστικών στοιχείων. Οι συμπαγείς τοίχοι είναι συνήθως εξωτερικοί τοίχοι ή δομικά διαχωριστικά τοιχώματα, κατασκευασμένοι από σκυρόδεμα ή τοιχοποιία και χαρακτηρίζονται από υψηλή μηχανική και θερμική σταθερότητα. Κατά συνέπεια, είναι ιδιαίτερα κατάλληλα τα τοιχώματα για χώρους όπου διεξάγονται εργασίες που συνεπάγονται βαριά φορτία ή δυνητικά εκρηκτικές ουσίες. Εμπειρικά φαίνεται ότι ένα μειονέκτημα των συμπαγών τοίχων είναι το γεγονός ότι προσφέρουν ένα χαμηλό βαθμό ευελιξίας λόγω του υψηλού κόστους και της ακαταστασίας που συνεπάγονται κατά την κατεδάφιση και την ανακατασκευή τους.

Οι τοίχοι από σκυρόδεμα ή τοιχοποιία μπορεί να είναι ακατέργαστοι, επικαλυμμένοι, βαμμένοι ή κεραμιδωμένοι ανάλογα με τις απαιτήσεις. Τα χρώματα που χρησιμοποιούνται στις περιοχές παραγωγής πρέπει να καθαρίζονται εύκολα και δεν πρέπει να απελευθερώνουν διαλύτες ή μαλακτικούς παράγοντες υπό συνθήκες εργασίας. Συνήθως χρησιμοποιούνται τα λατέξ και εποξικά χρώματα.

Οι κατασκευές δοκών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για διαχωριστικά τοιχώματα, καθώς και για τοποθέτηση σε συμπαγή τοιχώματα. Τα τοιχώματα των δοκών αποτελούνται από μια υποδομή και στοιχεία 'σάντουιτς' και πλαίσια. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται συνήθως για την υποδομή είναι ξύλο, αλουμίνιο, γαλβανισμένος χάλυβας και ανοξείδωτος χάλυβας. Οι κατασκευές ξυλείας δεν επιτρέπεται πλέον να χρησιμοποιούνται στις περιοχές παραγωγής λόγω της ανάγκης για τακτικό καθαρισμό σε αυτές τις περιοχές.

Τα υλικά επένδυσης που χρησιμοποιούνται για την κάλυψη των καρφιών περιλαμβάνουν γυψοσανίδες, ξυλεία σε φύλλα, φύλλο χάλυβα με επίστρωση σκόνης, ανοξείδωτο χάλυβα, γυαλί και πλαστικά. Προκειμένου να ικανοποιηθούν οι απαιτήσεις για την καθαρότητα και την πρόληψη της μόλυνσης, οι λεπτομέρειες για τις διάφορες θέσεις που περιγράφονται παρακάτω είναι πάντα σημαντικές, ανεξάρτητα από τον τύπο τοίχου που χρησιμοποιείται. Για να μειωθούν τα επενδυτικά κόστη, τα τελειώματα που απαιτούνται σε αποστειρωμένες περιοχές δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε περιοχές όπου οι απαιτήσεις είναι λιγότερο αυστηρές. Αξίζει πάντα να διερευνηθούν οι επιλογές απλών οικονομικά αποδοτικών λεπτομερειών με όλα τα εμπλεκόμενα μέρη (φαρμακοποιός, μηχανικός, μικροβιολόγος, διασφάλιση ποιότητας).

Η διασταύρωση μεταξύ του τοίχου και του δαπέδου πρέπει να εξεταστεί πολύ προσεκτικά, ιδιαίτερα σε αποστειρωμένες περιοχές και σε χώρους όπου συχνά εκτελείται υγρός καθαρισμός. Η σύνδεση τοίχου-δαπέδου δεν πρέπει να περιλαμβάνει μια άρθρωση όπου θα ήταν επισφαλής στη συλλογή ρύπων και μικροοργανισμών. Επίσης πρέπει να είναι στεγανή ώστε να αποφεύγεται η διείσδυση νερού στο υπόστρωμα ή στα γειτονικά δωμάτια. Το υπόστρωμα πρέπει να είναι κατάλληλο για το δάπεδο που χρησιμοποιείται και η διασταύρωση μεταξύ του τοίχου και του δαπέδου πρέπει να είναι καθαρή. Για τις αποστειρωμένες περιοχές και τους χώρους όπου συχνά πραγματοποιείται υγρός καθαρισμός, είναι απαγορευμένες οι εσοχές, αλλά επιτρέπονται σε χώρους με λιγότερο αυστηρές απαιτήσεις, π.χ. συσκευασίας.

Η ενσωμάτωση σωληνώσεων, ηλεκτρικών εξαρτημάτων όπως διακόπτες, πρίζες φωτισμού και λάμπες καθώς και οργάνων μέτρησης στους τοίχων είναι απαραίτητη σε όλους τους χώρους παραγωγής και συσκευασίας κατά τη σύνδεση των εγκαταστάσεων, από τις τεχνικές περιοχές έως τις αίθουσες παραγωγής. Όλα τα παραπάνω καθώς και οι σχετικές ανάγκες του κάθε χώρου πρέπει να προβλεφθούν ήδη από τη φάση σχεδιασμού καθώς η εμπειρία έχει

δείξει ότι σχετικές διορθώσεις και αλλαγές είναι εξαιρετικά δύσκολο να λάβουν χώρα ειδικά αν ο χώρος παραγωγής είναι σε λειτουργία- κάτι τέτοιο εφόσον αποφασιστεί είναι χρονοβόρο, κοστοβόρο και με άμεσο αντίκτυπο στον προγραμματισμό των παραγγελιών. Από τη σκοπιά των GMP απαιτήσεων, αυτά τα σημεία είναι κρίσιμα, καθώς είναι πιθανές πηγές διαρροής και απελευθέρωσης σωματιδίων και επιμόλυνσης των χώρων, ιδιαίτερα εάν συναρμολογούνται οι επιφάνειες. Είναι επίσης σημαντικό, από πλευράς ευελιξίας, να είναι δυνατή η γρήγορη, απλή και οικονομική ενσωμάτωση στοιχείων στα τοιχώματα .

Για λόγους σταθερότητας κατά την κατασκευή, τα περισσότερα τοιχώματα έχουν συνδετήρες μεταξύ των μεμονωμένων στοιχείων επένδυσης. Επίσης υπάρχει μια σειρά συστημάτων διαχωριστικών τοίχων για αποστειρωμένες περιοχές που περιλαμβάνουν λιγότερες αρθρώσεις και επιτρέπουν την τοποθέτηση παραθύρων και θυρών στο ίδιο επίπεδο με τον τοίχο. Μια φθηνή εναλλακτική λύση είναι η γυψοσανίδα (δεν απαιτεί αρμούς) με κατάλληλο χρώμα ή επίστρωση. Παρόλα αυτά, η λύση αυτή έχει περιορισμούς, όπως φαίνεται τελικά στην πράξη, ειδικά αν είναι απαραίτητο να εφαρμοστούν υψηλά μηχανικά φορτία στους τοίχους ή αν τα δωμάτια πρέπει να καθαρίζονται τακτικά.

3.5 Προσδιορισμός υλικών κτιριακής εγκατάστασης καθαρού δωματίου

Κατάλληλο για καθαρούς χώρους θεωρείται το ανοξειδωτο ατσάλι μέχρι κλάσης B, 100 x 100 mm (εναλλακτική λύση 80x80mm), πάχος υλικού τουλάχιστον 1,5 mm, γυαλισμένο ή βουρτσισμένο με οθόνη κατά την κρίση του πελάτη.

Οι στύλοι πρέπει να κατασκευαστούν έτσι ώστε στην περιοχή των T-συνδέσμων και των γωνιών τοίχων να επιτρέπουν την εύκολη αποσυναρμολόγηση χωριστά όλων των επιτοιχίων καλυμμάτων χωρίς να επηρεαστούν άλλα γειτονικά καλύμματα ή τμήματα. Το πάχος υλικού των στύλων (ελάχιστο 1,5 mm) πρέπει να επιλεγεί έτσι ώστε να μην κινδυνεύει από παραμόρφωση και εξαρτάται από

το αν οι εγκοπές είναι προκατασκευασμένες ή κατασκευασμένες επί τόπου, για μονόπλευρη ή οπίσθια στήριξη των στοιχείων της εγκατάστασης. Τα μεμονωμένα τμήματα των στύλων μπορούν να έχουν μέγιστο ύψος 30 cm. Οι στρογγυλές εγκοπές πρέπει να έχουν διάμετρο μέχρι $d = 75\text{mm}$, να έχουν αντοχή και να επιτρέπουν την τοποθέτηση της μίας πάνω στην άλλη. Αν κριθεί απαραίτητη η προσθήκη ενισχύσεων υποστύλωσης μετά την αρχική κατασκευή, συνιστά διαρθρωτική αλλαγή που απαιτεί την ενσωμάτωσή τους στο σύνολο της κτιριακής μονάδας.

Σημαντική απαίτηση συνιστά η τοποθέτηση προφίλ βάσης, πάχους τουλάχιστον 2 mm, σε κάθε πλευρά του τοίχου του εκάστοτε καθαρού δωματίου, με ύψος 90 ή 180 mm κατασκευασμένο από ανοξείδωτο χάλυβα 1.4301 και επιφάνεια λειασμένη ή βουρτσισμένη κατά την κρίση των πελατών. Όλα τα μέρη εγκατάστασης και τοποθέτησης του προφίλ βάσης πρέπει να είναι από ανοξείδωτο χάλυβα και να επιτρέπεται η αποσυναρμολόγησή του χωρίς την αφαίρεση των πλαισίων τοίχου.

3.6 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για την οροφή καθαρών χώρων

Η κατασκευή της οροφής, εκτός από τη σφράγιση ενός χώρου από τις παρακείμενες περιοχές, έχει να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην εξασφάλιση της προσφοράς δωματίων που συμμορφώνονται με το πρότυπο GMP. Η οροφή φιλοξενεί φωτισμό καθώς και συστήματα εξαερισμού τροφοδοσίας και εξαγωγής. Σε πολλές περιπτώσεις, παρέχονται επίσης υπηρεσίες κοινής ωφέλειας σε χώρους πάνω από τις οροφές για λόγους καθαριότητας και ευελιξίας. Η οροφή πρέπει να πληροί τις ίδιες απαιτήσεις με τους τοίχους: πρέπει να είναι λεία, εύκολη στον καθαρισμό της και να μην αποβάλλει σωματίδια. Ανάλογα με τον σχεδιασμό του κτιρίου, η οροφή μπορεί να αναρτηθεί από τη δομή του κτιρίου ή μπορεί να είναι στερεά (σκυρόδεμα).

Τα στοιχεία οροφής αποτελούνται από γυψοσανίδες, πλαστικό, μέταλλο επικαλυμμένο με σκόνη, ανοδιωμένο ή ανοξείδωτο. Τα διάτρητα πάνελ οροφής με μονωτικό υλικό στην επάνω όψη μπορούν να χρησιμοποιηθούν για

ηχομόνωση στους χώρους παραγωγής και συσκευασίας. Ωστόσο, πρέπει να διασφαλιστεί ότι η μόνωση προστατεύεται και δεν μπορεί να αποβάλλει σωματίδια.

Για την κατασκευή των οροφών απαιτείται η χρήση αναστρέψιμου πλέγματος μεγέθους 1200 x 1200 mm. Επίσης απαιτείται η κατασκευή τεχνικού ορόφου άνωθεν χωρητικότητας 50 kg / m² για τη δυνατότητα επιθεωρήσεων των συστημάτων και συντήρησης αυτών όταν προβλέπεται. Το βάρος της οροφής, καθώς και οι εγκαταστάσεις όπως π.χ. οι έξοδοι αέρα, τα φώτα, τα ηχεία κλπ. πρέπει να ληφθούν υπόψη. Επίσης οι πλάκες οροφής πρέπει να σκληρυνθούν έτσι ώστε να επιτευχθεί η χωρητικότητα φορτίου.

Για τις αναρτήσεις από οπλισμένο σκυρόδεμα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλα στοιχεία απόσβεσης. Οι απαιτούμενες βίδες στερέωσης πρέπει να υπολογίζονται και να εφαρμόζονται σύμφωνα με τους επίσημους κανονισμούς. Η ελάχιστη διάμετρος για τις ράβδους / βίδες ανάρτησης είναι 10mm. Η σύνδεση μεταξύ των ράβδων ανάρτησης και των προφίλ πλέγματος οροφής πρέπει να είναι άκαμπτη και η σύνδεση μεταξύ του προφίλ του πλέγματος ανάρτησης και της οροφής πρέπει να σχεδιάζεται έτσι ώστε να είναι ασφαλής. Επιπλέον, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι δεν επιτρέπεται η διαγώνια στήριξη μεταξύ των αναρτήσεων.

Η οροφή πρέπει να αποτελείται από στοιχεία 1,20 x 1,20 m / 1,12 x 1,12 m, συμπεριλαμβανομένων όλων των στοιχείων περάσματος, ανάρτησης και τελικής επεξεργασίας επιφανειών. Οι ακμές κοπής πρέπει να υποβάλλονται σε επεξεργασία έτσι ώστε το πάχος της στρώσης να ανταποκρίνεται στο πάχος της επίστρωσης που απαιτείται για την πλάκα.

Το μήκος του συνεχούς προφίλ πρέπει να επιλεγεί κατά τέτοιο τρόπο ώστε οι συνδέσεις να γίνονται μόνο σε τομή του δικτύου. Το μήκος του προφίλ μπορεί να είναι 2,40 μ., 4,80 μ και 6,00 μ. Εδώ δεν επιτρέπονται οι συνδέσεις προφίλ σε

σημεία μη διασταύρωσης. Προσοχή, τα σημεία σύνδεσης θα πρέπει να εμφανίζονται στα σχεδιαγράμματα της οροφής.

Πρέπει να διασφαλιστεί ότι οι κασέτες οροφής στην περιφέρεια είναι επίσης αφαιρούμενες. Επιλέγονται μεταλλικές κασέτες με διπλή πλάγια όψη πίσω Z-U και κασέτες χάλυβα πάχους τουλάχιστον 1,0 mm. Όλα τα ορατά τμήματα της οροφής γαλβανίζονται ηλεκτρολυτικά και επικαλύπτονται με σκόνη, με πάχος στρώσης min. 80 μm, χρώμα RAL 9016. Οι κασέτες με ειδικά μεγέθη πρέπει να κατασκευαστούν με τον ίδιο τρόπο όπως οι κασέτες πλήρους μεγέθους. Όλες οι κασέτες οροφής πρέπει να είναι σφραγισμένες στους καθαρούς χώρους. Το ίδιο ισχύει και για όλες τις αρθρώσεις σύνδεσης σε ανυψωτικά εξαρτήματα, οπές κτλ.

Σύμφωνα με τους κανόνες GMP στην οροφή και την επιφάνεια τοίχου:

- Το πλάτος της άρθρωσης πρέπει να είναι τουλάχιστον 3 mm
- Η έγχυση πρέπει να έχει βάθος τουλάχιστον 6 mm
- Ο σύνδεσμος πρέπει να είναι χωνευτός.

Η σύνδεση μεταξύ της κασέτας οροφής και του κύριου προφίλ πρέπει να σχεδιάζεται με τέτοιο τρόπο ώστε το πλάτος της άρθρωσης (3 mm) να επιτυγχάνεται αυτόματα χωρίς περαιτέρω μέτρα ή εργαλεία να απαιτούνται κατά την εγκατάσταση.

3.7 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για πόρτες και παράθυρα

Τα παράθυρα στα νέα κτίρια πρέπει να χρησιμοποιούν τις καλύτερες δυνατές αποδόσεις μόνωσης για τα τζάμια και τα πλαίσια των παραθύρων. Αυτό απαιτεί υαλοπίνακες υψηλής απόδοσης, που είναι τουλάχιστον διπλά τζάμια και πλήρωση με αδρανές αέριο. Τα πλαίσια πρέπει να έχουν σωστό διαχωρισμό μεταξύ του εσωτερικού και του εξωτερικού τμήματος του προφίλ πλαισίου. Οι γωνιακοί υαλοπίνακες θα πρέπει να αποφεύγονται, καθώς η εμπειρία έχει δείξει ότι συνήθως απαιτούνται πρόσθετα στοιχεία θέρμανσης / ψύξης για την εκπλήρωση των απαιτούμενων συνθηκών και στη γωνιακή περιοχή. Η

αντικατάσταση των παλαιών παραθύρων με καινούργιους υαλοπίνακες υψηλής απόδοσης και υψηλά πλαίσια μόνωσης κατά τη διάρκεια μιας ανακαίνισης κτιρίου φαίνεται εμπειρικά ότι έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική εξοικονόμηση ενέργειας.

Τα παράθυρα, ενώ βελτιώνουν την οπτική εμφάνιση ενός δωματίου, έχουν το μειονέκτημα ότι πρέπει να καθαρίζονται συχνότερα από τα αδιαφανή στοιχεία. Η επιλογή εγκατάστασης που στο σύνολό της αποτελείται από παράθυρα είναι μια υπερσύγχρονη προσέγγιση που χρησιμοποιείται σε αποστειρωμένες περιοχές. Για τις υπόλοιπες φαρμακευτικές παραγωγικές μονάδες συμπεριλαμβανομένων και αυτών που αφορούν τις στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές, η εγκατάσταση με παράθυρα είναι επίσης επιθυμητή, αλλά δεν πρέπει να υιοθετηθεί ως η τυπική προσέγγιση λόγω του αυξημένου κόστους.

Γενικά, τα εξωτερικά παράθυρα πρέπει να διατηρούνται σφραγισμένα. Οι επαγγελματίες του χώρου επιλέγουν ως ιδανικά τα χωνευτά και πλήρως ενσωματωμένα στα τοιχεία παράθυρα. Τα παράθυρα εξόδων έκτακτης ανάγκης πρέπει να έχουν τουλάχιστον μία σχετική επισήμανση. Τα παραπάνω ισχύουν και για την εγκατάσταση θυρών. Επιπλέον, πρέπει να ληφθεί μέριμνα ώστε τα παράθυρα να είναι εγκατεστημένα στο ίδιο επίπεδο. Οι πόρτες πρέπει γενικά να παραμένουν κλειστές για να διατηρηθούν τα χαρακτηριστικά πίεσης των χώρων και να αποφευχθεί η διασταυρούμενη επιμόλυνση. Τα κατώφλια των θυρών πρέπει να αποφεύγονται επειδή είναι δύσκολο να καθαριστούν. Οι πόρτες μπορούν επίσης να συνδυαστούν με συστήματα εξουσιοδότησης πρόσβασης. Οι ξύλινες πόρτες δεν επιτρέπονται σε χώρους που απαιτούν συχνό καθαρισμό. Κατάλληλα υλικά θεωρούνται ο χάλυβας με φύλλο αλουμινίου, ο ανοξειδωτος χάλυβας και το πλαστικό.

Ο διαχωρισμός των καθαρών δωματίων γίνεται με χειροκίνητες ή ηλεκτροκίνητες πόρτες. Οι χειροκίνητες πόρτες είναι συνολικά κινούμενες πόρτες, ή με δύο φύλλα (ένα ενεργό και ένα ανενεργό), ενδεχομένως εξοπλισμένα με μια μηχανική στενότερη. Αυτές οι πόρτες μπορούν να

τοποθετηθούν εύκολα. Οι οπές δαπέδου για την τοποθέτηση των μπουλονιών ασφάλισης για το ανενεργό φύλλο πόρτας είναι μικροβιολογικής σημασίας.

Οι ηλεκτροκίνητες πόρτες είναι εύχρηστες επειδή μπορούν να ανοίγουν και να κλείνουν αυτόματα (μέσω φωτοκύτταρου, κουμπιού ή τηλεχειριστηρίου). Η εμπειρία έχει δείξει ότι επιλέγονται αυτές με φωτοκύτταρα, όταν υπάρχει η οικονομική δυνατότητα, καθώς αποφεύγεται η αφή από το προσωπικό και έτσι μειώνεται η πιθανότητα επιμόλυνσης και διευκολύνεται η τεκμηρίωση της διατήρησης της καθαρότητάς τους από τους υπευθύνους. Είναι απαραίτητες όταν χρησιμοποιείται αυτοματοποιημένος εξοπλισμός μεταφοράς. Χρησιμοποιούνται συνήθως οι ακόλουθοι τύποι:

- Οι συρόμενες πόρτες:
Πλεονεκτήματα: εξοικονομούν χώρο.
Μειονεκτήματα: ο οδηγός καθαρίζεται δύσκολα και είναι επιρρεπής σε βλάβες όταν υπάρχει υψηλή θετική πίεση στο δωμάτιο.
- Πόρτα υψηλής ταχύτητας (πόρτα roll-up ή πτυσσόμενη πόρτα) από πλαστικό φύλλο ή λαμαρίνα.
Πλεονέκτημα: εξοικονόμηση χώρου, γρήγορο άνοιγμα.
Μειονεκτήματα: δύσκολο να καθαριστούν.
- Ανοιγόμενες (Swing) πόρτες:
Πλεονέκτημα: είναι εύκολο να καθαριστούν.
Μειονέκτημα: καταλαμβάνουν χώρο.

3.8 Χαρακτηριστικά δαπέδου καθαρών χώρων

Όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή του δαπέδου των καθαρών χώρων πρέπει να είναι τέτοια ώστε να προλαμβάνουν τη συσσώρευση σκόνης όπως το συνθετικό λάστιχο, η εποξική ρητίνη και το Pharma terrazzo. Τα υλικά πρέπει να επιλέγονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις της εκάστοτε ζώνης/τάξης καθαρότητας και τις ανάγκες που δίδονται από το BISPL (Bio Imaging & Signal Processing Lab). Οι επιφάνειες πρέπει να είναι ανθεκτικές στις ολισθήσεις σύμφωνα με τις κανονιστικές διατάξεις ασφάλειας στην εργασία και το BISPL

καθώς και να καθαρίζονται εύκολα. Όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για επιφάνειες πρέπει να αντέχουν τις συνήθεις διαδικασίες καθαρισμού σε ένα φαρμακευτικό περιβάλλον. Για τον καθαρισμό χρησιμοποιείται απιονισμένο νερό, απορρυπαντικά με διάφορες συνθέσεις, νερό υψηλής πίεσης και θερμός ατμός από απιονισμένο νερό. Η ηλεκτρική αγωγιμότητα πρέπει να επιλέγεται ανάλογα με τη χρήση της εκάστοτε ζώνης, τις ισχύουσες κανονιστικές διατάξεις και τις απαιτήσεις από το BISPL. Οι προεξοχές πρέπει να είναι στεγανοποιημένες και ανθεκτικές στο νερό. Όλα τα χρησιμοποιούμενα υλικά πρέπει να υποβάλλονται σε προκαταρκτική δοκιμή και να εγκρίνονται από το BISPL. Οι αντίστοιχες λεπτομέρειες πρέπει επίσης να εγκρίνονται από το BSIPL και τους ειδικούς συμβούλους του.

3.9 Απαιτήσεις ποιότητας για τις κτιριακές προσόψεις

Τα υλικά που χρησιμοποιούνται για τις προσόψεις (facades) πρέπει να είναι ανθεκτικά, εύκολα στο να καθαριστούν και να διατηρηθούν τόσο από την εσωτερική πλευρά των κτιρίων όσο και από την εξωτερική πλευρά που εκτίθενται στις καιρικές συνθήκες και σύμφωνα με τους απαιτούμενους στόχους εξοικονόμησης ενέργειας. Πρέπει να επιβεβαιωθεί η διαθεσιμότητα στις τοπικές αγορές πριν από τον προγραμματισμό της κατασκευής, προκειμένου να αποφευχθεί το πρόσθετο κόστος των φόρων εισαγωγής. Πρέπει να επιλέγονται υλικά που είναι σύμφωνα με τις ισχύουσες διαδικασίες καθαρισμού και δεν δρουν συνεργιστικά ή ανταγωνιστικά ως προς τα απορρυπαντικά που χρησιμοποιούνται στη φαρμακευτική παραγωγή, καθώς οι διεργασίες καθαρισμού, τα χρησιμοποιημένα απορρυπαντικά και οι κύκλοι καθαρισμού πρέπει να συντονίζονται με τις απαιτήσεις των πελατών. Αν οι εσωτερικές πλευρές των προσόψεων είναι σε άμεση επαφή με το περιβάλλον καθαρού χώρου, όλες οι επιφάνειες πρέπει να καθαρίζονται εύκολα, να είναι επίπεδες και λείες. Επίσης, η εμπειρία έχει δείξει ότι οι επιφάνειες πρέπει επίσης να είναι ανθεκτικές στο απιονισμένο νερό διαφορετικών συνθηκών καθώς η χρήση του είναι απαραίτητη και διαδεδομένη στην φαρμακοβιομηχανία.. Το ίδιο ισχύει και για τα χρησιμοποιούμενα υλικά σύνδεσης και σφράγισης. Εάν χρησιμοποιείται

γυαλί ή άλλο διαφανές υλικό, προτείνεται να προστίθενται περσίδες και κατασκευές σκίασης, ώστε να ελαχιστοποιούνται τα θερμικά κέρδη του κτιρίου. Εάν χρησιμοποιούνται μεταλλικά στοιχεία, θα πρέπει να αποφεύγονται οι γυαλιστερές επιφάνειες προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι αρνητικές επιπτώσεις στα γειτονικά κτίρια και χώρους. Ελαιοχρωματισμένες επιφάνειες πάνω σε σκυρόδεμα, τοιχοποιία ή γύψο πρέπει να είναι ανθεκτικές στη σκόνη και τη βροχή. Ως εκ τούτου προτιμώνται οι λεπτές επιφάνειες (Maas & Peither, 2017).

3.10 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας στη μόνωση

Το κτιριακό περίβλημα θερμοπρόσοψης πρέπει να κατασκευαστεί σύμφωνα με τις απαιτήσεις ποιότητας ώστε η μόνωση να είναι επαρκής, συνεχής σε όλο το κτίριο, συμπεριλαμβανομένων των δαπέδων, των οροφών, των υπογείων, των προσόψεων, των θυρών και των παραθύρων, και η διαπερατότητα του αέρα να είναι η ελάχιστη δυνατή. Οι απαιτήσεις της μόνωσης για την επίτευξη των μέγιστων αποδεκτών τιμών U μπορούν να επιτευχθούν είτε με ένα ελάχιστο πάχος του περιβλήματος θερμοπρόσοψης είτε με την αντίστοιχη χαμηλή θερμική αγωγιμότητα του μονωτικού υλικού. Το κτιριακό περίβλημα θερμοπρόσοψης πρέπει να κατασκευάζεται έτσι ώστε να ελαχιστοποιούνται οι θερμικές γέφυρες στο μονωτικό στρώμα που προκαλούνται από τα κενά στα διάφορα στοιχεία, στις αρθρώσεις μεταξύ των στοιχείων και στις άκρες των στοιχείων όπως εκείνα γύρω από τα παράθυρα και τα ανοίγματα των θυρών. Τα στατικά κατασκευαστικά στοιχεία του περιβλήματος θα πρέπει κατά προτίμηση να τοποθετούνται μέσα στο μονωτικό στρώμα.

3.11 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για τον κλιματισμό καθαρών χώρων -BMS

Η θέρμανση, ο εξαερισμός και ο κλιματισμός (HVAC) εγκαθίστανται και χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις απαιτήσεις των κλιματολογικών συνθηκών και τις προδιαγραφές λειτουργίας της παραγωγής. Κατά τον σχεδιασμό και την

εγκατάστασή τους, τα συστήματα HVAC (συμπεριλαμβανομένων των συστημάτων θέρμανσης των γραφείων και των μη ταξινομημένων περιοχών) πρέπει να είναι κατάλληλα διαβαθμισμένα ώστε να επιτυγχάνονται οι απαιτούμενες παράμετροι ποιότητας του εσωτερικού αέρα υπό κανονικά αναμενόμενες συνθήκες (εύλογες κλίμακες). Δεν πρέπει να ρυθμίζονται για τις πολύ ακραίες καταστάσεις, π.χ. καιρικές συνθήκες κατά τη διάρκεια μερικών μόνο ημερών ετησίως (Madsen R,2002).

Συνθήκες αναμονής:

Για να διατηρηθεί η ελάχιστη κατανάλωση ενέργειας σε κλιματιζόμενους χώρους, οι έλεγχοι αερισμού, θερμοκρασίας και υγρασίας καθώς και οι ρυθμοί ροής αέρα και καθαρού αέρα πρέπει να λάβουν χώρα κατά τη διάρκεια της μη λειτουργίας των συστημάτων HVAC (κλιματισμός-εξαερισμός-θέρμανση) των γραφείων και των μη ταξινομημένων περιοχών όσο είναι εφικτό. Οι συνθήκες αναμονής πρέπει επίσης να αξιολογηθούν και στις ταξινομημένες περιοχές/ζώνες. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η λειτουργία HVAC σε συνθήκες αναμονής πρέπει να είναι κατάλληλη για να αποδείξει τη συνεχή συμμόρφωση των καθαρών χώρων στις απαιτήσεις για τον αριθμό σωματιδίων και τις προδιαγραφές διαφορικής πίεσης μεταξύ των χώρων. Μεταξύ μιας ποικιλίας παραμέτρων ελέγχου, ουσιαστικά οι δύο ακόλουθες παράμετροι κυριαρχούν για να αποφευχθεί μόλυνση με σωματίδια:

- Πρέπει να διατηρηθεί η διαφορική πίεση μεταξύ των χώρων που ανήκουν σε διαφορετικές ζώνες ή και μεταξύ των χώρων όπου ενδέχεται να προκύψει διασταυρούμενη μόλυνση
- Πρέπει να εξασφαλίζονται ελάχιστες ανταλλαγές αέρα για την αποφυγή μόλυνσης από σωματίδια και μικροβιακά φορτία

Για τα γραφεία και τις μη ταξινομημένες περιοχές, καθώς και για τις ζώνες καθαρότητας για τις οποίες δεν καθορίζονται όρια σωματιδίων στη λειτουργία "σε κατάσταση ηρεμίας", τα συστήματα HVAC μπορούν ακόμη και να διακόπτονται κατά τη διάρκεια περιόδων όπου δεν υπάρχει δραστηριότητα, ή

όπου αποθηκεύεται το προϊόν και οι προδιαγραφές χώρου για τη θερμοκρασία και την υγρασία παραμένουν συνεχώς ικανοποιημένες.

Για τις ζώνες καθαριότητας, οι προδιαγραφές διαφορικής πίεσης και ο αριθμός σωματιδίων καθορίζονται στις αντίστοιχες οδηγίες διασφάλισης ποιότητας. Οι επιτρεπόμενες παράμετροι εντός αυτών των απαιτήσεων πρέπει να χρησιμοποιούνται όπου είναι εφικτό να μεγιστοποιηθεί η ενεργειακή απόδοση. Γενικά, τα συστήματα HVAC για τις ζώνες A έως D και 1 έως 2 δεν πρέπει να απενεργοποιούνται για οικονομία ενέργειας. Ο μόνος τρόπος εξοικονόμησης ενέργειας σε αυτές τις ζώνες καθαρότητας είναι η μετάβαση σε μειωμένη και κατάλληλη λειτουργία, π.χ. μειωμένη ταχύτητα αλλαγής αέρα, διατηρώντας σταθερή τη διαφορική πίεση των καθαρών χώρων.

Η χρήση ενός συστήματος διαχείρισης κτιρίων (BMS) είναι σήμερα κοινή πρακτική παγκοσμίως και προϋπόθεση για την αποτελεσματική διαχείριση ενός κτιρίου, διατηρώντας την απαιτούμενη ευχρηστία για τους χειριστές και επιτυγχάνοντας τη μεγιστοποίηση της ενεργειακής απόδοσης. Η ποσότητα του αέρα που παρέχεται σε κάθε δωμάτιο υποδεικνύεται από τα πρότυπα που περιγράφουν τα επιτρεπόμενα όρια μικροβιακού φορτίου και τις απαιτήσεις ψύξης. Για τη σωστή διαφορά πίεσης η εξαγωγή αέρα στους καθαρούς χώρους πρέπει να ρυθμίζεται κατάλληλα. Ο εξαγόμενος αέρας μπορεί να ρυθμιστεί χειροκίνητα ή είναι δυνατή η εγκατάσταση αυτόματων αποσβεστήρων που αντιδρούν ρυθμιστικά στη μεταβολή της πίεσης του εκάστοτε καθαρού δωματίου. Επίσης η επιλογή της "κλειστής θύρας" έχει το πλεονέκτημα της απλής λύσης που περιορίζει κατά πολύ την πιθανότητα αποκλίσεων. Εάν η παροχή αέρα και εξαγωγή αέρα σε κάθε δωμάτιο είναι ισορροπημένη, ελαχιστοποιείται η μεταφορά αέρα μεταξύ των διαφορετικών χώρων και ζωνών.

Μία από τις πιο σημαντικές απαιτήσεις είναι η εξασφάλιση ότι τα καθαρά δωμάτια είναι χτισμένα με αεροστεγή τρόπο, ώστε να ελαχιστοποιείται η ροή του αέρα από το δωμάτιο. Όμως η εμπειρία δείχνει ότι είναι αδύνατο να αποφευχθεί η ροή αέρα από μια περιοχή υψηλής πίεσης σε μία χαμηλής πίεσης

δια μέσω ρωγμών ή και κενών που δημιουργούνται από την πόρτα. Χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο μπορούμε να υπολογίσουμε το ποσότητα διαρροής αέρα μέσω μικρών κενών και οπών:

$$Q = A \times a \times \Delta p, \text{ όπου:}$$

Q: όγκος αέρα (m³/s),

A: επιφάνεια διαρροής αέρα (m²),

a: συντελεστής εκκένωσης (0.85),

Δp: διαφορά πίεσης (Pa)

Μια εκτίμηση της διαρροής αέρα από κενά της πόρτας μπορεί να υπολογιστεί εάν τα παραπάνω μεγέθη είναι δεδομένα, ωστόσο αυτά εξαρτώνται από την ποιότητα των λεπτομερειών του κτιρίου και δεν είναι γνωστά μέχρι να τεθεί σε λειτουργία το κάθε καθαρό δωμάτιο. Επομένως, ο παραπάνω υπολογισμός είναι απαραίτητος για να εξασφαλιστεί ότι το σύστημα αερισμού έχει τη δυνατότητα να ισορροπήσει την αναμενόμενη διαρροή χωρίς να παρατηρηθεί απόκλιση από τις απαιτήσεις.

3.12 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για τον εξαερισμό καθαρών χώρων

Ο εξαερισμός πρέπει να παρέχεται όπου απαιτείται εξασφαλίζοντας την ασφάλεια των εργαζομένων, την άνεση αυτών και την ικανοποίηση των απαιτήσεων των ισχυουσών διαδικασιών. Για τις ανάγκες του εξαερισμού πρέπει να εγκαθίστανται κινητήρες ανάκτησης θερμότητας και μεταβαλλόμενης ταχύτητας (VSD) ή/ και κινητήρες μεταβλητής συχνότητας (VFD) όπου είναι εφικτό.

Προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η λειτουργία των καθαρών χώρων και να εξασφαλιστεί η μέγιστη ενεργειακή απόδοση, εμπειρικά επιλέγεται ο διαχωρισμός της εγκατάστασης του εξαερισμού από αυτή της θέρμανσης / ψύξης. Εάν η θερμότητα δεν χρειάζεται να μεταφερθεί με τον αέρα εξαερισμού αλλά παρέχεται με άλλα μέσα (π.χ. σωλήνες νερού), μπορούν να χρησιμοποιηθούν πολύ μικρότεροι αγωγοί για τον εξαερισμό και

ελαχιστοποιούνται τα προβλήματα θορύβου και οι ιδιαίτερα δυσάρεστες οσμές αέρα (Hogan H., 2006).

Ο εξαερισμός μετατόπισης προτιμάται για λόγους ενεργειακής απόδοσης, λόγω του γεγονότος ότι η είσοδος αέρα μπορεί να τοποθετηθεί σε περιοχές όπου απαιτείται καθαρός αέρας. Ο εξαερισμός ελέγχου ζήτησης είναι μια άλλη επιλογή που πρέπει να ληφθεί υπόψη για την προσαρμογή του όγκου του εξωτερικού αέρα σε περίπτωση υψηλά μεταβαλλόμενων επιπέδων πληρότητας του κτιρίου.

3.13 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για την χρήση των αεροφρακτών με διασύνδεση (Airlocks με interlinking)

Η χρήση των airlocks, δηλαδή δωματίων μετάβασης προσωπικού ή μεταφοράς εγγράφων/ εξοπλισμού μεταξύ ζωνών διαφορετικής καθαρότητας, είναι μια αρχή που έχει εδραιωθεί στο σχεδιασμό των εγκαταστάσεων cGMP. Παρά την φαινομενική απλότητα της εισαγωγής μικρών δωματίων στο σχέδιο μιας φαρμακευτικής μονάδας παρασκευής, υπάρχει σύγχυση όσον αφορά την ορθή χρήση και τον ορισμό τους. Το airlock φαίνεται να είναι ένας αρκετά απλός όρος, αλλά έχει διάφορες ξεχωριστές λειτουργίες που, αν και είναι στενά συνδεδεμένες, αναμιγνύονται ελεύθερα και προκαλούν συχνά σύγχυση.

Το airlock είναι μια αρχιτεκτονική κατασκευή στην οποία η θέρμανση, ο εξαερισμός και ο κλιματισμός (HVAC) παρακολουθείται και ελέγχεται για την εξασφάλιση της ποιότητας του αέρα που εμπεριέχεται. Σκοπός τους είναι να επιτρέπουν μια μετατόπιση μεταξύ των διαφορετικών ζωνών καθαρότητας, για παράδειγμα, από τη ζώνη E στη ζώνη F κατά ISO 8. Αυτή η μετατόπιση επιτυγχάνεται με τη διατήρηση της πίεσης του χώρου (προς την κατεύθυνση της ροής αέρα μέσω των θυρών) και την απομόνωση της κάθε ζώνης από τις υπόλοιπες.

Επομένως ένα airlock είναι ένας χώρος που παρέχει διαχωρισμό των ζωνών καθαριότητας. Είναι πάντα σχεδιασμένο για την προστασία της ζώνης με το

υψηλότερο επίπεδο καθαριότητας και ο στόχος κατά την χρήση του είναι η διατήρηση των συνθηκών αυτής της ζώνης καθώς οι πόρτες ανοίγουν και κλείνουν εναλλάξ μην επιτρέποντας την ταυτόχρονη διάνοιξή τους. Όταν ανοίγει μια πόρτα, η απέναντι πόρτα διατηρεί το όρια των συνθηκών. Όταν ανοίξει η πόρτα στη ζώνη με το κατώτερο επίπεδο καθαρότητας, το airlock υποβαθμίζεται ελεγχόμενα. Αφού κλείσουν όλες οι πόρτες, το airlock επανεγκαθίσταται στο υψηλότερο επίπεδο καθαρότητας. Έτσι, όταν ανοίγεται μια πόρτα, ο αέρας ρέει μέσα ή έξω από το δωμάτιο και η πίεση στην ανοιχτή πόρτα είναι ουδέτερη με την απέναντι πόρτα να εξασφαλίζει το διαχωρισμό των ζωνών.

Οι μεταβατικοί χώροι εντός της ίδιας ζώνης είναι ουσιαστικά airlocks, αλλά δεν πληρούν τον κλασσικό ορισμό. Ενώ τα airlocks είναι απαραίτητα για τον ορθό διαχωρισμό των ζωνών διαφορετικής καθαρότητας αέρα, ο όρος "μεταβατικός χώρος" χρησιμοποιείται για να διακρίνει αυτές τις περιπτώσεις όταν δεν υπάρχει αλλαγή στο επίπεδο καθαριότητας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το επίπεδο καθαρότητας του αέρα και στις δύο πλευρές του μεταβατικού χώρου είναι ίδιο, αλλά η διατήρηση της πίεσης και της κατεύθυνσης της ροής του αέρα εξακολουθεί να είναι κρίσιμη. Τέτοιες συνθήκες εντοπίζονται κυρίως όταν απαιτείται περιορισμός διαρροής μολυσματικών παραγόντων. Ένα καλό παράδειγμα αποτελεί μια βιολογική εγκατάσταση όπου ένας μεταβατικός χώρος είναι απαραίτητος για να διατηρηθεί ένα όριο βιοασφάλειας. Σε αυτή την περίπτωση και οι δύο πλευρές του μεταβατικού χώρου μπορεί να είναι βαθμού C, αλλά για να διαχωρίζονται σωστά τα γειτονικά δωμάτια επεξεργασίας ή τα δωμάτια που εξυπηρετούνται από κοινό διάδρομο, είναι απαραίτητο να περιοριστούν οι μολυσματικοί παράγοντες σε κάθε δωμάτιο. Σε μία εγκατάσταση παραγωγής στερεών φαρμακοτεχνικών μορφών, θα μπορούσε να απαιτηθεί η χρήση μεταβατικών χώρων μεταξύ γειτονικών δωματίων αν λαμβάνουν χώρα διεργασίες που δημιουργούν σκόνη η οποία χρήζει περιορισμού. Και στις δύο περιπτώσεις, ο χώρος μετάβασης επιτρέπει τη συγκράτηση του μολυσματικού παράγοντα στο χώρο επεξεργασίας μέσω του ελέγχου της πίεσης και της κατεύθυνσης της ροής του αέρα.

Ο όρος "airlock" χρησιμοποιείται συχνά αβασάνιστα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη κατανόησης του ρόλου που διαδραματίζει στην εγκατάσταση. Ο πρωταρχικός ρόλος της ύπαρξής του είναι η απομόνωση ζωνών διαφορετικής καθαρότητας αεροστεγώς. Όπως και τα airlocks, τα αποδυτήρια για την τοποθέτηση του κατάλληλου επαγγελματικού ρουχισμού είναι πάντα απαραίτητα για τη μετακίνηση μεταξύ διαφορετικών ζωνών καθαρότητας. Κατά το σχεδιασμό των αποδυτηρίων απαραίτητη προϋπόθεση είναι η αξιολόγηση του αριθμού των δωματίων που θα χρειαστούν ανάλογα με τα στάδια αλλαγής ρουχισμού που θα προβλέπει η διαδικασία, ανεξάρτητα από τη ζώνη καθαρότητας.

Επομένως μελετώντας τα airlocks με την κλασική έννοια του όρου καθώς και τους μεταβατικούς χώρους, γίνεται αντιληπτό ότι ακόμα και η εκτέλεση διαφορετικής διαδικασίας καθιστά απαραίτητη τη διάκριση/ απομόνωση χώρων ανεξάρτητα από την έκταση των ζωνών καθαρότητας. Δεδομένου ότι οι διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα στη παραγωγή είναι τόσο στενά συνδεδεμένες μεταξύ τους και ακόμη και αλληλοεπικαλύπτονται, είναι εύκολο να κατανοηθεί η ανάμιξη αυτών των όρων μαζί ως airlocks. Ωστόσο, όταν εξετάζεται ο σχεδιασμός μιας φαρμακευτικής μονάδας παραγωγής, είναι σημαντικό να γίνει κατανοητό ότι αυτές οι διαφορετικές πτυχές των cGMP πρέπει να εξεταστούν με βάση διαφορετικά κριτήρια. Όταν αυτοί οι παράγοντες εξετάζονται προσεκτικά και χρησιμοποιούνται ορθά, η εμπειρία έχει δείξει ότι μπορεί να επιτευχθεί μια λειτουργικά αποδοτική σειρά διεργασιών συμβατή με τις ισχύουσες κανονιστικές διατάξεις.

3.14 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για το χώρο του πλυντηρίου

Για να εξασφαλιστεί η λειτουργικότητα και αποτελεσματικότητα των χώρων παραγωγής σύμφωνα με τις ισχύουσες κανονιστικές διατάξεις και εταιρικές διαδικασίες, ο καθαρισμός αποτελεί μια σημαντική δραστηριότητα ρουτίνας. Ο τύπος του φαρμακευτικού προϊόντος που παράγεται, οι πρώτες ύλες που

χρησιμοποιούνται, η έκθεσή όλων των υλικών στους καθαρούς χώρους και οι ισχύουσες διαδικασίες καθαρισμού υπαγορεύουν τις κατάλληλες συνθήκες εφαρμογής αυτής της δραστηριότητας. Οι δραστηριότητες καθαρισμού μπορούν να κυμαίνονται από το απλό σκούπισμα με κατεύθυνση από πάνω προς τα κάτω και από μέσα προς τα έξω σε κάθε καθαρό δωμάτιο μέχρι και τον υποκαπνισμό. Οι χρησιμοποιούμενοι απορρυπαντικοί παράγοντες και η σοβαρότητα της δραστηριότητας πλύσης υπαγορεύουν την επιλογή των κατάλληλων υλικών (ιδανικά ανοξειδωτο ατσάλι) από τα οποία αποτελείται το δωμάτιο του πλυντηρίου αλλά και ο εξοπλισμός όλου του τμήματος παραγωγής καθώς σχεδόν όλοι οι χώροι παραγωγής αποτελούνται από εξαρτήματα και εξοπλισμό που απαιτούν καθαρισμό στο χώρο του πλυντηρίου. Για να εφαρμοστούν ορθά οι απαιτούμενες διαδικασίες καθαρισμού, η αλληλεπίδραση των απορρυπαντικών με τα υλικά φινιρίσματος πρέπει να αξιολογηθεί ώστε να γίνουν οι κατάλληλες επιλογές αυτών. Σημαντική λεπτομέρεια για τη διατήρηση της καθαρότητας της εκάστοτε ζώνης αποτελεί η σαφής διάκριση των χώρων όπου εφαρμόζονται οι διεργασίες που προκαλούν ανάγκη για καθαρισμό όπως και η ακριβής ροή που ακολουθείται από τον καθαρό εξοπλισμό μέχρι την αποθήκευσή του και την επαναχρησιμοποίησή του και η διασφάλιση ότι αποφεύγεται οποιαδήποτε επαφή αυτού με πηγές επιμόλυνσης.

3.15 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για τους χώρους του ζυγιστηρίου

Η διαδικασία ζύγισης αποτελεί το πρώτο και κρίσιμότερο στάδιο της παραγωγικής διεργασίας και καθορίζει σημαντικά την ποιότητα στην παραγωγή των φαρμακευτικών προϊόντων. Οι πρώτες ύλες ζυγίζονται πριν την επεξεργασία τους σύμφωνα με ποιοτικές και ποσοτικές απαιτήσεις της εκάστοτε συνταγής που οδηγεί στο τελικό προϊόν όπως αυτή έχει κατατεθεί στις αρμόδιες αρχές. Αυτό το στάδιο είναι κρίσιμο καθώς μια εκ των υστέρων διόρθωση σφάλματος κατά την ζύγιση δεν είναι δυνατή ή είναι δυνατή μόνο σε περιορισμένο βαθμό. Επομένως, είναι σημαντικό να εξασφαλιστεί ότι η ζύγιση διεξάγεται σωστά, καθώς πέραν των κτιριακών απαιτήσεων για τους ζυγιστικούς χώρους και τον εξοπλισμό, πρέπει να ληφθεί υπόψη η σημασία της

ίδιας της διαδικασίας, π.χ. μέσω ενεργειών και ελέγχων που διενεργούνται παράλληλα από εξειδικευμένα άτομα.

Σημαντικό επίσης είναι να διατηρηθεί η ασφάλεια των εργαζομένων και η ποιότητα των πρώτων υλών. Τα άτομα δεν πρέπει να εκτίθενται σε ουσίες που είναι επιβλαβείς για την υγεία τους και οι πρώτες ύλες πρέπει να προφυλάσσονται από πιθανή επιμόλυνση από μικροοργανισμούς και ξένα σωματίδια που θα επηρεάσουν επίσης το τελικό φαρμακευτικό προϊόν.

Σχεδιασμός ζυγιστηρίου

Οι απαιτήσεις για τον χώρο που χρησιμοποιείται για τη ζύγιση είναι ίδιες με τις γενικές απαιτήσεις για τους αντίστοιχους χώρους παραγωγής:

- Όταν ο περιέκτης με την πρώτη ύλη είναι ανοιχτός, η ζώνη πάνω από αυτόν και οι χώροι που θα λάβουν χώρα τα επόμενα στάδια επεξεργασίας της πρέπει να έχουν ταυτόσημο βαθμό υγιεινής.
- Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος επιμόλυνσης των πρώτων υλών με εξωτερικές μολυσματικές ουσίες και η διασταυρούμενη επιμόλυνση των πρώτων υλών. Για να διευκολυνθεί ο επαρκής καθαρισμός, ο εξοπλισμός, οι οροφές, οι τοίχοι και τα δάπεδα πρέπει να έχουν τις κατάλληλες επιφάνειες.
- Κατά κανόνα, πρέπει να υπάρχουν συστήματα αναρρόφησης ή άλλα συστήματα που αποσκοπούν στην ελαχιστοποίηση της εκπομπής σκόνης. Πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πτυχές των συστημάτων αυτών που αφορούν την υγεία και την ασφάλεια των εργαζομένων.
- Κατ' αρχήν, ο σχεδιασμός του χώρου και ο εγκατεστημένος εξοπλισμός πρέπει να πληρούν τις απαιτήσεις για τη ζώνη υγιεινής και τον αέρα του περιβάλλοντος (σωματιδιακό και μικροβιακό φορτίο)
- Το μέγεθος του δωματίου ζύγισης εξαρτάται από τον τύπο και το μέγεθος των περιεκτών που χρησιμοποιούνται για τις πρώτες ύλες και τον χρησιμοποιούμενο εξοπλισμό. Ο τύπος της διαδικασίας ζύγισης πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη κατά τον προσδιορισμό του μεγέθους:

1. Ζύγιση σε οριζόντια ροή υλικών

Οι περιέκτες και οι παλέτες μεταφέρονται στον χώρο ζύγισης με χρήση κυρίως χειροκίνητων ανυψωτικών μηχανημάτων. Τα υλικά μεταφέρονται από και προς το δωμάτιο ζύγισης μέσω δύο θυρών υψηλής ταχύτητας αλληλομανδάλωσης. Στον προθάλαμο των δωματίων, τα δοχεία καθαρίζονται χρησιμοποιώντας πεπιεσμένο αέρα ή αναρρόφηση. Μια άλλη λειτουργία του προθάλαμου είναι να διατηρηθεί η διαφορά πίεσης του δωματίου ζύγισης σε σχέση με τα παρακείμενα δωμάτια. Στη συνέχεια το δωμάτιο ζύγισης περιέχει το θάλαμο ζύγισης όπου μεταφέρονται οι περιέκτες των πρώτων υλών, ζυγίζονται οι πρώτες ύλες, τοποθετούνται σε νέους καθαρούς περιέκτες υπό ελεγχόμενη ροή αέρα και επισημαίνονται κατάλληλα. Περιορίζοντας τον χώρο που διενεργείται η ζύγιση και η διαχείριση των ανοιχτών περιεκτών με τις πρώτες ύλες, η προσπάθεια που απαιτείται για τον καθαρισμό των επιφανειών μπορεί να ελαχιστοποιηθεί. Τέλος τα ζυγισμένα υλικά μεταφέρονται με κυλιόμενο μεταφορέα στο χώρο αναμονής για να ακολουθήσει το επόμενο στάδιο επεξεργασίας τους.

2. Ζύγιση σε κάθετη ροή υλικών

Οι περιέκτες με τις πρώτες ύλες προς ζύγιση είναι στο τρίτο επίπεδο. Ο κάθε περιέκτης τοποθετείται σε ένα ζυγό που ελέγχει τη διαδικασία ζύγισης. Υπάρχει μια χοάνη ζύγισης στο δεύτερο επίπεδο μέσω της οποίας τα υλικά περνούν και γεμίζουν νέους καθαρούς περιέκτες που βρίσκονται στο πρώτο επίπεδο. Από αυτό το επίπεδο παραδίδονται οι ζυγισμένες ύλες για την περαιτέρω επεξεργασία τους. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η μετάβαση μεταξύ διαφορετικών βαθμών καθαρού χώρου.

Για να αποφευχθεί η διασταυρούμενη μόλυνση, πρέπει να αποτραπεί η εκπομπή σκόνης κατά τη διαδικασία ζύγισης και πλήρωσης των τελικών περιεκτών με τις ζυγισμένες πρώτες ύλες. Η χρήση συστημάτων στεγανοποίησης των περιεκτών και συστημάτων αναρρόφησης (κυκλική αναρρόφηση) βοηθούν στην πρόληψη της επιμόλυνσης.

Πρέπει να διασφαλιστεί ότι το μέγεθος του πραγματικού χώρου εργασίας n του δωματίου ζύγισης είναι επαρκές, αλλά όχι υπερβολικά μεγάλο, οπότε η

απαιτούμενη προσπάθεια καθαρισμού περιορίζεται στο ελάχιστο. Εάν υπάρχουν αρκετά δωμάτια ζύγισης, η χρήση διαφορετικών χώρων για τη ζύγιση δραστικών συστατικών και εκδόχων μπορεί να έχει νόημα και να συμβάλει στη μείωση του κινδύνου επιμόλυνσης και εκπομπής κόνεων. Αυτό σημαίνει επίσης ότι το μέγεθος του δωματίου μπορεί να προσαρμοστεί στον όγκο του ενεργού συστατικού που ζυγίζεται, επειδή οι όγκοι που ζυγίζονται είναι γενικά πολύ μικρότεροι.

Χρησιμοποιώντας ένα σύστημα διαφορών πίεσης αέρα, αποτρέπεται η μόλυνση της ζώνης ζύγισης ή των παρακείμενων περιοχών. Ανάλογα με τον κίνδυνο επιμόλυνσης του προϊόντος, μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστήματα υπερπίεσης ή υποπίεσης. Επειδή οι περιοχές ζύγισης συνήθως έχουν τουλάχιστον δύο πόρτες λόγω της ροής υλικού, πρέπει να διασφαλιστεί ότι δεν γίνεται ταυτόχρονη διάνοιξη αυτών στιγμή για να διατηρηθεί η διαφορά πίεσης και να αποφευχθεί η είσοδος ή η έξοδος από το χώρο του αέρα που έχει μολυνθεί από σωματίδια. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας ένα σύστημα ασφάλισης των θυρών. Μεταβατικοί χώροι όπως θάλαμοι καθαρισμού πρέπει να ενσωματωθούν. Το δωμάτιο ζύγισης πρέπει να είναι κλιματιζόμενο και να παρακολουθείται η θερμοκρασία και η υγρασία του αέρα, διότι και οι δύο συνθήκες επηρεάζουν την ακρίβεια της διαδικασίας ζύγισης. Επίσης οι διακυμάνσεις των συνθηκών δεν πρέπει να προκαλούν προβλήματα στο κανονικό εύρος ζύγισης.

Η διαδικασία ζύγισης πρέπει να ανταποκρίνεται σε συγκεκριμένες απαιτήσεις. Οι πρώτες ύλες πρέπει να ζυγίζονται σε ξεχωριστό και κατάλληλα επισημασμένο δωμάτιο ζύγισης. Αυτό αντικατοπτρίζει τη σημασία της διαδικασίας ζύγισης που τονίζεται από τις ακόλουθες απαιτήσεις:

- Τα δωμάτια ζύγισης πρέπει να διαχωρίζονται από την υπόλοιπη περιοχή παραγωγής
- Οι χώροι ζύγισης πρέπει να σχεδιάζονται και να κατασκευάζονται αποκλειστικά για το σκοπό της ζύγισης

Η διαδικασία ζύγισης δεν πρέπει να εκτελείται μόνιμα σε πολυλειτουργικό δωμάτιο, δηλαδή σε χώρο που εκτελούνται παράλληλα και άλλες διαδικασίες. Αυτό είναι κατανοητό, διότι η διαδικασία ζύγισης και η χρήση του εξοπλισμού ζύγισης πρέπει να καθοριστεί με πολύ σαφή τρόπο, ώστε να αποφευχθεί η διασταυρούμενη επιμόλυνση και οι αναμιξεις.

Η θέση του χώρου ζύγισης στο εργοστάσιο εξαρτάται από τη ροή των υλικών όπως αυτή καθορίζεται κατά το στάδιο του σχεδιασμού, την τάξη της ζώνης στην οποία εντάσσεται το τμήμα παραγωγής και την κατεύθυνση των αεραγωγών. Ορισμένα από τα κριτήρια που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τον σχεδιασμό και την εγκατάσταση χώρων ζύγισης:

- Να υπάρχει γειτνίαση του χώρου ζύγισης με χώρους αποθήκευσης και αναμονής υλικών και να εξυπηρετεί με τον καλύτερο δυνατό τρόπο τη ροή υλικών
- Να υπάρχει επαρκής χώρος για προπαρασκευαστικές δραστηριότητες και για τον καθαρισμό των δοχείων υλικών πριν από τη ζύγιση
- Να υπάρχει η δυνατότητα εύκολης και άμεσης προμήθειας των περιεκτών που θα πληρωθούν με τα ζυγισμένα υλικά
- Να υπάρχει η δυνατότητα εύκολης και άμεσης απομάκρυνσης των περιεκτών που θα εμπεριέχουν τα ζυγισμένα υλικά
- Να είναι εύκολη η προμήθεια αναλωσίμων και η άμεση απομάκρυνση/καθαρισμός υπολειμμάτων και αποβλήτων
- Να υπάρχει ελεγχόμενη πρόσβαση του προσωπικού ανάλογα με την τάξη της ζώνης που υποδηλώνεται
- Να προλαμβάνεται η μικροβιακή επιμόλυνση και η διασταυρούμενη με χρήση επιφανειών που καθαρίζονται εύκολα και κατάλληλου συστήματος κλιματισμού
- Να διατηρείται η διαφορά πίεσης αέρα του δωματίου
- Να τοποθετηθούν κατάλληλοι μηχανισμοί κλειδώματος για πόρτες που εμποδίζουν την ταυτόχρονη διάνοιξή τους.
- Να εξασφαλίζεται η συμμόρφωση προς τις απαιτήσεις υγείας και ασφάλειας του προσωπικού

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ζύγισης, τα υλικά υπόκεινται στις απαιτήσεις υγιεινής του τελικού προϊόντος, οι οποίες επηρεάζονται επίσης από το σύστημα κλιματισμού. Οι πρώτες ύλες παρέχονται απευθείας από την αποθήκη ή από έναν ενδιάμεσο χώρο αποθήκευσης που μπορεί να βρίσκεται εντός του τμήματος παραγωγής. Πριν τη μεταφορά των δοχείων που περιέχουν τις πρώτες ύλες από τον χώρο της αποθήκης στο χώρο ζύγισης, είναι απαραίτητος ο επαρκής καθαρισμός τους ώστε να αποφευχθεί η εκπομπή σκόνης και η επιμόλυνση του καθαρού δωματίου ζύγισης αλλά και των υλών όταν αυτά ανοιχτούν. Για τον καθαρισμό των περιεκτών πρέπει να αποφεύγεται η χρήση πεπιεσμένου αέρα καθώς αυτός ο τρόπος μπορεί να μολύνει τον καθαρό χώρο αλλά και να είναι επισφαλής για το άτομο που πραγματοποιεί τον καθαρισμό ειδικά αν αυτό δεν χρησιμοποιεί τα κατάλληλα μέσα ατομικής προστασίας. Οι σκούπες με χρήση αμιγώς συστήματος αναρρόφησης ή συνδυασμό συστημάτων αναρρόφησης και ανεμιστήρα είναι οι καλύτερες λύσεις. Ο καθαρισμός των περιεκτών των πρώτων υλών πρέπει να πραγματοποιείται όσο το δυνατόν πιο κοντά στο χώρο ζύγισης σε ειδικό δωμάτιο και ακριβώς πριν την εκτέλεση της διαδικασίας ζύγισης.

Κατά τον σχεδιασμό της διάταξης των δωματίων, θα πρέπει επίσης να εξεταστεί ο τρόπος με τον οποίο θα μεταφερθούν οι περιέκτες που θα πληρωθούν με τα ζυγισμένα υλικά προς και από το δωμάτιο ζύγισης, γεγονός που ακούγεται απλό αλλά στην πράξη έχει προκαλέσει πονοκέφαλο σε πολλές φαρμακοβιομηχανίες. Αυτά τα δοχεία χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια των επόμενων σταδίων της παραγωγής και πρέπει να πληρούν τις αντίστοιχες απαιτήσεις υγιεινής και ποιότητας. Θα πρέπει επίσης να καθοριστεί ο τρόπος με τον οποίο τα απομένοντα υλικά μεταφέρονται πίσω στην περιοχή αποθήκευσης και πώς απορρίπτονται τα απόβλητα. Η ροή μετακίνησης του προσωπικού που εκτελεί τις δραστηριότητες που πραγματοποιούνται κοντά στο δωμάτιο ζύγισης αλλά και στο σύνολο της ζώνης του τμήματος παραγωγής πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη κατά τον σχεδιασμό.

3.16 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για τους διαδρόμους των χώρων παραγωγής και συσκευασίας και διαφορά πίεσης

Η διαφορά πίεσης είναι η διαφορά μεταξύ της ατμοσφαιρικής πίεσης μιας περιοχής και της ατμόσφαιρας. Συνήθως μετριέται σε pascals χρησιμοποιώντας μια συσκευή που ονομάζεται μαγνητικό περιτύπωμα. Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ), οι φαρμακευτικές εταιρείες πρέπει να διατηρούν μια διαφορά πίεσης 10-15 pascal μεταξύ της περιοχής παραγωγής και της κανονικής πίεσης της γύρω περιοχής. Το σύστημα HVAC είναι υπεύθυνο για τη δημιουργία αυτής της αυξημένης πίεσης. Ιδανικά, η υπερπίεση καθαρού δωματίου έχει μέγιστη τιμή τα 60 PA. Με την εσφαλμένη λειτουργία του χώρου η πίεση μπορεί να αυξηθεί στα 200 PA. Θεωρείται μη αναστρέψιμη η περίπτωση που η διαφορά πίεσης ανέρχεται στα 400 PA και στις δύο πλευρές του τοίχου που ορίζει το εκάστοτε καθαρό δωμάτιο.

Αυτή η διαφορά πίεσης είναι σημαντική καθώς βοηθά στην πρόληψη της διασταυρούμενης επιμόλυνσης. Τα σωματίδια σκόνης που παράγονται για παράδειγμα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας κοκκοποίησης μπορούν να εισέλθουν στον αέρα και να επιμολύνουν άλλα προϊόντα. Η αυξημένη πίεση εμποδίζει τον αέρα που περιέχει αυτή τη σκόνη και τυχόν άλλες μολυσματικές ουσίες να φτάσει στο καθαρό δωμάτιο.

Προκειμένου να διατηρηθούν οι θετικές πιέσεις στις περιοχές παραγωγής και στους παρακείμενους διαδρόμους, πρέπει να ενεργοποιούνται οι θετικοί αεραγωγοί κατά την είσοδο σε αυτούς τους διαδρόμους ώστε να αποφευχθεί η απώλεια της υψηλότερης πίεσης. Εκτός από τη διατήρηση της διαφοράς πίεσης, προλαμβάνεται η μετακίνηση του μολυσμένου αέρα σε καθαρότερους χώρους, γεγονός που εμπειρικά φαίνεται να διευκολύνει τους υπευθύνους όταν καλούνται να υποστηρίξουν θέματα καθαρότητας σε περιπτώσεις επιθεωρήσεων.

Αν και η διασταυρούμενη επιμόλυνση ενός προϊόντος σε μορφή σκόνης είναι ένα σημαντικό ζήτημα, ο κίνδυνος βακτηριακής επιμόλυνσης είναι υψηλότερος και

υπάρχει πραγματικός κίνδυνος τα φαρμακευτικά προϊόντα να επιμολυνθούν με μικροβιακή ανάπτυξη. Αυτός είναι ένας ακόμη λόγος για τον οποίο οι θετικές πιέσεις είναι σημαντικές στους καθαρούς χώρους παραγωγής.

Οι δοκιμές αποκατάστασης πρέπει να διεξάγονται τακτικά για να ελέγχεται η διαφορά πίεσης που παράγεται από το σύστημα HVAC. Οι μετρητές πίεσης των συστημάτων HVAC και αυτοί που παρακολουθούν τις πιέσεις στο δωμάτιο πρέπει επίσης να επιθεωρούνται και να βαθμονομούνται τακτικά.

Η κατασκευή του κτιρίου πρέπει να είναι υψηλού επιπέδου για τη διατήρηση της ακεραιότητας της μονάδας. Τα αεροστεγή παράθυρα και οι πόρτες απαιτούνται για την αποφυγή απώλειας πίεσης μέσα από τα κενά στα πλαίσια. Οι συναγερμοί που σηματοδοτούν απώλεια πίεσης είναι διαθέσιμοι για να ειδοποιήσουν το προσωπικό για πιθανά προβλήματα με τα συστήματα πίεσης.

Οι διαφορές πίεσης μπορεί να προκαλέσουν δυσκολία κατά το άνοιγμα των θυρών, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται διαφορικές πιέσεις πολλαπλών επιπέδων. Ως εκ τούτου, σε αυτή την περίπτωση για την αποφυγή προσκόλλησης θυρών, συχνά χρησιμοποιούνται οι συρόμενες πόρτες, ωστόσο είναι πιο δύσκολο να σφραγιστούν και να διατηρηθούν αεροστεγείς.

3.16.1 Η φιλοσοφία του «καθαρού διαδρόμου» στην παραγωγή των στερεών φαρμακοτεχνικών μορφών

Όταν εξετάζεται η διαφορά πίεσης κατά το σχεδιασμό, οι μηχανικοί στη φαρμακευτική βιομηχανία θα πρέπει να εξετάσουν τη φιλοσοφία του "καθαρού διαδρόμου" ή του "βρώμικου διαδρόμου" και να επιλέξουν ποια είναι η πλέον αρμόζουσα στην περίπτωση που μελετούν. Τυπικά, τα φαρμακευτικά προϊόντα χαμηλής υγρασίας όπως τα δισκία ή οι κάψουλες είναι ξηρά και σκονισμένα, επομένως είναι πιθανός ένας σημαντικός κίνδυνος διασταυρούμενης επιμόλυνσης. Εάν η διαφορά πίεσης "καθαρού" χώρου είναι θετική στο διάδρομο, η σκόνη θα διαφύγει από το δωμάτιο και θα εισέλθει στο διάδρομο

και πιθανότατα θα μεταφερθεί στην καθαρή δωμάτιο της επόμενης πόρτας. Ευτυχώς, οι περισσότερες ξηρές συνθέσεις δεν υποστηρίζουν άμεσα την ανάπτυξη μικροβίων, έτσι γενικά τα δισκία και οι σκόνες παρασκευάζονται σε εγκαταστάσεις "καθαρών διαδρόμων", καθώς οι ευκαιριακοί μικροοργανισμοί που επιπλέουν στο διάδρομο δεν βρίσκουν περιβάλλον για να ευδοκιμήσουν. Αυτό σημαίνει ότι τα δωμάτια είναι αρνητικά πιεσμένα στο διάδρομο.

Τα σχέδια μπορεί να γίνουν πολύπλοκα εάν τα προϊόντα ή οι πρώτες ύλες είναι εξαιρετικά ισχυρές, που προκαλούν ζητήματα υγείας και ασφάλειας στην εργασία ή εάν υπάρχει ανάγκη βιολογικού περιορισμού.

3.17 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για τον χώρο των αποδυτηρίων

Το προσωπικό που εργάζεται στους καθαρούς χώρους αποτελεί δυνητικά μία εκ των πηγών επιμόλυνσης του τελικού προϊόντος, γι' αυτό η αυστηρή πειθαρχία του στους κανόνες ένδυσης και ορθής χρήσης των αποδυτηρίων είναι κρίσιμης σημασίας. Η επιρροή του προσωπικού αρχίζει στα αποδυτήρια όπου πρέπει να μετακινηθεί από τη «μαύρη» στη «γκρίζα» και έως τη «λευκή» ζώνη.

Το προσωπικό αλλάζει και αποθηκεύει τα εξωτερικά ρούχα πόλης στα δωμάτια της «μαύρης» ζώνης. Αυτά τα δωμάτια είναι εξοπλισμένα με ατομικές θυρίδες όπου γίνεται η αποθήκευση υγρών, βαρέων υπαίθριων ρούχων και υποδημάτων. Το πάτωμα πρέπει να καθαρίζεται συχνά. Οι είσοδοι θα πρέπει να προστατεύονται από τον έλεγχο της επιμόλυνσης. Η «μαύρη» ζώνη των αποδυτηρίων πρέπει να είναι μακριά από τα καθαρά δωμάτια και ιδανικά κοντά στην είσοδο των υπαλλήλων.

Στην «γκρίζα» ζώνη όπου αφαιρούνται τα προσωπικά ρούχα και τοποθετούνται ποδιές, απαιτούνται ξεχωριστά αποδυτήρια ανδρών και γυναικών. Σε αυτή τη ζώνη απαιτείται ένα προσωπικό ασφαλές ερμάριο για την αποθήκευση των ρούχων πόλης του κάθε εργαζομένου ειδικά όταν εφαρμόζεται μια συνολική αλλαγή ένδυσης. Ακολουθώντας τη ροή των διαδικασιών, σε αυτόν το χώρο γίνεται χρήση του καθαρού ρουχισμού που υποδεικνύεται και παρέχεται από την εταιρία. Ο σχεδιασμός αυτής της ζώνης επηρεάζεται από το είδος του

καθαρού ρουχισμού, τη συχνότητα αλλαγής του και τον τρόπο διανομής του (με ντουλάπες ελεγχόμενες ή απλά ράγες με κρεμάστρες). Το δάπεδο πρέπει να είναι ελεγχόμενης επιμόλυνσης και να οδηγεί στην "άσπρη" ζώνη.

Η «άσπρη» ζώνη των αποδυτηρίων είναι ένα δωμάτιο στο οποίο το προσωπικό πρέπει να φορέσει τα τελικά υποδήματα καθαρού δωματίου. Ιδανικά, η ροή αέρα θα έχει κατεύθυνση από τον «καθαρό χώρο» στην «άσπρη ζώνη» των αποδυτηρίων και μέσω της «γκρι» στη «μαύρη». Τα αποδυτήρια πρέπει να περιέχουν επίσης εγκαταστάσεις για τη διανομή καθαρισμένων ενδυμάτων, μάσκες, γάντια και εξοπλισμό για τη συλλογή βρώμικων αντικειμένων που πρέπει να προετοιμαστούν για καθαρισμό. Χώρος για ντους μπορεί να παρέχεται για επείγουσα χρήση ή για συνήθη χρήση ειδικά όπου υπάρχει κίνδυνος μόλυνσης του προσωπικού από τοξικές ουσίες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για τους χώρους αποθήκευσης

4.1 Έκταση χώρων αποθήκευσης

Η έκταση των χώρων που χρησιμοποιούνται για την αποθήκευση των πρώτων υλών, των υλικών συσκευασίας και των τελικών προϊόντων-φαρμάκων είναι ένας σημαντικός παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την αξιολόγηση της εφαρμοζόμενης ποιότητας σε κάθε χώρο αποθήκευσης. Κατ' αρχήν πρέπει να παρέχονται τα επιτρεπόμενα όρια των συνθηκών αποθήκευσης όλων των υλικών από τους προμηθευτές ώστε να ρυθμίζονται αντίστοιχα τα συστήματα παρακολούθησης των συνθηκών στους χώρους αποθήκευσης. Η έλλειψη χώρου αποθήκευσης συχνά υποδηλώνουν αυξημένο επίπεδο σύγχυσης. Η τοποθέτηση διαφορετικών υλικών ή παρτίδων στην ίδια παλέτα θα πρέπει να αποφεύγεται για να αποφευχθούν τυχόν αναμίξεις. Τα μικρά δοχεία μπορούν να αποθηκευτούν σε ειδικά συστήματα ραφιών αντί να ακολουθήσουν τη συνηθισμένη αποθήκευση μεγάλων αποθεμάτων σε παλετόραφα. Τα συστήματα αποθήκευσης Patemoster ή Kardex μπορούν να χρησιμοποιηθούν επειδή επιτρέπουν την εύκολη φόρτωση ή αφαίρεση αγαθών με το υλικό να διατηρείται σφραγισμένο.

4.2 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για τον φωτισμό των χώρων αποθήκευσης

Οι χώροι αποθήκευσης θα πρέπει να είναι επαρκώς φωτισμένοι ώστε να εξασφαλίζεται ότι όλες οι δραστηριότητες μπορούν να διεξαχθούν σωστά και με ασφάλεια. Σε μη αυτοματοποιημένη αποθήκευση, οι αποθηκευτικοί χώροι, τα δοχεία ή οι ετικέτες επισήμανσης μπορούν να αναγνωριστούν σωστά μόνο εάν η περιοχή είναι επαρκώς φωτισμένη. Ο επαρκής φωτισμός απαιτείται επίσης όταν επιθεωρούνται οπτικά τα δάπεδα, οι διάδρομοι, οι παλέτες, τα εμπορευματοκιβώτια, οι ετικέτες κλπ. Είναι επίσης απαραίτητη προϋπόθεση για

την ανίχνευση της μόλυνσης και την αποφυγή αναμίξεων. Τέλος ο επαρκής φωτισμός πρέπει να παρέχεται στους χώρους υποδοχής, αποστολής και συλλογής υλικών.

4.3 Κτιριακές απαιτήσεις ποιότητας για τους χώρους εισόδου και εξόδου των εμπορευμάτων (Maas & Peither,2017)

Οι χώροι παραλαβής και αποστολής πρέπει να προστατεύουν τα υλικά και τα προϊόντα από τις καιρικές συνθήκες. Οι χώροι υποδοχής πρέπει να είναι σχεδιασμένοι και εξοπλισμένοι ώστε να διατηρούν την καθαρότητα των δοχείων των εισερχόμενων υλικών, πριν από την αποθήκευση. Οι κατευθυντήριες γραμμές για την καλή πρακτική αποθήκευσης και διανομής των φαρμακευτικών προϊόντων και τα δραστικών συστατικών υπογραμμίζουν τη σημασία της προστασίας των αγαθών από τις καιρικές συνθήκες και κυρίως από την ηλιακή ακτινοβολία και την υγρασία. Η προστασία από τις καιρικές συνθήκες πρέπει να εξασφαλίζεται κατά τη διάρκεια όλων των δραστηριοτήτων. Για το λόγο αυτό, τα εμπορεύματα πρέπει πάντα να εισέρχονται στο κτίριο αποθήκευσης. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, τα εισερχόμενα υλικά μπορούν να παραληφθούν έξω από το κτίριο κάτω από ένα στέγαστρο. Πριν από την τοποθέτηση των εμπορευμάτων στην τελική τους θέση αποθήκευσης, συνήθως πρέπει να καθαρίζονται με πεπιεσμένο αέρα ή αναρρόφηση και να παρέχεται ο απαραίτητος εξοπλισμός μέσων ατομικής προστασίας στο προσωπικό.

Τα σημεία εισόδου και εξόδου των υλικών θα πρέπει πάντα να διαχωρίζονται για να αποφευχθεί η σύγχυση και οι αναμίξεις. Σε αποθήκες με περιορισμένη έκταση απαιτούνται επιπρόσθετα οργανωτικά μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανάμειξης, π.χ. πραγματοποιώντας δραστηριότητες παραλαβής και αποστολής σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Είναι επίσης δυνατή η δημιουργία ξεχωριστών ζωνών χρησιμοποιώντας μόνιμα διαχωριστικά, κινητά χωρίσματα ή αλυσίδες.

Για τις πρώτες ύλες που δεν αποθηκεύονται στους κύριους χώρους αποθήκευσης, π.χ. υγρά σε δεξαμενές ή αέρια, οι αντίστοιχες εγκαταστάσεις πρέπει να σχεδιάζονται κατά τέτοιον τρόπο ώστε η πλήρωση και η δειγματοληψία να μπορούν να πραγματοποιούνται χωρίς κίνδυνο. Μια απλή στέγη με κουβούκλιο είναι πιθανή λύση.

Τα κτίρια πρέπει τέλος να κατασκευάζονται κατάλληλα και να διατηρούνται σε καθαρή κατάσταση ώστε να περιορίζεται ο κίνδυνος για είσοδο σε αυτά εντόμων, τρωκτικών, παρασίτων και άλλων μικρών ζωνών. Ο έλεγχος των παρασίτων σε ολόκληρη τη γύρω περιοχή (αποθήκη, άμεσο περιβάλλον γύρω από τις μονάδες παραγωγής, εντός του εργοστασίου κτλ.) καθιστά δυνατή την εκτίμηση πιθανών κινδύνων και των μέτρων που πρέπει να ληφθούν. Αυτό θα πρέπει να διεξάγεται από αρμόδιους επιστήμονες, καθώς η τοποθεσία της εγκατάστασης και ο τύπος και ο αριθμός των παγίδων απαιτούν ειδικές γνώσεις. (Maas & Peither, 2017). Πρέπει να θεσπιστούν γραπτές διαδικασίες που να αναθέτουν την ευθύνη για την αποχέτευση και να περιγράφουν τα προγράμματα καθαρισμού, τις μεθόδους, τον εξοπλισμό και τα υλικά που θα χρησιμοποιηθούν τον καθαρισμό και απολύμανση των κτιρίων και των εγκαταστάσεων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

(Divya Krishnakumar, 2014)

Σήμερα, οι γιγάντιες φαρμακευτικές εταιρείες διερευνούν την αγορά φαρμάκων σε όλον τον κόσμο. Κάθε χώρα στον κόσμο έχει τη δική της τοπική κανονιστική ρύθμιση. Τα δύο βασικά ρυθμιστικά όργανα στον κόσμο είναι ο FDA με έδρα την Αμερική και ο EMA της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Με άλλα λόγια, αυτές είναι οι πιο ισχυρές και αντίπαλες αρχές που επηρεάζουν την πολιτική του φαρμάκου και την υποβολή και έγκριση φακέλων νέων φαρμάκων. Ωστόσο, ανταγωνίζονται μεταξύ τους στο να αποδείξουν ότι ως ρυθμιστικά όργανα διαθέτουν συστήματα υποδειγματικά και άψογα. Αξίζει επομένως να γίνει μια σύγκριση των απαιτήσεων τους που αφορούν το κτιριακό σχεδιασμό και τη λειτουργία των παραγωγικών μονάδων στερεών φαρμακοτεχνικών μορφών.

5.1 Σχεδιασμός Εξοπλισμού, Διεργασιών & Εγκαταστάσεων

5.1.1 Ταξινόμηση δωματίων / Ποιότητα του αέρα

Μεταξύ των δύο οργανισμών εντοπίζονται λεπτές διαφορές στο σύστημα ονομασίας που χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση των ζωνών (αν και η ίδια πρόθεση) γεγονός που ενδέχεται να οδηγήσει σε διαφορετική αντιμετώπιση κατά τη διάρκεια κανονιστικών επιθεωρήσεων και την ερμηνεία των ελάχιστων απαιτήσεων

Για τον FDA: Κλάση 100, κλπ.

(3520 σωματίδια ανά ft³ μεγέθους 0,5 μm)

Για τον EMA:

Ζώνη Α, κλπ. (Η ζώνη Α πρέπει να πληροί την ταξινόμηση ISO 4,8 για σωματίδια των 5μm)

5.2 Ποιότητα αέρα

5.2.1 Σωματίδια - Τύπος, μέγεθος και αριθμός / m³

Για τον FDA: Έλεγχος των σωματιδίων σε «κατάσταση λειτουργίας»

Για τον EMA: Διάκριση των κρίσιμων σωματιδίων του καθαρού χώρου, σε «κατάσταση ηρεμίας» και σε «κατάσταση λειτουργίας»

5.2.2 Δειγματοληψία αέρα

Για τον FDA: Ο όγκος του δείγματος θα πρέπει να επαρκεί για τη βελτιστοποίηση της ανίχνευσης μολυσματικών παραγόντων

Για τον EMA: Για την ζώνη Α, αναφέρεται ελάχιστος όγκος δείγματος 1 m³

5.2.3 Φίλτρα HEPA

(το ποσοστό ανταλλαγής αέρα δεν καθορίζεται από κανέναν οργανισμό)

Ο FDA παρέχει πρόσθετες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα, τη διαρροή και τις δοκιμές πρόκλησης. Τα φίλτρα FDA - HEPA δοκιμάζονται για διαρροές δύο φορές το χρόνο και απαιτούν περιοδική παρακολούθηση. Οι δοκιμές για διαρροές και η παρακολούθηση των φίλτρων ισχύει ομοίως και στον EMA και ορίζεται στο πρότυπο ISO 14644.

5.3 Ποιότητα νερού

Ο FDA αποδέχεται την αντίστροφη όσμωση και την απόσταξη (ανά USP) ως μεθόδους παραγωγής WFI. Το WFI που παράγεται με υπερδιήθηση (που δεν

περιλαμβάνεται στο USP) μπορεί επίσης να είναι αποδεκτό. Απαιτεί σταθερή κυκλοφορία του WFI σε θερμοκρασία από 65 ° C - 80 ° C.

Ο EMA αποδέχεται το WFI που παράγεται με απόσταξη (η αντίστροφη όσμωση δεν θεωρείται σήμερα αποδεκτή) και απαιτεί σταθερή κυκλοφορία του WFI > 70 ° C.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: το νέο σχέδιο μονογραφίας του ΕΚ επιτρέπει άλλες μεθόδους εκτός της απόσταξης για την παραγωγή του WFI, αλλά δεν ορίζει ελέγχους GMP για το σύστημα παραγωγής. Αυτή η ενημέρωση συντονίζεται και ευθυγραμμίζεται με την αναθεώρηση του Οδηγού GMP της ΕΕ.

5.4 Δοκιμές & έλεγχοι-Απαιτήσεις συλλογής δειγμάτων

Τα μικροβιολογικά δείγματα, τα όρια και η μέθοδος συλλογής δεν εναρμονίζονται. Ωστόσο, τόσο ο EMA όσο και ο FDA απαιτούν ταυτοποίηση των προσμείξεων όταν λαμβάνονται θετικά αποτελέσματα. Αμφότεροι οι οργανισμοί αναμένουν προσέγγιση βασισμένη στην αξιολόγηση κινδύνων για τον καθορισμό των σημείων δειγματοληψίας στα συστήματα διανομής νερού. Ο EMA αναμένει ότι αυτή η αξιολόγηση κινδύνου θα είναι επίσημη, τεκμηριωμένη και θα επανεξετάζεται ετησίως.

Για τον FDA τα συνιστώμενα όρια μικροβιολογικής δράσης για τη ζώνη A = 1. Ωστόσο, επισημαίνει ότι «τα δείγματα από περιβάλλοντα κλάσης 100 (ISO 5) δεν θα πρέπει κανονικά να αποδίδουν μικροβιολογικές επιμολύνσεις». Ενώ για τον EMA τα συνιστώμενα όρια μικροβιολογικής δράσης για τη ζώνη A <1.

5.5. Ταξινόμηση δωματίου / Διαχωρισμός αέρα

Ο FDA δεν απαιτεί συγκεκριμένη ταξινόμηση για το τελικό στάδιο ένδυσης των αποδυτηρίων. Οι επιθεωρήσεις του βασίζονται στην αξιολόγηση κινδύνων, εστιάζοντας σε εκείνες τις ενέργειες που απαιτούν από τους υπαλλήλους να εισέλθουν στις κρίσιμες περιοχές της γραμμής επεξεργασίας.

Ο EMA για κάθε βαθμό ζώνης από την A έως την D καθορίζει σαφείς απαιτήσεις ένδυσης. Επιπλέον, αναμένει ότι τα αποδυτήρια σχεδιάζονται ως αεροφράκτες και ότι το τελικό δωμάτιο των αποδυτηρίων πρέπει στην «κατάσταση ηρεμίας», να είναι της ίδιας ταξινόμησης με την ζώνη στην οποία οδηγεί.

5.6 Διαφορές στην επιθεώρηση των κτιριακών εγκαταστάσεων

Για να διασφαλιστεί ότι οι οργανισμοί συμμορφώνονται με τις απαιτούμενες ορθές πρακτικές παρασκευής (GMP), πραγματοποιούνται πολλές επιθεωρήσεις από τις ρυθμιστικές αρχές. Οι επιθεωρήσεις και από τις δύο ρυθμιστικές αρχές βασίζονται στον έλεγχο αποδεικτικών εγγράφων. Περιλαμβάνουν λεπτομερή έλεγχο των συστημάτων, των διαδικασιών, και των εγκαταστάσεων των μονάδων παραγωγής. Στόχος τους είναι η αξιολόγηση του σχεδιασμού των συστημάτων, των ελέγχων που γίνονται σύμφωνα με τις διαδικασίες και την ικανότητα του προσωπικού να ολοκληρώσει επιτυχώς την εργασία του. Οι επιθεωρήσεις αποτελούν εργαλείο ελέγχου κατά πόσο εφαρμόζονται οι ισχύουσες κανονιστικές διατάξεις ώστε να διασφαλίζεται η ποιότητα του τελικού προϊόντος- φαρμάκου αλλά και εργαλείο ενδυνάμωσης και ώθησης για συνεχή βελτίωση.

Ωστόσο υπάρχουν και πολλές διαφορές στις διαδικασίες επιθεώρησης που διεξάγονται από τον FDA και τον EMA. Για τον FDA δεν απαιτείται προειδοποίηση για τη διεξαγωγή τέτοιων επιθεωρήσεων ενώ κατά τον EMA οι επιθεωρήσεις πρέπει να κοινοποιούνται πριν πραγματοποιηθούν από τους επιθεωρητές των τοπικών περιφερειών. Στην EMA, ο αιτών / κάτοχος της άδειας παραγωγής φαρμάκων όχι μόνο καλύπτει όλα τα έξοδα επιθεώρησης αλλά καλύπτει και όλα τα έξοδα που προκύπτουν από τις επιθεωρήσεις π.χ. έξοδα ταξιδιού του επιθεωρητή. Αντιθέτως, ο FDA καλύπτει όλες τις δαπάνες για την επιθεώρηση. Οι επιθεωρήσεις από τον FDA πραγματοποιούνται συνήθως από έναν μόνο επιθεωρητή, ενώ στην EMA, δύο ή τρεις επιθεωρητές μπορούν να διεξάγουν από κοινού την επιθεώρηση.

Για την έναρξη των επιθεωρήσεων, που διεξάγονται από τον FDA, απαιτούνται διάφορα έγγραφα π.χ. φόρμα 482 με υπογραφή FDA, ειδοποίηση ελέγχου κ.λπ. Ωστόσο, από την άλλη πλευρά δεν απαιτείται κάποια επίσημη τεκμηρίωση στην αρχή της επιθεώρησης αλλά αντί αυτής στον EMA, γίνεται μία ανοιχτή συζήτηση η οποία περιλαμβάνει το σκοπό και τις προσδοκίες σχετικά με την επιθεώρηση που θα επακολουθήσει.

Μετά την επιθεώρηση του FDA τα ευρήματα και οι αντίστοιχες αποκλίσεις κατατάσσονται ως εξής:

1. NAI - δεν υποδεικνύεται καμία ενέργεια
2. Εθελοντική δράση- VAI
3. Έχει αναφερθεί επίσημη ενέργεια- OAI

Στον EMA γίνεται η παρακάτω ταξινόμηση:

1. Κρίσιμη
2. Κύρια
3. Μικρή
4. Άλλη

Στον EMA, ο επιθεωρητής συζητά προφορικά όλα τα ευρήματα, τις ελλείψεις, τα προβλήματα κλπ., που θα βρεθούν κατά τη διάρκεια της επιθεώρησης, στο τέλος της συνάντησης, γνωστή ως " συνάντηση κλεισίματος", ενώ ο επιθεωρητής του FDA παρουσιάζει γραπτώς όλα τα σημαντικά προβλήματα, παραβιάσεις, απαράδεκτες συνθήκες, κλπ. στο πιο υπεύθυνο άτομο στην εταιρεία.

Με τις παραπάνω συζητηθείσες διαφορές μπορούμε εύκολα να αντιληφθούμε έλλειψη συνεργασίας μεταξύ αυτών των δύο γιγαντιαίων ρυθμιστικών φορέων. Υπάρχουν πολλές λύσεις για τον περιορισμό των διαφορών μεταξύ FDA και EMA. Οι δύο βασικές λύσεις που προτείνονται είναι τη διαφάνεια και η εναρμόνιση των δύο συστημάτων τους.

Ο FDA και ο EMA εργάζονται για τον ίδιο στόχο, δηλαδή για την προστασία της δημόσιας υγείας. Οι αδικαιολόγητες διαφορές μεταξύ του FDA και του EMA μπορούν να εξαλειφθούν κάνοντας το σύστημα διαφανές. Αυτή η διαφάνεια μπορεί να επιτευχθεί με την εφαρμογή των κοινών υποβολών φακέλων π.χ. η υποβολή του ηλεκτρονικού κοινού τεχνικού εγγράφου (eCTD) μπορεί να επιτρέψει σε όλες τις αρχές του κόσμου να το ελέγξουν. Η υποβολή σε παγκόσμιο επίπεδο θα βοηθήσει τόσο τις ρυθμιστικές αρχές φορείς να συνεργαστούν, να κατανοήσουν τους κινδύνους και τα οφέλη από τις υποβολές, να μάθουν ο ένας από τον άλλο και να κάνουν τον κόσμο ασφαλέστερο.

Για να περιοριστούν οι διαφορές στη διαδικασία επιθεώρησης, οι επιθεωρήσεις από κοινού μπορεί να είναι μια λύση. Η κοινή επιθεώρηση μπορεί να βοηθήσει στην κοινή χρήση της πληροφορίας, τη χάραξη και το σχεδιασμό πολιτικών και την καλύτερη κατανόηση των αποτελεσμάτων, γεγονός που θα οδηγούσε στην εναρμόνιση μεταξύ FDA και EMA.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη αναλύθηκαν τα βασικά πρότυπα ποιότητας και οι κανονισμοί που εφαρμόζονται στην φαρμακευτική βιομηχανία με κυριότερα το ISO 9001:2015 και τους κανόνες Ορθής Πρακτικής Παρασκευής (GMP), συμπεραίνοντας ότι αποτελούν από κοινού τη βάση που είναι απαραίτητη για να κτισθεί ένα αποτελεσματικό Σύστημα Διασφάλισης Ποιότητας σε μια φαρμακοβιομηχανία καθώς αλληλοσυμπληρώνονται.

Στη συνέχεια παρουσιάστηκαν οι κατασκευαστικές και κτιριακές απαιτήσεις των φαρμακευτικών βιομηχανιών που παράγουν προϊόντα στερεής φαρμακοτεχνικής μορφής. Έγινε κατανοητό ότι για την παραγωγή, συσκευασία και αποθήκευση στερεών φαρμακοτεχνικών μορφών απαιτούνται χώροι με ελεγχόμενες συνθήκες ώστε να εξασφαλιστεί η προστασία των πρώτων υλών και των τελικών προϊόντων- φαρμάκων που θα διατεθούν στον ασθενή.

Στη φαρμακοβιομηχανία η ζωή των ασθενών και η φήμη του κατασκευαστή εξαρτάται από την καθαρότητα του τελικού προϊόντος- φαρμάκου, γεγονός που καθιστά αναμενόμενη την απαίτηση για εγκαταστάσεις παραγωγής και συσκευασίας που ικανοποιούν την έννοια του «καθαρού χώρου». Η επιλογή του επιπέδου καθαρότητας στο οποίο θα κληθεί να λειτουργήσει η φαρμακευτική μονάδα γίνεται στο στάδιο σχεδιασμού με γνώμονα την ελαχιστοποίηση του κινδύνου επιμόλυνσης του προϊόντος, ενώ ταυτόχρονα η εγκατάσταση που θα προκύψει πρέπει να είναι αμφότερα οικονομική κατά τη λειτουργία της χωρίς να προσθέτει περιορισμούς στο κόστος μονάδας προϊόντος. Τονίστηκε η ανάγκη να εξεταστούν όλες οι απαιτήσεις που προκύπτουν από τις ισχύουσες κανονιστικές διατάξεις στη φάση του σχεδιασμού ώστε να εξασφαλιστεί η ορθή και αποδεκτή από τις ελεγκτικές αρχές λειτουργία των χώρων. Στη συνέχεια σημειώθηκε η ανάγκη πραγματοποίησης μιας ανάλυσης κινδύνων κατά το σχεδιασμό της ροής υλικών και προσωπικού με στόχο να ελαχιστοποιηθεί ο

κίνδυνος επιμόλυνσης του τελικού προϊόντος. Επομένως, κρίνεται αναγκαία η ανάπτυξη μιας κτιριακής δομής που να διευκολύνει τη λήψη συστηματικών μέτρων υγιεινής.

Ακολούθως έγινε μια προσπάθεια συγκέντρωσης των διαφορών μεταξύ των δύο κυριότερων ρυθμιστικών αρχών στο χώρο του φαρμάκου (FDA και EMA) ως προς τις κτιριακές απαιτήσεις τους. Έγινε εύκολα αντιληπτή η έλλειψη συνεργασίας τους, και η ανάγκη εξάλειψης των αδικαιολόγητων διαφορών τους καθώς στην ουσία και οι δύο οργανισμοί μάχονται για την προάσπιση της δημόσιας υγείας. Τέλος προτάθηκαν δύο βασικές λύσεις για τον περιορισμό των διαφορών τους: η υποβολή κοινών τεχνικών εγγράφων και οι από κοινού επιθεωρήσεις για την εξασφάλιση της διαφάνειας και την εναρμόνιση των συστημάτων τους.

Ολοκληρώνοντας αξίζει να σημειωθεί ότι η παρούσα διατριβή είναι αποτέλεσμα βιβλιογραφικής ανάλυσης προτύπων και κανονισμών αλλά και εμπειρικής ανάλυσης διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα στη φαρμακευτική βιομηχανία. Ένα από τα κυριότερα συμπεράσματα που εξάχθηκε σε αυτή τη μελέτη είναι ότι η εμπειρία στον χώρο και η ενασχόληση με τα καθημερινές ανάγκες που προκύπτουν οδηγεί στον εντοπισμό κενών και ασαφειών στις ισχύουσες κανονιστικές διατάξεις, γεγονός που δυσχεραίνει την εφαρμογή τους και που καταδεικνύει την ανάγκη για συνεχή βελτίωση αυτών μέσω της συνεργασίας των επαγγελματιών του χώρου και των ρυθμιστικών οργάνων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ξένη βιβλιογραφία

1. Divya Krishnakumar (2014) what are the main differences between the FDA and the EMA? <https://www.quora.com/What-are-the-main-differences-between-the-FDA-and-the-EMA> (18/04/2018)
2. Eudralex (2005) the rules governing medicinal products in the European Union – Vol. 4: EU Guide to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use. European Commission, Brussels.
3. Hogan H.(2006) Filter industry is standardizing, hopefully, on a standard. Clean-Rooms 20. APΘPO
4. ISO 14644-1 (2015) Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration. International Organization for Standardization ISO, Geneva.
5. ISO 14644-2 (2015) Cleanrooms and associated controlled environments -- Part 2: Monitoring to provide evidence of cleanroom performance related to air cleanliness by particle concentration International Organization for Standardization ISO, Geneva.
6. Maas & Peither (2017) :GMP Compliance Adviser.
7. Madsen R.(2002) PDA comments on the FDA preliminary concept paper “Sterile drug products produced by aseptic processing”. PDA Letter 38 (11): 1, 11-15.
8. Neiger J.(2007) Cleanroom standards. European Pharmaceutical Review 12 (2): 92-96.
9. Schicht H.H.(2005) International cleanroom standards: a tool for compliance. Eur. Pharm. Rev. 10.

10. TÜV Nord Group, Η Νέα Έκδοση ISO 9001:2015 «Συστήματα Διαχείρισης Ποιότητας Απαιτήσεις», (<https://www.tuvnord.com/gr/el/pistopoiisi-systimaton/poriotita/iso-9001-systimata-diacheirisis-poriotitas/>)
[10.04.2018]

Ελληνική βιβλιογραφία

1. Γεωργακοπούλου Παναγιώτα (2017), Μελέτη του χρόνου καθυστέρησης στη συσκευασία στερεών φαρμακοτεχνικών μορφών (Διατριβή).

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Ανοικτού Πανεπιστημίου Κύπρου.