

ΑΘΗΝΑ
ΙΟΥΝΙΟΣ 2003

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΑΤΕΡΟΥΛΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΑΜ: 9752

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ:ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ :
ΣΚΟΥΡΟΛΙΑΚΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ:

- 1. ΜΠΟΣΚΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**
- 2. ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ**



ΘΕΜΑ

ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΚΕΝΤΡΟΥ ΜΕΙΞΗΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΝ ΔΙΑΛΥΜΑΤΩΝ (ΕΝΤΕΡΙΚΩΝ – ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΩΝ) - Ι

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ
2. ΟΡΙΣΜΟΙ
3. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ
4. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ - ΔΙΟΙΚΗΣΗ
5. ΣΥΝΘΕΣΗ – ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ - ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΖΩΗΣ
6. ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ
7. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ
8. ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ - ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ
9. ΑΣΗΠΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ
10. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ-ΕΛΕΓΧΟΣ
11. ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ
12. ΠΡΩΤΕΣ ΥΛΕΣ - ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΑΝΑΛΩΣΙΜΑ
13. ΕΓΚΡΙΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
14. ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΝΟΜΗ
15. ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΣ ΚΑΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ
16. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ
17. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ολοένα και περισσότερο γίνεται επιτακτική η ανάγκη στη καθημερινή πρακτική της επιστημονικής κοινότητας να υιοθετηθεί ένα πλαίσιο υγείας. Έτσι λοιπόν και στην επιστήμη της διαιτολογίας-διατροφής, μιας επιστήμης που παίζει πρωταρχικό ρόλο στην εξέλιξη της υγείας του πολίτη, είναι θεμιτή η χάραξη προδιαγραφών για την εξασφάλιση της ποιότητας και της λειτουργικότητας κάθε προϊόντος διατροφής. Πολύ περισσότερο το κομμάτι εκείνο της παραγωγής και διάθεσης διαλυμάτων-σκευασμάτων διατροφής (εντερική-παρεντερική) διαδραματίζει ρόλο εξαιρετικής σημασίας, διότι αναφέρεται σε ένα δεδομένο αριθμό ατόμων που νοσούν και επομένως δεν έχουν τη δυνατότητα διατροφής από το στόμα.

Η διευκόλυνση στην αντιμετώπιση σοβαρών παθολογικών περιστατικών σε αυτού του είδους την διατροφή αποδεικνύει το σημαντικό ρόλο που παίζει η εντερική-παρεντερική σίτιση στην καλύτερη εξέλιξη της υγείας του ασθενή. Επομένως καθετί που αποδίδει ποιότητα και λειτουργικότητα στη διατροφή αυτή θα αποτελεί κομμάτι των προδιαγραφών της.

Η εργασία αυτή αναφέρεται στην προετοιμασία του έμψυχου και υλικοτεχνικού δυναμικού ενός Ν.Ι.(μονάδας μείξης διαλυμάτων) προκειμένου να παρασκευασθούν και να διατεθούν, σύμφωνα με τους εγκεκριμένους διεθνείς κανόνες υγείας, διαλύματα – σκευάσματα που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για εντερική ή παρεντερική σίτιση ασθενών του νοσοκομείου. Η παρούσα εργασία δίδει ένα πρότυπο υπηρεσιών ασηπτικής τεχνικής, που πρέπει να προϋπάρχουν, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η ποιότητα και λειτουργικότητα των εντερικών και παρεντερικών διαλυμάτων που διατίθενται.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ανάμεσα στις διάφορες φαρμακευτικές εργασίες μια από τις πιο σημαντικές είναι η παρασκευή και η διανομή εντερικών - παρεντερικών διαλυμάτων. Εξάλλου η κλασική προετοιμασία των γαληνικών παρασκευασμάτων που μπορούμε να δούμε από τα φαρμακεία των Ν.Ι., χρόνο με το χρόνο αποδυναμώνεται. Ο δικός μας στόχος είναι να αξιοποιήσουμε τη γνώση που παίρνουμε από συστήματα υγείας διεθνών οργανισμών υγείας, που ασφαλώς βρίσκονται σε υψηλό επίπεδο υπηρεσιών και να προσαρμόσουμε τη γνώση αυτή στο ελληνικό σύστημα υγείας, έτσι ώστε να διαμορφώσουμε μια πρακτική οργάνωση και διαχείρισης ενός σύγχρονου κέντρου μείξης εντερικών - παρεντερικών διαλυμάτων. Κατ' αυτό τον τρόπο επιθυμούμε να δώσουμε μια νέα προοπτική στην προσπάθεια που είχε ξεκινήσει για πρώτη φορά στην Ελλάδα το 1995 με πρωτοβουλία της κ. Σκουρολιάκου στο νοσοκομειακό ίδρυμα Αγία Σοφία (ΠΑΙΔΩΝ), με την διαμόρφωση ειδικού χώρου παρασκευής εντερικών και παρεντερικών διαλυμάτων.

Τα διεθνή συστήματα υγείας με πιο χαρακτηριστικό αυτό της Μεγάλης Βρετανίας, περιλαμβάνουν εξειδικευμένα κέντρα μείξης διαλυμάτων, όπου τηρώντας πρωτόκολλο λειτουργίας διαχειρίζονται την υλικοτεχνική υποδομή και προσφέρουν το καλύτερο δυνατό επίπεδο ποιότητας στην εντερική και παρεντερική σίτιση ανθρώπων που το έχουν ανάγκη.

Τι εννοούμε, όμως, με τον όρο κέντρο μείξης διαλυμάτων; Πώς οργανώνεται και πώς διαχειρίζεται ένα τέτοιο κέντρο;

Κέντρο μείξης διαλυμάτων είναι ο χώρος όπου πραγματοποιείται η μείξη διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών του ίδιου ή διαφορετικού όγκου, έτσι ώστε να παρασκευαστούν τελικά σκευάσματα εντερικής - παρεντερικής διατροφής. Η οργάνωση και διαχείριση αυτής της διαδικασίας προϋποθέτει την εφαρμογή ορισμένων κανόνων που εξυπηρετούν αυτό που ονομάζουμε ποιότητα και ασφάλεια υπηρεσιών ασηπτικής τεχνικής. Βλέπουμε λοιπόν ότι η «ασηπτική τεχνική» αποτελεί βασικό παράγοντα για την εύρυθμη λειτουργία κάθε κέντρου μείξης εντερικών και παρεντερικών διαλυμάτων, σε ό,τι αφορά την οργάνωση και τη διαχείρισή του.

Όλα τα κέντρα του εξωτερικού χρησιμοποιούν πρωτόκολλο λειτουργίας, όπου περιγράφεται λεπτομερώς ο ρόλος των ανθρώπων που λαμβάνουν μέρος στη διαδικασία αυτή και ποιές ενέργειες καλούνται να επιτελέσουν. Επίσης αναφέρεται σε αυτό το πρωτόκολλο η υλικοτεχνική υποδομή, δηλαδή τα υλικά και τα όργανα που θα χρησιμοποιηθούν, και στη συνέχεια οι μέθοδοι και ο συντονισμός προσώπων και πραγμάτων που εμπλέκονται στη διαδικασία αυτή. Τέλος, αναφέρεται ο έλεγχος και η εξασφάλιση του απαιτούμενου αποτελέσματος.

Φαίνεται, λοιπόν, για την παρασκευή και διάθεση τέτοιων διαλυμάτων –μειγμάτων διατροφής απαιτείται τεράστια προσπάθεια, τόσο ως προς την οργάνωση όσο και ως προς την διαχείριση προσώπων και πραγμάτων. Όλα αυτά επιβάλλονται ώστε το σκεύασμα να προσδίδει στον εκάστοτε άρρωστο πολίτη την υψηλότερη αποτελεσματικότητα ως προς το στόχο του και τη μικρότερη, έως ανύπαρκτη, επικινδυνότητα ως προς τη διάθεσή του.

Η εργασία που παρατίθεται στοχεύει να περιγράψει ένα σύστημα ποιότητας και ασφάλειας ασηπτικής επεξεργασίας, όπου θα αναλύονται οι κίνδυνοι που ενδεχομένως μπορεί να αντιμετωπιστούν, ο ρόλος της διοίκησης και ό,τι αφορά τη διαχείριση της παραγωγής, παράμετροι όπως η συνταγολογία, η σταθερότητα και το όριο αποθήκευσης. Επιπλέον, οι χώροι και γενικότερα ο εξοπλισμός που θα χρησιμοποιηθεί. Για καθετί που αφορά την εξασφάλιση ποιοτικής ασφάλειας των υπηρεσιών ασηπτικής τεχνικής, θα πρέπει να υπάρχει τεκμηριωμένη άποψη, όπου θα δίνονται λεπτομερείς οδηγίες εφαρμογής κάθε διαδικασίας. Επίσης, αναφέρεται στην εκπαίδευση και την αξιολόγηση του προσωπικού, που αποτελεί ένα πολύ βασικό κομμάτι της διαδικασίας. Στη συνέχεια η ασηπτική διαδικασία, η παρακολούθηση των υπηρεσιών, ο έλεγχος και ο καθαρισμός αποτελούν επόμενα στάδια του συστήματος ποιοτικής ασφάλειας. Θα αναφερθούμε επίσης στα αρχικά υλικά, τα συστατικά και άλλα αναλώσιμα που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν σε όλες τις υπηρεσίες της ασηπτικής επεξεργασίας. Τέλος, η αναφορά μας στην έγκριση του προϊόντος, στην αποθήκευση και διανομή, καθώς επίσης στον εσωτερικό και στον εξωτερικό έλεγχο ολοκληρώνουν τη διευθέτηση της ασφάλειας υπηρεσιών ασηπτικής τεχνικής που έχουμε θέσει ως στόχο εξαρχής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Ορισμοί



1. **Εξουσιοδοτημένος Φαρμακοποιός**: Είναι το άτομο που έχει οριστεί γραπτά από τον υπεύθυνο φαρμακοποιό να επιβλέπει την ασηπτική διαδικασία και να επιτρέπει τη διάθεση του προϊόντος.
2. **Διευθύνων Φαρμακοποιός**: Είναι ο υπεύθυνος για την παροχή φαρμακευτικών υπηρεσιών μέσα στο νοσοκομείο (συνήθως ο αρχαιότερος των φαρμακοποιών).
3. **Υπεύθυνος Φαρμακοποιός**: Είναι ο υπεύθυνος για το σύνολο των υπηρεσιών μέσα στη μονάδα ασηπτικής παρασκευής. Στα καθήκοντά του είναι να εγκρίνει όλες τις εργασίες και αναλύσεις που πραγματοποιούνται στη μονάδα. Μπορεί, επίσης, να εκτελεί χρέη εξουσιοδοτημένου φαρμακοποιού.
4. **Υπεύθυνος ποιοτικής ασφάλειας**: έχει τις εξής αρμοδιότητες:
 - Παρέχει συμβουλές για τις διαδικασίες και τεχνικές (σε συνεργασία με τον υπεύθυνο φαρμακοποιό, όπου χρειάζεται).
 - Παρέχει συμβουλές για την καταγραφή αναλύσεων.
 - Πραγματοποιεί τακτικές επισκέψεις στη μονάδα με σκοπό τη γενική ποιοτική ασφάλεια.
 - Εγγυάται την τήρηση των προσυμφωνημένων μέτρων περιβαλλοντικής παρακολούθησης και μικροβιολογικών δοκιμών.
 - Ελέγχει τα αποκτώμενα αποτελέσματα.

- Συζητά τυχόν προβλήματα με τον υπεύθυνο φαρμακοποιό και τον υπεύθυνο ποιοτικής ασφάλειας της επιμέρους μονάδας.

Επιπλέον, ο υπεύθυνος ποιοτικής ασφάλειας μπορεί να παρέχει ή να οργανώνει υπηρεσίες αναλυτικού ελέγχου και να βοηθά ο ίδιος στην επιθεώρηση των διαδικασιών, όπου κρίνεται απαραίτητο.

5.Καθαρή περιοχή

Είναι ο χώρος στον οποίο ελέγχεται ο αριθμός και η συγκέντρωση βιώσιμων και μη-βιώσιμων αιωρούμενων σωματιδίων. Ο χώρος είναι κατασκευασμένος και χρησιμοποιείται με τέτοιο τρόπο, που ελαχιστοποιεί την είσοδο, τον πολλαπλασιασμό και τη συγκέντρωση σωματιδίων εντός αυτού, ενώ ρυθμίζονται κατάλληλα και άλλες σχετικές παράμετροι, όπως η θερμοκρασία και η υγρασία.

6.Ελεγχόμενος χώρος εργασίας

Είναι ένας εσώκλειστος χώρος που έχει κατασκευαστεί και λειτουργεί με τέτοιο τρόπο, εξοπλισμένος με κατάλληλα συστήματα εξαερισμού και φίλτρων, ώστε να μειώνεται σε προκαθορισμένο επίπεδο η είσοδος, ο πολλαπλασιασμός και η συγκέντρωση μικροβίων.

7.Κρίσιμη περιοχή –Κόκκινη ζώνη

Είναι το τμήμα του ελεγχόμενου χώρου εργασίας όπου ανοίγονται οι συσκευές φύλαξης και εκτίθεται το προϊόν. Η διασπορά σωματιδίων και η μικροβιακή μόλυνση πρέπει να είναι όσο το δυνατό μειωμένη.

8.Χώρος υποστήριξης – Βοηθητικός χώρος

Είναι χώρος προορισμένος για δραστηριότητες βοηθητικές στη διαδικασία της ασηπτικής παρασκευής. Σ' αυτές τις δραστηριότητες είναι δυνατόν να περιλαμβάνονται η συγκέντρωση σκευασμάτων, η ταξινόμηση, η σήμανση, ο έλεγχος και η συσκευασία του τελικού προϊόντος.

9.Κλειστή διαδικασία :

Είναι η διαδικασία με την οποία ετοιμάζεται ένα στείρο φαρμακευτικό προϊόν, με τη μεταφορά στείων συστατικών ή διαλυμάτων σε μία αποστειρωμένη, σφραγισμένη αεροστεγώς συσκευή φύλαξης, είτε απευθείας, είτε με τη χρήση στείρας συσκευής μεταφοράς, χωρίς το διάλυμα να εκτίθεται στο εξωτερικό περιβάλλον.

Η λήψη περιεχομένου από άθικτη αμπούλα μπορεί να θεωρηθεί σαν κλειστή διαδικασία, όταν γίνεται εφάπαξ, αμέσως μετά το άνοιγμα, με τη χρήση αποστειρωμένης βελόνας και σύριγγας ή παρόμοιας συσκευής.

Όλες οι κλειστές διαδικασίες, που αφορούν στην ασηπτική παρασκευή, πρέπει να εκτελούνται σε περιβάλλον με βαθμό A του πρωτοκόλλου Good Manufacturing Practice της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

10.Άμεση χρήση:

Τα προϊόντα που παρασκευάζονται χωρίς αυστηρές προδιαγραφές προορίζονται για άμεση χρήση και η διάθεσή τους πρέπει να ξεκινά όσο το δυνατόν γρηγορότερα αμέσως μετά την παρασκευή τους. Ως ώρα παρασκευής θεωρείται η στιγμή που αποσφραγίζεται η αποστειρωμένη πρώτη ύλη.

11.Βραχυπρόθεσμη χρήση:

Τα προϊόντα για βραχυπρόθεσμη χρήση πρέπει να χορηγούνται εντός 24 ωρών από την παρασκευή τους, με την προϋπόθεση πως τα δεδομένα σταθερότητας είναι ικανοποιητικά. Θα πρέπει να έχουν παρασκευαστεί υπό ελεγχόμενες συνθήκες.

12. Επίβλεψη:



Ο υπεύθυνος για την επίβλεψη φαρμακοποιός πρέπει να βρίσκεται στο χώρο και να είναι σε θέση να επέμβει σε οποιαδήποτε φάση της διαδικασίας ασηπτικής παρασκευής. Πρέπει να είναι ενήμερος της

διαδικασίας και να μπορεί να διαβεβαιώσει ότι αυτή ακολουθείται όπως έχει προκαθορισθεί. Στην πράξη, αυτό σημαίνει πως ο φαρμακοποιός:

- Είναι καλός γνώστης όλων των συστημάτων εργασίας και τεκμηρίωσης της διαδικασίας ασηπτικής παρασκευής, από την επαλήθευση της συνταγής ως την χορήγηση του προϊόντος.
- Επαληθεύει όλες τις συνταγές, πριν ξεκινήσει η παρασκευή τους.
- Πραγματοποιεί τον τεχνικό έλεγχο όλων των προϊόντων που παρασκευάστηκαν και εγκρίνει την χορήγησή τους.

13. Πρωτογενής συσκευασία:

Είναι η συσκευασία που εσωκλείει κάθε συστατικό ξεχωριστά. Στην περίπτωση στείων συστατικών, η πρωτογενής συσκευασία εξασφαλίζει τη στειρότητα κάθε ξεχωριστής μονάδας.

14. Δευτερογενής συσκευασία:

Είναι η συσκευασία που εσωκλείει πολλά ξεχωριστά συστατικά μαζί και μπορεί να εξαιρεθεί χωρίς να επηρεάζονται τα χαρακτηριστικά του προϊόντος, π.χ. απώλεια στειρότητας.

Στο παρόν εγχειρίδιο, ο όρος «δευτερογενής», χρησιμοποιείται για κάθε συσκευασία που εσωκλείει, για παράδειγμα, αμπούλες ή φιαλίδια.

15. Ενδεδειγμένα υψηλής αποτελεσματικότητας φίλτρα αέρα:

Πρόκειται για φίλτρα κατηγορίας H13 – τουλάχιστον -, όταν δοκιμάζονται σύμφωνα με το πρωτόκολλο EN 1822.¹⁴

16. Φαρμακευτικός απομονωτής :

Είναι μια συσκευή ανάσχεσης που χρησιμοποιεί τεχνολογικούς φραγμούς για να απομονώσει τον ελεγχόμενο χώρο εργασίας.

17. Συσκευή μεταφοράς στο φαρμακευτικό απομονωτή:

Είναι συσκευή σταθερή ή φορητή, που επιτρέπει να μεταφέρονται υλικά από και προς τον φαρμακευτικό απομονωτή.

18. Πρότυπα διαδικασίας λειτουργίας:

Πρόκειται για αναλυτικά έγγραφα που έχουν επίσημα εγκριθεί από τον υπεύθυνο φαρμακοποιό. Περιγράφουν τις ενέργειες που πρέπει να εκτελεστούν, τις προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν και τα μέτρα που πρέπει να εφαρμοσθούν, άμεσα ή έμμεσα σχετιζόμενα με την παρασκευή και προμήθεια του προϊόντος. Καθοδηγούν την εκτέλεση συγκεκριμένων εργασιών, όπως π.χ. τον καθαρισμό, την αλλαγή, την περιβαλλοντική παρακολούθηση και τη λειτουργία του εξοπλισμού, ώστε να εξασφαλίζεται πως πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις προδιαγραφές.

19. Αναφορά ποιοτικής παρέκκλισης:

Πρόκειται για καταγραφή κάθε παρέκκλισης από την πρότυπη διαδικασία και αρχειοθέτηση, που επέρχεται κατά τη διαδικασία παρασκευής, καθώς και των πραγματοποιούμενων διορθωτικών ενεργειών.

20. Εσωτερικός έλεγχος:

Πραγματοποιείται από προσωπικό που ανήκει στην οργανωτική δομή της διοίκησης του τμήματος.

21. Εξωτερικός έλεγχος:

Πραγματοποιείται από προσωπικό που δεν ανήκει στην διοίκηση του τμήματος ασηπτικής παρασκευής και είναι ανεξάρτητο από οποιαδήποτε παροχή υπηρεσιών στη μονάδα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Αντιμετώπιση κινδύνων



3.1 Εισαγωγή

Το παρόν κεφάλαιο αναφέρεται στους κινδύνους που σχετίζονται με την ασηπτική προετοιμασία των φαρμάκων, καθώς και στην αποτίμηση και αντιμετώπιση αυτών.

3.2 Οι κίνδυνοι

3.2.1. Φαρμακευτικά λάθη

Τα φαρμακευτικά λάθη μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα των ασθενών και πρέπει να αποφεύγονται. Μια σειρά άρθρων που δημοσιεύονται κάθε μήνα, από το 1993, στο «Pharmacy in Practice», περιγράφει τα σοβαρά φαρμακευτικά λάθη και τις μεθόδους αποφυγής παρόμοιων περιστατικών.

Μια επισκόπηση παρεντερικών φαρμακευτικών λαθών δημοσιεύτηκε το 1997.¹⁵ Συνήθη περιγραφόμενα φαρμακευτικά λάθη απορρέουν από τα ακόλουθα:

- ❖ Λανθασμένος υπολογισμός δοσολογίας από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό.
- ❖ Λανθασμένη φαρμακευτική παραγωγή κατά την επιλογή δόσης ή διαλύτη.
- ❖ Λανθασμένη μέθοδος προετοιμασίας.
- ❖ Απουσία ετικέτας παρασκευασμένου προϊόντος και τεκμηριώσεως των παρεντερικών διαλυμάτων που παρασκευάζονται στους θαλάμους ή στο χειρουργείο.
- ❖ Λανθασμένη πορεία και μέθοδος χορήγησης.

- ❖ Λανθασμένη λειτουργία των παρεντερικών αντλιών ενστάλαξης.

Πολλά από τα παραπάνω σφάλματα έχουν επανειλημμένως συμβεί σε νοσηλευτικά ιδρύματα σε όλο το Ηνωμένο Βασίλειο, σε διάφορες περιπτώσεις. Αναφορές από νοσοκομεία υποδεικνύουν ότι ο κλινικός φόρτος εργασίας έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, ενώ ταυτόχρονα ο αριθμός των κατάλληλα εκπαιδευμένων γιατρών και νοσηλευτών θαλάμων, που είναι σε θέση να αποπερατώσουν την προετοιμασία παρεντερικών διαλυμάτων, έχει μειωθεί. Ο αυξημένος φόρτος εργασίας έχει, επίσης, αλλάξει το εργασιακό περιβάλλον των θαλάμων, κάνοντας έτσι πολύ δύσκολη για το προσωπικό την προετοιμασία των παρεντερικών διαλυμάτων σε ένα κατάλληλο περιβάλλον, χωρίς διαρκείς παρεμβολές.

3.2.2. Μικροβιακή μόλυνση:

Για τα φαρμακευτικά διαλύματα που απαιτούν, άσηπτες συνθήκες παρασκευής, υπάρχουν πέντε κύριες πηγές μόλυνσης :

- ❖ Μόλυνση από τον αέρα
- ❖ Μόλυνση από άμεση επαφή
- ❖ Επιφανειακή μόλυνση των συστατικών
- ❖ Μόλυνση κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης
- ❖ Μόλυνση στην διάρκεια της χορήγησης

Ο κίνδυνος μόλυνσης εξαρτάται από παράγοντες που αναγράφονται παρακάτω.

Η άσηπτική τεχνική του χειριστή.

Καθώς εφαρμόζονται μόνο κλειστές διαδικασίες, η πιο πιθανή οδός μόλυνσης του προϊόντος (εκτός από αυτή που οφείλεται σε προϋπάρχουσα μόλυνση των επιμέρους συστατικών) είναι η λανθασμένη άσηπτική τεχνική. Η εκπαίδευση των χειριστών αποτελεί σημαντική παράμετρο της άσηπτικής τεχνικής και πρέπει να στηρίζεται σε τακτικούς ελέγχους αξιοπιστίας της μεθόδου.

Άσηπτικός χώρος εργασίας:

Οι περισσότεροι ανθεκτικοί οργανισμοί βρίσκονται στο άμεσο περιβάλλον εργασίας. Σε περίπτωση, λοιπόν, που μία συσκευή φύλαξης ραγεί, αυξάνεται ο κίνδυνος κάποιοι μικροοργανισμοί να εισχωρήσουν στο αποστειρωμένο προϊόν. Ο καθορισμός περιβαλλοντολογικών πρότυπων και ο συνεχής έλεγχος αυτών είναι, επομένως, θεμελιώδεις παράμετροι κάθε ποιοτικού συστήματος ασφαλείας.

Ανοιχτές ή κλειστές διαδικασίες:

Οι κλειστές διαδικασίες μεταφοράς μεταξύ δύο σφραγισμένων συσκευών φύλαξης, με τη χρήση ενιαίας διάταξης μεταφοράς, παρουσιάζουν πολύ χαμηλότερο κίνδυνο μόλυνσης συγκρινόμενες με ανοικτή διαδικασία, όπου η αποστειρωμένη συσκευή φύλαξης εκτίθεται στην ατμόσφαιρα, έστω και για λίγα δευτερόλεπτα. Κατά τις ανοιχτές διαδικασίες, το περιβαλλοντολογικό πρότυπο, τη στιγμή της μεταφοράς, είναι ιδιαίτερα κρίσιμο.

3.2.2.1 Κίνδυνος Μόλυνσης



Έχουν δημοσιευτεί στοιχεία που συσχετίζουν τη χρήση propofol με τη ανάπτυξη μετεγχειρητικών λοιμώξεων. Σ' αυτές τις αναφορές, ως παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης μετεγχειρητικών λοιμώξεων έχουν αναγνωρισθεί α) η πλημμελής ασηπτική τεχνική, β) οι παρατεταμένοι χρόνοι ενστάλαξης, γ) η ταυτόχρονη προετοιμασία πολλαπλών συριγγών και δ) η παρατεταμένη αποθήκευση ανοικτών αμπουλών.¹⁶⁻¹⁸ Σαν αποτέλεσμα αυτών και άλλων παρόμοιων ευρημάτων, σήμερα προτείνεται ότι η δόση πρέπει να προετοιμάζεται ακριβώς πριν τη χορήγηση και η ενστάλαξη πρέπει να ολοκληρώνεται εντός έξι ωρών από το άνοιγμα της αμπούλας ή του φιαλιδίου. Εντούτοις, σε ορισμένες περιπτώσεις οι έξι ώρες μπορούν να θεωρηθούν μακρά χρονική περίοδος, ειδικά κατά την προπαρασκευή διαλυμάτων όπως του propofol, που ευνοεί την ανάπτυξη μικροβίων. Μια πιο πρόσφατη μελέτη υποδεικνύει ότι χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των ενενήντα πέντε λεπτών μεταξύ ανασύστασης και χορήγησης του (**propofol**), σχετίζεται με την ανάπτυξη συστηματικών λοιμώξεων.¹⁹

3.2.2.2 Ποσοστά μόλυνσης σε μη ελεγχόμενο περιβάλλον

Ο κίνδυνος μόλυνσης είναι πολύ μεγαλύτερος, όταν τα ενέσιμα διαλύματα παρασκευάζονται σε μη ελεγχόμενο περιβάλλον. Επιπλέον, ο κίνδυνος μόλυνσης αυξάνεται με την προσθήκη συστατικών στο ενδοφλέβιο διάλυμα. Ποσοστά μόλυνσης μέχρι 5% έχουν αναφερθεί σε

ενδοφλέβια διαλύματα, στα οποία δεν έχουν γίνει προσθήκες.²⁰⁻²³ Το παραπάνω ποσοστό μπορεί να αυξηθεί έως 50 τοις εκατό, μετά από προσμειξείς.²²⁻²⁴ Σε όλες τις αναφερόμενες μελέτες, τα διαλύματα εξετάστηκαν εκ των υστέρων, μετά τη χορήγηση. Σαν παράδειγμα των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων των αναφερόμενων ποσοστών μόλυνσης, έχει υπολογισθεί ότι 42% των νοσηλευομένων σε μονάδες εντατικής θεραπείας βρέθηκαν να φέρουν εξωτερικά μολυσμένη συσκευή χορήγησης ενδοφλέβιων διαλυμάτων, τουλάχιστον μία φορά στη διάρκεια περιόδου τριών μηνών.²⁵

Όλα τα παραπάνω στοιχεία αναφέρονται σε προϊόντα που παρασκευάστηκαν σε συνθήκες θαλάμου ή μονάδας εντατικής θεραπείας. Επομένως, είναι ενδεικτικά ποσοστών μόλυνσης για διαλύματα που παρασκευάζονται σε μη ελεγχόμενο περιβάλλον. Δεν είναι δυνατόν, ωστόσο, τα στοιχεία να σχετίζονται με τη συχνότητα λοίμωξης.

3.3 Διαχείριση κινδύνων

3.3.1 Αποτίμηση παραγόντων κινδύνου και εναλλακτικές επιλογές

Με σκοπό να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι μικροβιακής μόλυνσης και φαρμακευτικών λαθών που σχετίζονται με την παρασκευή παρεντερικών διαλυμάτων σε επίπεδο θαλάμου, είναι πάντα προτιμότερο να εκτελείται η ασηπτική παρασκευή των διαλυμάτων, σε κατάλληλες συνθήκες υπό τον έλεγχο φαρμακοποιού.⁸ Εντούτοις, αυτό δεν είναι πάντα δυνατό. Διαχείριση των κινδύνων, που περιλαμβάνει τόσο την αποτίμηση των παραγόντων κινδύνου, όσο και τις εναλλακτικές επιλογές, πρέπει να πραγματοποιείται σε όλα τα στάδια ασηπτικής παρασκευής εντός του νοσοκομειακού χώρου.

Μία από τις μεθόδους αποτίμησης κινδύνου που κερδίζει έδαφος στη φαρμακευτική βιομηχανία, είναι η χρήση αναλύσεων κινδύνου και κρίσιμων σημείων ελέγχου.²⁶ Αυτή η προσέγγιση εξετάζει κάθε βήμα της διαδικασίας και αναγνωρίζει δυνητικούς κινδύνους – η παρακολούθηση μέσω διαγράμματος ροής αποτελεί το πρώτο στάδιο. Έχοντας αναγνωρίσει τους κινδύνους, είναι τότε δυνατόν να προσδιορίσουμε κατά πόσο μπορούν επαρκώς να ελεγχθούν σε ένα συγκεκριμένο ή μεταγενέστερο στάδιο της διαδικασίας παρασκευής.

Μία άλλη βασική απαίτηση είναι η οργάνωση του συστήματος, ώστε να εξασφαλίζεται η γνώση μέσα από τα λάθη που ενδέχεται να συμβούν. Η αναφορά των λαθών, η ανάπτυξη συστήματος έγκαιρης προειδοποίησης (επικείμενο σφάλμα), σε συνδυασμό με την υπεύθυνη στάση του προσωπικού, αποτελούν τις αρχές της κλινικής διαχείρισης.²⁷

Τα ακόλουθα βήματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν οδηγός στην αποτίμηση των παραγόντων κινδύνου.

1. Συλλογή πληροφοριών

- (i) Προϊόντα, παρουσιάσεις και αριθμοί.
- (ii) Κατηγοριοποίηση προσωπικού που αναλαμβάνει τους ασηπτικούς χειρισμούς.
- (iii) Είδη χειρισμών.
- (iv) Χώροι όπου πραγματοποιούνται οι διάφορες δραστηριότητες.
- (v) Χρόνοι αποπεράτωσης της ασηπτικής παρασκευής.
- (vi) Εκπαιδευτικά προγράμματα που λαμβάνουν χώρα.

2. Εκτίμηση έναντι των προτύπων

- (i) Κατανομή αρμοδιοτήτων και εκπαίδευση του προσωπικού.
- (ii) Καταλληλότητα του περιβάλλοντος εργασίας.
- (iii) Ουσιαστική εκπαίδευση για την προετοιμασία των προϊόντων.

3. Προκαθορισμός των ενεργειών

- (i) Προσδιορισμός των δραστηριοτήτων που πρέπει να διεκπεραιωθούν υπό φαρμακευτικό έλεγχο.
- (ii) Παροχή προτεραιότητας στις παραπάνω δραστηριότητες και προετοιμασία σχεδίου δράσης.
- (iii) Διάκριση σε προϊόντα που πρέπει να παρασκευασθούν εντός του χώρου εργασίας και σε άλλα που πρέπει να εισαχθούν προπαρασκευασμένα.
- (iv) Προσδιορισμός δραστηριοτήτων που πρέπει να διεκπεραιωθούν σε κλινικό περιβάλλον.
- (v) Καθορισμός των ενεργειών που απαιτούνται, ώστε οι παραπάνω δραστηριότητες να καλύπτουν τις απαιτούμενες προδιαγραφές..

Οι παράγοντες που επηρεάζουν, πού και από ποιον πρέπει να παρασκευαστούν τα προϊόντα, περιλαμβάνουν:

- ✓ Την περιπλοκότητα της διαδικασίας προετοιμασίας παρασκευής και τον κίνδυνο παρασκευαστικού σφάλματος (π.χ. λανθασμένος υπολογισμός ή αραίωση)
- ✓ Η πιθανότητα μόλυνσης του προϊόντος
- ✓ Η πιθανότητα ανάπτυξης μικροβίων στο τελικό προϊόν
- ✓ Οι κίνδυνοι για την υγεία και την ασφάλεια του προσωπικού
- ✓ Η πιθανότητα ασυμβατότητας
- ✓ Η χημική σταθερότητα του προϊόντος
- ✓ Η διάρκεια ενστάλαξης

- ✓ Άλλοι, σχετικοί με το φάρμακο προβληματισμοί (π.χ. συσκευασία)
- ✓ Ρυθμιστικές απαιτήσεις
- ✓ Η ανάγκη άμεσης διάθεσης του προϊόντος
- ✓ Κλινικά θέματα, π.χ. η κλινική κατάσταση των ασθενών που λαμβάνουν το προϊόν.

Όπου ένα προϊόν πρόκειται να ανασυσταθεί, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην τελική μορφή παράδοσης.

Για ιδιαίτερους τύπους προϊόντων, παραδείγματα πιο συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου, είναι:

- ✓ Κυτταροτοξικά / ραδιοφάρμακα: υψηλό επίπεδο κινδύνου του προσωπικού κατά την παρασκευή του προϊόντος και υψηλή συχνότητα παρασκευαστικών σφαλμάτων.
- ✓ Διαλύματα παρεντερικής διατροφής: Η παρασκευή τους ίσως είναι πολύπλοκη· υψηλός κίνδυνος μικροβιακής μόλυνσης και παρασκευαστικού σφάλματος.
- ✓ Επισκληρίδια αναισθητικά/ καρδιοπληγικά διαλύματα: Υψηλός κίνδυνος μικροβιακής μόλυνσης.
- ✓ Συσκευές ενστάλαξης (π.χ. ρυθμιζόμενη από τον ασθενή ενστάλαξη αναλγητικού): κίνδυνος ανάπτυξης μικροβίων· ορισμένα προϊόντα θα πρέπει να χορηγούνται για μακρά χρονική περίοδο, σε θερμοκρασίες κοντά στη θερμοκρασία σώματος τη στιγμή της χορήγησης· τεχνική πολυπλοκότητα.
- ✓ Σύριγγες, συσκευές ενστάλαξης: κίνδυνος παρασκευαστικών σφαλμάτων και μικροβιακής μόλυνσης· ορισμένα διαλύματα μπορούν να προάγουν την ανάπτυξη βακτηρίων ή και μυκήτων· Ορισμένα διαλύματα πρέπει να χορηγούνται για μακρά χρονική περίοδο.
- ✓ Σταγόνες (εξαιρώντας τις οφθαλμικές): αμεσότητα χρήσης.
- ✓ Οφθαλμικά σκευάσματα: κίνδυνος ανάπτυξης μικροβίων· πολυπλοκότητα· κίνδυνος παρασκευαστικών σφαλμάτων
- ✓ Άλλα (π.χ. βιολογικά προϊόντα, παράγοντας VIII): πρέπει να εκτιμηθούν σε ατομική βάση.

Σημείωση: Ο χαμηλότερος κίνδυνος μικροβιακής μόλυνσης αφορά προϊόντα που χορηγούνται απευθείας από την εγκεκριμένη φιάλη ή προϊόντα που δεν απαιτούν ανασύσταση, τα οποία εκλύονται αμέσως πριν τη χορήγηση από συσκευασία εφάπαξ δόσης (π.χ. από αμπούλα ή φιαλίδιο) ή από συσκευασία πολλαπλής λήψης, που περιέχει αντιμικροβιακούς παράγοντες.

3.3.2 Ελέγχοντας που και από ποιον λαμβάνει χώρα η παρασκευή.



Επιλογές για το χώρο ασηπτικής παρασκευής αποτελούν:

1. μη ελεγχόμενη περιοχή σε θάλαμο, κλινική ή χειρουργείο
2. ειδικό δωμάτιο ή τομέας χωρίς φαρμακευτικό απομονωτή
3. ειδικό δωμάτιο ή τομέας εξοπλισμένο με φαρμακευτικό απομονωτή (δορυφόρος μονάδα)
4. τομέας εξοπλισμένος με θάλαμο ελεγχόμενων συνθηκών (καθαρή περιοχή), σύμφωνα με τις προδιαγραφές που αναγράφονται στο κεφ. 6
5. κεντρική φαρμακευτική ασηπτική μονάδα

1. Εγκυμονεί τον υψηλότερο κίνδυνο, τόσο μικροβιακής μόλυνσης όσο και παρασκευαστικών σφαλμάτων. Πρόσφατη έρευνα επισημαίνει την παρουσία υψηλής συγκέντρωσης αερόβιων μικροοργανισμών στις παραπάνω περιοχές, με αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα εισόδου ζώντων μικροοργανισμών στην πορεία της διαδικασίας παρασκευής.²⁸ Η απουσία ελεγχόμενων πρωτοκόλλων λειτουργίας, τεκμηρίωσης, κατάλληλης εκπαίδευσης του προσωπικού, παρακολούθησης και ελέγχου, ως και η έλλειψη συγκέντρωσης μέσα στο πολυάσχολο περιβάλλον εργασίας του θαλάμου, συντελούν, σε σημαντικό βαθμό, στον κίνδυνο παρασκευαστικών σφαλμάτων.

2. Η παραχώρηση ειδικής περιοχής στο θάλαμο ή την κλινική για την παρασκευή των ενέσιμων διαλυμάτων, μειώνει μεν, τους κινδύνους παρασκευαστικού σφάλματος, όμως για να τους ελαχιστοποιήσει θα πρέπει απαραίτητως να καθιερωθούν ελεγκτικοί μηχανισμοί διαδικασίας και τεκμηρίωσης, υπό την επίβλεψη φαρμακοποιού, που θα τηρεί πιστά τις απαιτούμενες προδιαγραφές, όπως περιγράφονται στο παρόν σύγγραμμα. Ο υψηλός κίνδυνος μικροβιακής μόλυνσης κατά τη διάρκεια παρασκευής

παραμένει, γεγονός που επισημαίνει την ανάγκη της άμεσης χορήγησης των διαλυμάτων που παρασκευάζονται στο συγκεκριμένο περιβάλλον.

3. Η χρήση του συγκεκριμένου χώρου, παρέχει σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, από ό,τι οι προηγούμενες περιοχές. Ξανά, απαιτείται έλεγχος σύμφωνος με τις αναγκαίες προδιαγραφές και υπό την επίβλεψη φαρμακοποιού στην εκπαίδευση του προσωπικού, την παρακολούθηση, την τήρηση πρωτοκόλλων λειτουργίας και τεκμηρίωσης, ώστε να ελαχιστοποιηθούν τα παρασκευαστικά σφάλματα.

Τέτοιος χώρος πρέπει να τηρεί τις προδιαγραφές που αναγράφονται στο κεφ. 4.

4. Η χρήση αυτού του τύπου περιοχής εξασφαλίζει μειωμένο επίπεδο κινδύνου, παρόμοιο με τον παραπάνω. Η συμμόρφωση με τις οδηγίες ποιοτικής ασφάλειας του Εθνικού Συστήματος Υγείας μπορεί να είναι πιο δύσκολη σε δορυφόρο φαρμακείο· εφαρμόζεται καλύτερα σε συγκεντρωτική μονάδα.

5. Οι συγκεκριμένες μονάδες εμφανίζουν το μικρότερο κίνδυνο μόλυνσης ή παρασκευαστικού σφάλματος και συστήνονται για όλες τις εργασίες ασηπτικής παρασκευής.

Οι κίνδυνοι μικροβιακής μόλυνσης και φαρμακευτικών λαθών μπορούν να εκλείψουν ή να μειωθούν σημαντικά, μεταφέροντας τη φαρμακευτική υπηρεσία του νοσοκομείου πλησιέστερα στο χώρο παρασκευής και χορήγησης αποστειρωμένων διαλυμάτων, καθώς και στελεχώνοντας την υπηρεσία προμηθειών με κλινικούς φαρμακοποιούς. Η παρασκευή των διαλυμάτων σε συγκεντρωτικές ή δορυφόρες μονάδες ελεγχόμενες από φαρμακοποιούς, μεταθέτει την αρμοδιότητα σε λειτουργούς υγείας, που έχουν την απαραίτητη εκπαίδευση και μόρφωση να παρέχουν ασφαλή και κατάλληλη αγωγή στους νοσηλευόμενους ασθενείς.

Κάθε περίπτωση είναι διαφορετική και απαιτεί επαγγελματική κρίση στην αποτίμηση του κινδύνου. Τα παρακάτω δεδομένα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη:

- ✓ Η αυξημένη συχνότητα μικροβιακής μόλυνσης κατά τον εμπλουτισμό του διαλύματος σε μη ελεγχόμενο περιβάλλον
- ✓ Τα υψηλά επίπεδα μικροβιακά μολυσμένων υλικών σε μη ελεγχόμενο περιβάλλον
- ✓ Τον αυξημένο κίνδυνο συστηματικής λοίμωξης, που σχετίζεται με προϊόντα που παρασκευάζονται σε μη ελεγχόμενο περιβάλλον

- ✓ Τον αυξημένο κίνδυνο φαρμακευτικών σφαλμάτων, όταν τα ενέσιμα διαλύματα παρασκευάζονται χωρίς την επίβλεψη φαρμακοποιού

Η αποτίμηση των πρόσφατα διαθέσιμων επιλογών για την ασηπτική παρασκευή των μη συντηρημένων ενέσιμων διαλυμάτων, υποδεικνύει ότι, προτιμότερη επιλογή αποτελεί η παραγωγή τους σε ελεγχόμενη από φαρμακοποιό, εγκεκριμένη ασηπτική μονάδα. Όταν παρασκευάζονται εκτός φαρμακευτικού ελέγχου, θα πρέπει να χορηγούνται άμεσα.²⁹

3.3.3 Περιορίζοντας το χρόνο αποθήκευσης των παρασκευασμένων προϊόντων.

Ο περιορισμός του χρόνου αποθήκευσης των θεραπευτικών σκευασμάτων στοχεύει στη διατήρηση των ποιοτικών χαρακτηριστικών τους, κατά τη χρονική περίοδο μεταξύ παρασκευής και ολοκλήρωσης της χορήγησης αυτών. Προκειμένου για προϊόντα παρασκευασμένα σε ασηπτικές συνθήκες, γενικώς αποδεκτά κριτήρια αποτελούν ότι, τη στιγμή της χορήγησης, το προϊόν θα πρέπει να παραμένει στείρο και να περιέχει τουλάχιστον το 90% του αναφερόμενου περιεχομένου του ενεργού συστατικού. Η ημερομηνία λήξεως, επομένως, καθορίζεται από τη φυσικοχημική σταθερότητα του προϊόντος και από τη δυνητική μικροβιακή μόλυνση κατά τη διάρκεια της παρασκευής και χορήγησης.

3.3.3.1 Φυσικοχημική σταθερότητα

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη φυσικοχημική σταθερότητα είναι ευρέως γνωστοί και τεκμηριωμένοι. Περιλαμβάνουν τη θερμοκρασία αποθήκευσης, το pH, τη συγκέντρωση του φαρμάκου και τη φύση του διαλυτικού μέσου. Οι παραπάνω παράγοντες μελετούνται λεπτομερώς στο κεφάλαιο 5. Για αρκετά προϊόντα, υπάρχει διαθέσιμη βιβλιογραφική τεκμηρίωση της φυσικοχημικής τους σταθερότητας. Επιπλέον, είναι δυνατόν, μέσω εργαστηριακής έρευνας, να επικυρωθεί η ημερομηνία λήξεως. Εφόσον η φυσικοχημική σταθερότητα σχετίζεται με τις χημικές ιδιότητες των επιμέρους συστατικών και δεν επηρεάζεται από τη διαδικασία παρασκευής, είναι δυνατόν να προσδιοριστεί, ή τουλάχιστον να προβλεφθεί, ο χρόνος που οδηγεί στο 10% της αποδόμησης του προϊόντος (ή, ο χρόνος που οδηγεί σε μη αποδεκτά επίπεδα του ενεργού συστατικού) και να συσχετιστεί με τη θερμοκρασία αποθήκευσης του παρασκευασμένου προϊόντος.

3.3.3.2 Μόλυνση και λοίμωξη



Δεν είναι δυνατόν να καθορίσουμε το χρόνο αποθήκευσης μόνο με βάση τον κίνδυνο της μικροβιακής μόλυνσης, είτε το προϊόν είναι αποστειρωμένο, είτε όχι. Επιπλέον, η χορήγηση μολυσμένου ενέσιμου διαλύματος δεν οδηγεί κατά ανάγκη σε λοίμωξη, καθώς το φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου μπορεί, συνήθως, να αντιμετωπίσει περιορισμένο αριθμό ζώντων μικροοργανισμών και, επομένως, να αποτρέψει την εμφάνιση σοβαρής λοίμωξης. Χρειάζεται, επίσης, να ληφθούν υπόψη και οι ακόλουθοι παράγοντες:

Αντιβακτηριδιακές ιδιότητες του ενέσιμου διαλύματος. Τα αντιβιοτικά ενέσιμα διαλύματα παρουσιάζουν γνωστή αντιβακτηριακή δραστικότητα έναντι συγκεκριμένου φάσματος μικροοργανισμών. Έχει αποδειχθεί ότι ορισμένα ραδιοφάρμακα έχουν αντιβακτηριακές ιδιότητες.³⁰⁻³¹ Εντούτοις, αν και παρόμοιες ιδιότητες έχουν αναφερθεί για τους κυτταροτοξικούς παράγοντες, η έρευνα δείχνει ότι κατά την παρασκευή κυτταροτοξικών, πιθανά, ευνοείται η ανάπτυξη μικροοργανισμών.³² Στηριζόμενοι στα παραπάνω στοιχεία δεν θα πρέπει να θεωρείται το ενέσιμο διάλυμα ως αυτόματα αποστειρωμένο.

Θερμοκρασία αποθήκευσης: Η ευνοϊκότερη θερμοκρασία επώασης της πλειοψηφίας των μικροοργανισμών είναι μεταξύ 25°–35°C. Σε θερμοκρασίες ψυκτικού θαλάμου (2°–8°C), η ανάπτυξή τους συνήθως επιβραδύνεται ή αναστέλλεται. Ωστόσο, όταν μολυσμένα προϊόντα μεταφέρονται από τον ψυκτικό θάλαμο σε θερμοκρασία δωματίου ή σώματος, οι μικροοργανισμοί εκ νέου αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται, μετά από καθυστέρηση ολίγων ωρών.

Χαρακτηριστικά ανάπτυξης των μικροοργανισμών: Μεσολαβεί χρόνος επώασης μέχρι την ανάπτυξη και εξάπλωση των μολυσματικών μικροοργανισμών. Ο χρόνος επώασης είναι μεγαλύτερος σε κατεστραμμένα κύτταρα, που βρίσκονται σε φτωχό διατροφικά περιβάλλον. Η βιολογική μεταβλητότητα είναι τέτοια, ωστόσο, που δεν είναι εφικτό να γίνουν ακριβής προβλέψεις για συγκεκριμένους διαλύτες.

Κεφάλαιο 4

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ-ΔΙΟΙΚΗΣΗ



4.1 Βασικές αρχές

Τα τμήματα ασηπτικής παρασκευής πρέπει να εξασφαλίζουν ότι τα προϊόντα που προμηθεύουν είναι κατάλληλα προς χρήση και δεν θέτουν σε κίνδυνο τους ασθενείς. Η επίτευξη αυτού του σκοπού στηρίζεται στην υπευθυνότητα της διοίκησης του φαρμακείου και την αφοσίωση, κατανόηση και συμμετοχή όλου του προσωπικού που εμπλέκεται στην παραγγελία, παρασκευή, αποθήκευση και προμήθεια των ασηπτικών προϊόντων. Πρέπει να υπάρχει ένα περιεκτικό και επαρκώς λειτουργικό σύστημα ποιοτικής ασφάλειας, το οποίο ενσωματώνει τις αρχές πρωτοκόλλου Good Manufacturing Product ως και πρότυπα διαδικασιών διανομής.³⁵ Αυτό το σύστημα πρέπει να είναι πλήρως τεκμηριωμένο και η αποδοτικότητά του ελεγχόμενη.

4.2 Συστάσεις

α) Όλα τα τμήματα που αναλαμβάνουν δραστηριότητες ασηπτικής παρασκευής πρέπει να έχουν καταγεγραμμένη οργανωτική δομή που να υποδεικνύει ξεκάθαρα τις ευθύνες κάθε μέλους του προσωπικού.

β) Το σύστημα ποιοτικού ελέγχου πρέπει να είναι πλήρως καταγεγραμμένο και οι επιμέρους μονάδες πρέπει συνεχώς να επιβλέπουν τις διαδικασίες ποιοτικού ελέγχου, ώστε να εξασφαλίζεται η τήρηση των ποιοτικών προτύπων. Σε περίπτωση που δεν κατακτώνται τα παραπάνω ποιοτικά πρότυπα, τότε η εργασία σταματά και εναλλακτικά πλάνα πρέπει να τεθούν σε εφαρμογή.

γ) Πρέπει να υπάρχει λεπτομερές εναλλακτικό πλάνο που να καλύπτει οποιοδήποτε απρόβλεπτο κλείσιμο της μονάδας ή προσωρινή δυσλειτουργία του συστήματος. Η χρήση εναλλακτικών ασηπτικών δυνατοτήτων πρέπει να προσδιορισθεί και οι κίνδυνοι να εκτιμηθούν. Εκπτώσεις του επιπέδου λειτουργίας ή επαναπροσδιορισμός του χρόνου και των συνθηκών αποθήκευσης, είναι πιθανόν απαραίτητες για να μειωθεί ο κίνδυνος.

δ) Είναι ευθύνη του υπεύθυνου φαρμακοποιού να διασφαλίσει ότι ο εσωτερικός έλεγχος της ασηπτικής παρασκευής διεξάγεται σε τακτική βάση, ότι τα συστήματα ποιοτικού ελέγχου επιθεωρούνται τακτικά και ότι οι δοκιμασίες εκτός του χώρου παρασκευής εκτελούνται, επίσης, τακτικά. Εάν οποιαδήποτε λάθη ή ελλείψεις γίνουν αντιληπτά, πρέπει άμεσα να διορθωθούν.

ε) Ο υπεύθυνος φαρμακοποιός πρέπει να διασφαλίζει ότι το τμήμα Φαρμακευτικής παρασκευής έχει ένα τρέχων πλάνο αποδοτικής εργασίας. Ο ρυθμός του φόρτου εργασίας πρέπει να ελέγχεται τακτικά έναντι του πλάνου και να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα, όπου χρειάζεται.

στ) Οι υπεύθυνοι ποιοτικού ελέγχου των επιμέρους τμημάτων, οφείλουν να διασφαλίζουν ότι οι εξωτερικοί έλεγχοι διεκπεραιώνονται σε συμφωνία με τις τρέχουσες απαιτήσεις του Συστήματος Υγείας.⁸

ζ) Οι ασηπτικές μονάδες πρέπει να υπόκεινται στη διοίκηση του υπεύθυνου φαρμακοποιού, ο οποίος πρέπει να διαβεβαιώνει ότι το σύστημα ποιοτικού ελέγχου έχει τεθεί σε εφαρμογή και ενσωματώνει τις αρχές που αναγράφονται σ' αυτό το βιβλίο. Ο καθημερινός έλεγχος των διαδικασιών με τη μορφή επιθεώρησης κρίνεται σκόπιμος.

η) Η ασηπτική παρασκευή πρέπει να διεκπεραιώνεται από ή υπό την επίβλεψη φαρμακοποιού εξουσιοδοτημένου από τον υπεύθυνο φαρμακοποιό. (Ο υπεύθυνος φαρμακοποιός θεωρείται, εξ' ορισμού ως εξουσιοδοτημένος). Οι φαρμακοποιοί, που επιβλέπουν οποιαδήποτε ασηπτική παρασκευή που εκτελείται υπερωριακά, θα πρέπει να είναι εξουσιοδοτημένοι.

θ) Η ευθύνη για την διάθεση ενός ασηπτικά παρασκευασμένου προϊόντος πρέπει να λαμβάνεται από εξουσιοδοτημένο φαρμακοποιό, σύμφωνα με τα κριτήρια που αναφέρονται στο κεφ. 13. Αυτός μπορεί να μην είναι απαραίτητα ο ίδιος εξουσιοδοτημένος φαρμακοποιός που επιβλέπει την προετοιμασία του προϊόντος.

ι) Ο υπεύθυνος φαρμακοποιός πρέπει να επιθεωρεί τα πρωτόκολλα λειτουργίας. Οποιαδήποτε απόκλιση από αυτές τις διαδικασίες πρέπει να εγκριθεί από τον υπεύθυνο ή τον εξουσιοδοτημένο φαρμακοποιό που επιβλέπει εκείνη τη στιγμή και πρέπει να καταγραφεί πλήρως.

ια) Το σύνολο του προσωπικού που εμπλέκεται στην παρασκευή και χορήγηση των ασηπτικά παρασκευασμένων προϊόντων, πρέπει να έχει επίγνωση του μεγέθους της ευθύνης του και να έχει ολοκληρώσει ένα κατάλληλο πρόγραμμα εκπαίδευσης.

ιβ) Η απόφαση για το ποια προϊόντα πρέπει να παρασκευάζονται τακτικά πρέπει να λαμβάνεται από τον υπεύθυνο φαρμακοποιό, ο οποίος θα διεξάγει την εκτίμηση επικινδυνότητας (βλέπε κεφ. 3).

ιγ) Ο υπεύθυνος φαρμακοποιός πρέπει να επιβλέπει τις διαδικασίες καταγραφής για τα παρασκευασμένα προϊόντα σε τακτικά χρονικά διαστήματα. Οι διαδικασίες αυτές πρέπει να βασίζονται σε τεκμηριωμένα στοιχεία· εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία, η απόφαση για την

παρασκευή του προϊόντος θα πρέπει να συνεκτιμά τις κλινικές ανάγκες του ασθενή και τους δυνητικούς κινδύνους.

ιδ) Όταν ο εξουσιοδοτημένος φαρμακοποιός αποφασίζει, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του κεφ. 3, να παρασκευάσει προϊόν για το οποίο δεν υπάρχουν καταγεγραμμένες, τεκμηριωμένες διαδικασίες, λαμβάνει πλήρη ευθύνη για την ποιότητα του προϊόντος, ενώ οι διαδικασίες που ακολουθούνται για την παρασκευή θα πρέπει εξ' ολοκλήρου να καταγράφονται.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Σύνθεση – Σταθερότητα – Διάρκεια ζωής.

5.1 Εισαγωγή

Η ημερομηνία λήξης του προϊόντος πρέπει να καθορίζεται με βάση τις τοπικές συνθήκες. Τα δεδομένα που αποκτώνται από τη βιβλιογραφία ή τον κατασκευαστή θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά. Πρωταρχικός στόχος πρέπει να είναι η ελαχιστοποίηση του χρόνου μεταξύ παρασκευής και χορήγησης του προϊόντος, ώστε να περιορίζεται η δυνατότητα πολλαπλασιασμού τυχόν ζώντων μικροοργανισμών στο προϊόν. Ως γενική αρχή πρέπει να χρησιμοποιείται το προϊόν με την πλησιέστερη ημερομηνία λήξης, ανάλογη με την προκαθορισμένη χρήση του προϊόντος. Σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να υπερβαίνεται το όριο λήξης των επτά ημερών για προϊόντα που παρασκευάστηκαν σε μη εγκεκριμένες μονάδες. Φυσικά ισχύει και εδώ η πλήρης συμμόρφωση με τις προδιαγραφές που περιγράφονται στην παρούσα εργασία.

Το εύρος των συνθέσεων που απαντώνται στην ασηπτική παρασκευή είναι τεράστιο και ποικίλει, από αρκετά απλά συστήματα δύο συστατικών έως πολύπλοκα μείγματα με πάνω από πενήντα συστατικά, π.χ. στην παρεντερική σίτιση.

Τέλος, αν και δεν υπάρχει απλός κανόνας εκτίμησης της σταθερότητας, αυτή πρέπει να αξιολογείται ώστε να εξασφαλίζει ότι η ποιότητα του προϊόντος είναι κατάλληλη για τον ασθενή τη στιγμή της χορήγησης.

5.2 Χημική Αποικοδόμηση

Οι κυριότεροι μηχανισμοί αποικοδόμησης είναι η υδρόλυση, η οξειδωση και η φωτόλυση. Άλλες περιπτώσεις αποικοδόμησης που μπορεί να εμφανισθούν είναι ο πολυμερισμός και η ισομερίωση.

5.3 Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη σταθερότητα.

Εκτός από τα συστατικά, πλήθος άλλων παραγόντων μπορούν να επηρεάσουν τη σταθερότητα:

1. Συγκέντρωση των ενεργών συστατικών:

Η συγκέντρωση μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει τη σταθερότητα. Για παράδειγμα, η αμπικιλίνη αποικοδομείται πιο γρήγορα σε υψηλές συγκεντρώσεις παρά σε αραιωμένα διαλύματα. Επίσης, η οξείδωση και η φωτοαποικοδόμηση μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις.

2. Ιοντική ισχύς:

Παράδειγμα της επίδρασης ιοντικής ισχύος αποτελεί η cisplatin σε διάλυση, που σταθεροποιείται με την παρουσία ιόντος χλωρίου και απαιτεί π.χ. χλωριούχο νάτριο σε συγκέντρωση τουλάχιστον 0,3% κατ' όγκον .

3. ΡΗ :

Ο βαθμός υδρόλυσης πολλών φαρμάκων εξαρτάται από το pH. Για παράδειγμα, η Αμφοτερικίνη σε διάλυμα γλυκόζης 5% απαιτεί pH μεγαλύτερο των 4.2, ώστε να είναι σταθερή.

4. Περιβάλλον διάλυσης:

Η ένεση ερυθρομυκίνης μπορεί να διαλυθεί σε χλωριούχο νάτριο 0.9% ή σε γλυκόζη 5%, αλλά είναι πιο σταθερή, όταν διαλύεται στο χλωριούχο νάτριο παρά στη γλυκόζη.

5. Κατάλυση:

Κάποια συστατικά διαλυμάτων μπορούν να δράσουν ως καταλύτες για την αποικοδόμηση άλλων συστατικών. Παράδειγμα αποτελεί η δράση των ιόντων χαλκού, μετά από προσθήκη ιχνών μετάλλων, σε διάλυμα παρεντερικής σίτισης, όπου και καταλύουν την αποικοδόμηση του ασκορβικού οξέος.

6. Διαδικασία παρασκευής:

Η μεθοδολογία σε αυτό το στάδιο είναι υψίστης σημασίας. Η σωστή σειρά προσθήκης των υλικών στη σύνθεση διαλυμάτων παρεντερικής σίτισης είναι σημαντική, ώστε για να αποφευχθούν υψηλές συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών που επηρεάζουν το μέγεθος των λιποσφαιριδίων και επίσης να αποφευχθεί η δημιουργία ιζήματος από

την ανάμειξη υψηλών συγκεντρώσεων ιόντων μετάλλων με φωσφορικά.

7. Φωτοευαισθησία:

Μερικές χημικές ουσίες είναι ευαίσθητες στο φως. Κάποια φάρμακα, για παράδειγμα η καρμουςτίνη, η αμφοτερικίνη και κάποιες βιταμίνες μπορεί να υποστούν σημαντική φωτοαποικοδόμηση.

8. Φίλτρα :

Τα φίλτρα που χρησιμοποιούνται στις διαδικασίες παραγωγής μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα. Η προσρόφηση στο φίλτρο θα μειώσει τη δραστικότητα κάποιων ενέσεων, όπως μειώνεται η δράση της εποπροστενόλης πάνω σε μεμβράνες εστέρα κυτταρίνης. Παρομοίως, κάποια θεωρούμενα ως διαλύματα είναι στην πραγματικότητα κολλοειδή, όπως η αμφοτερικίνη, για την οποία χρειάζεται φίλτρο με μέγεθος πόρων 1μm ή μεγαλύτερο.

9. Συσκευές φύλαξης:

Το είδος της συσκευής φύλαξης μπορεί να προκαλέσει προβλήματα σταθερότητας είτε με το να αλληλεπιδρά με το προϊόν, είτε απελευθερώνοντας χημικά (όπως, για παράδειγμα, πλαστικοποιητές από τις συσκευασίες PVC, είτε προσροφώντας συστατικά από το διάλυμα. Γι' αυτό το λόγο, η εργασία με καρμουςτίνη γίνεται σε γυάλινες φιάλες. Επιπλέον, πρέπει να ληφθεί υπόψη η διαπερατότητα της συσκευής: μπορεί να προκληθούν προβλήματα απώλειας φαρμάκου λόγω απορρόφησης και διαπέρασης μέσω του πλαστικού ή από διάχυση αέρα μέσα στη συσκευή.

10. Αποθήκευση:

Γενικά, οι χαμηλές θερμοκρασίες κατά την αποθήκευση επιβραδύνουν τη χημική αποικοδόμηση, την προσρόφηση κ.τ.λ. Ωστόσο, δεν πρέπει να αγνοηθεί το γεγονός ότι η αποθήκευση σε χαμηλή θερμοκρασία, μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα τη φυσική αστάθεια π.χ. δημιουργία ιζήματος, όπως στο διάλυμα Ακυκλοβίρης. Όμως, μπορεί να συμβεί και το αντίθετο, όπως στη περίπτωση των φωσφορικών που είναι λιγότερο διαλυτά σε θερμοκρασία δωματίου ή σώματος, γεγονός που πολλές φορές οδηγεί στη δημιουργία ιζήματος σε διαλύματα παρεντερικής σίτισης.

11. Διάρκεια αποθήκευσης :

Η παρατεταμένη αποθήκευση μπορεί να αποκαλύψει τις επιπτώσεις μεγάλου αριθμού μορφών αποικοδόμησης. Τα προϊόντα γίνονται ακατάλληλα προς χρήση όταν έχουν υποστεί αποχρωματισμό ή ίζηματοποίηση, όταν τα ενεργά συστατικά αποικοδομούνται και προϊόντα αποικοδόμησης εμφανίζονται σε μη αποδεκτό βαθμό.

5.4 Πηγές πληροφοριών

Αν και υπάρχουν πολλές πηγές πληροφοριών για τη σταθερότητα των προϊόντων, είναι ευθύνη του εξουσιοδοτημένου φαρμακοποιού να βεβαιωθεί πως οι πληροφορίες που χρησιμοποιεί είναι επιστημονικά έγκυρες και πως μπορούν να εφαρμοσθούν στις κατά τόπο συνθήκες λαμβάνοντας υπόψη τα σημεία που αναφέρθησαν. Υπάρχει επίσης πληθώρα αναφορών από υπεύθυνους ποιοτικού ελέγχου, συμπεριλαμβανομένης και της βρετανικής βάσης δεδομένων για τη σταθερότητα. Ακόμα υπάρχουν πολλές δημοσιευμένες έρευνες, ενώ πολύ καλή πηγή πληροφοριών είναι φυσικά οι παρασκευαστές των προϊόντων. Πριν παρασκευασθεί το προϊόν πρέπει να αναζητηθούν και να αξιολογηθούν τα κατάλληλα δεδομένα. Αν δεν υπάρχουν, τότε η απόφαση πρέπει να ληφθεί σε σχέση με τις κλινικές ανάγκες του ασθενούς.

5.5. Προετοιμασία ενέσιμου διαλύματος:



Σε πολλά νοσοκομειακά φαρμακεία, που έχουν εγκαταστάσεις ασηπτικής παρασκευής είναι δυνατή η προετοιμασία ενέσιμων διαλυμάτων σε ελεγχόμενο περιβάλλον, όπου εξασφαλίζεται η στειρότητα του προϊόντος. Υπό τέτοιες συνθήκες, όταν οι πρώτες ύλες αποτελούν εγκεκριμένα προϊόντα ή έχουν παρασκευασθεί σε εγκεκριμένη μονάδα και το στείρο φαρμακευτικό προϊόν παρασκευάζεται σε κατάλληλες συνθήκες, τότε η ημερομηνία λήξης που δίνεται και που λαμβάνει υπόψη τις χημικές ιδιότητες του διαλύματος, τη μικροβιολογική ακεραιότητα της διαδικασίας και του τελικού προϊόντος, δεν πρέπει να ξεπερνά τις επτά ημέρες.

5.6 Διάρκεια ζωής:

Αυτό πρέπει να αντανakλά τη χρήση και την οδό χορήγησης του προϊόντος και να λαμβάνει υπόψη την παρατεταμένη αποθήκευση σε θερμοκρασία σώματος.

Κεφάλαιο 6

Εγκαταστάσεις

6.1 Εγκαταστάσεις – γενικές αρχές



α) Τα κριτήρια απόδοσης των εγκαταστάσεων πρέπει να καθοριστούν πριν το χτίσιμο. Η αυστηρή τήρηση των προτύπων είναι διαρκής, από την ανάθεση κατασκευής ως και τη λειτουργία των εγκαταστάσεων.



β) Όλες οι ασηπτικές λειτουργίες θα πρέπει να εκτελούνται σε σταθμό εργασίας που θα βρίσκεται όπως προτείνεται στα τμήματα 6.2 και 6.3 και με ελεγχόμενο εργασιακό περιβάλλον, το οποίο συμμορφώνεται με την βαθμίδα A των οδηγιών της Ευρωπαϊκής Ένωσης και μπορεί να παρέχεται από θάλαμο ελεγχόμενων συνθηκών.

γ) Ιδεατά, οι συσκευές καθαρισμού αέρα πρέπει να λειτουργούν συνεχώς. Αν είναι απαραίτητο να κλείσει η συσκευή, για παράδειγμα λόγω καθαρισμού ή συντήρησης, ο ασηπτικός χειρισμός δεν πρέπει να διεκπεραιώνεται μέχρι να επιτευχθεί ένα ικανοποιητικό περιβάλλον, όπως φαίνεται από κατάλληλες έγκυρες μελέτες.

δ) Η διαφορά πίεσης κατά μήκος της εισαγωγής των ενδεδειγμένων, υψηλής αποδοτικότητας φίλτρων αέρα στους θαλάμους, τους απομονωτές, τα καθαρά δωμάτια και μεταξύ διαφορετικά ταξινομημένων θαλάμων, πρέπει συνεχώς να ελέγχεται. Οποιαδήποτε δυσλειτουργία θα πρέπει να ενεργοποιεί το σύστημα συναγερμού.

Η διαφορά πίεσης θα πρέπει να καταγράφεται σε καθορισμένα μεσοδιαστήματα.

ε) Όλα τα δωμάτια και ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για τις δραστηριότητες παρασκευής, πρέπει να καθαρίζονται τακτικά και συχνά, σε συμφωνία με την εγκεκριμένη γραπτή διαδικασία. Η διαδικασία πρέπει να απαιτεί γραπτή βεβαίωση καθαρισμού.

στ) Όλος ο εξοπλισμός πρέπει να λειτουργεί σύμφωνα με τις γραπτές οδηγίες χρήσης. Ο βασικός εξοπλισμός, συμπεριλαμβανομένου του συστήματος διαχείρισης αέρα, πρέπει να υπόκειται σε ένα κατάλληλα σχεδιασμένο πρόγραμμα συντήρησης.

ζ) Όλες οι εγκαταστάσεις ασηπτικής παρασκευής πρέπει να ανατίθεται μετά από ποιοτικό έλεγχο και να ελέγχονται σε τακτικά χρονικά διαστήματα. Όταν ο έλεγχος υποδεικνύει απώλεια περιβαλλοντολογικού ελέγχου, οι λόγοι για την απώλεια αυτή θα πρέπει να καθορίζονται και να διορθώνονται αμέσως. Μπορεί να είναι απαραίτητη η αναθεώρηση της όλης διαδικασίας.

6.2 Θάλαμοι ελεγχόμενων συνθηκών



α) Οι θάλαμοι ελεγχόμενων συνθηκών πρέπει να βρίσκονται σε καθαρή περιοχή, καθορισμένη για την ασηπτική παρασκευή. Το περιβάλλον του θαλάμου πρέπει να συμμορφώνεται με τη βαθμίδα Β των οδηγιών της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η ακριβής τοποθεσία του θαλάμου μέσα στο δωμάτιο είναι σημαντική για τη σωστή λειτουργία του θαλάμου ελεγχόμενων συνθηκών.

β) Η ροή του αέρα μέσα στο καθαρό δωμάτιο και τους θαλάμους δεν πρέπει να δημιουργεί νεκρές ζώνες ή δίνες. Το μοντέλο της ροής του αέρα πρέπει να καθορίζεται κατά την ανάθεση κατασκευής και μετά από οποιαδήποτε τροποποίηση της περιοχής του θαλάμου.

γ) Η δομή της καθαρής περιοχής πρέπει να είναι σύμφωνη με τις προδιαγραφές του πρωτοκόλλου Good Manufacturing Practice της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Αυτές συνιστούν ότι οι τοίχοι, το πάτωμα και η οροφή πρέπει να είναι λείοι και στεγανοί, ώστε να επιτρέπουν το καθάρισμα. Γυμνό ξύλο και άλλες μη – μεμονωμένες ασφράγιστες επιφάνειες πρέπει να αποφεύγονται. Για να μειωθεί η συσσώρευση σκόνης και να διευκολυνθεί το καθάρισμα, θα πρέπει να υπάρχουν ελάχιστα ράφια και άλλες προεξέχουσες επιφάνειες. Οι ενώσεις τοίχων, πατώματος και οροφής πρέπει να είναι καλυμμένες. Δεν πρέπει να υπάρχει νεροχύτης στο δωμάτιο.

δ) Η καθαρή περιοχή πρέπει να έπεται προθαλάμου αποδυτηρίων. Τα αποδυτήρια πρέπει να σχεδιάζονται αεροστεγώς και να χρησιμοποιούνται για να διαχωρίζουν τα διαφορετικά στάδια αλλαγής ρουχισμού, ώστε να ελαχιστοποιείται η έκθεσή του σε μικροβιακούς παράγοντες.

ε) Το τελικό στάδιο του αποδυτηρίου δεν πρέπει να περιέχει νεροχύτη. Γι' αυτό προτείνεται πλύσιμο χεριών με απολυμαντικό, πριν την είσοδο στο δωμάτιο, που θα συνοδεύεται από τρίψιμο των χεριών προ της εφαρμογής γαντιών. Εγκαταστάσεις πλυσίματος χεριών και η παροχή νερού σε αυτές πρέπει να ελέγχονται τακτικά και να συμφωνούν με τα συγκεκριμένα όρια (π.χ. τα όρια της Ευρωπαϊκής Ένωσης για το πόσιμο νερό είναι 100 cfu/ml στους 25°C και 10 cfu/ml στους 35°C).

στ) Αποστειρωμένος ρουχισμός πρέπει να χρησιμοποιείται από όλο το προσωπικό που εισέρχεται στο θάλαμο. Μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές μέθοδοι που εγγυώνται ότι ο ρουχισμός είναι απαλλαγμένος από ζώντες οργανισμούς π.χ. έγκυρο βιολογικό πλύσιμο. Επίσης πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα μόλυνσης.

ζ) Όλα τα σημεία πρόσβασης προς και από το θάλαμο, πρέπει να διαθέτουν σύστημα συναγερμού ή θύρες ασφαλείας.

η) Πρέπει να υπάρχει ένας βοηθητικός χώρος, από τον οποίο τα υλικά να μπορούν να εισέρχονται ή να εξέρχονται από την καθαρή περιοχή, μέσω θυρίδος. Οι θυρίδες πρέπει να ασφαλιζονται.

θ) Μία επικυρωμένη διάταξη μεταφοράς πρέπει να χρησιμοποιείται για την μεταφορά υλικών μέσα στην καθαρή περιοχή.

6.3 Φαρμακευτικοί απομονωτές

α) Οι απομονωτές πρέπει να βρίσκονται μέσα σε ειδικό δωμάτιο που θα χρησιμοποιείται αποκλειστικά για τον απομονωτή, τον βοηθητικό εξοπλισμό και τις ανάλογες δραστηριότητες. Οι εσωτερικές επιφάνειες του δωματίου (τοίχοι, πάτωμα, οροφή) πρέπει να είναι λείες και χωρίς ρωγμές ή ακάλυπτες γωνίες. Πρέπει να επιτρέπουν το εύκολο και αποδοτικό καθάρισμα και εξυγίανση του χώρου.

β) Το περιβάλλον στο οποίο τοποθετείται ο απομονωτής, πρέπει να είναι ανάλογο με την κατηγορία ποιότητας του αέρα, που καθορίζεται στο «Isolators for Pharmaceutical Applications» (Απομονωτές για Φαρμακευτικές Εφαρμογές), σύμφωνα με τον τύπο του απομονωτή και το σύστημα μεταφοράς του. Οι τρέχουσες απαιτήσεις¹⁰ του πρωτοκόλλου

Good Manufacturing Practice της Ευρωπαϊκής Ένωσης επισημαίνουν ότι οι απομονωτές κατά την ασηπτική διαδικασία πρέπει να βρίσκονται, σε περιβάλλον τουλάχιστον βαθμίδας D.

γ) Η τοποθεσία και χρήση νιπτήρων πρέπει να γίνεται μετά από περίσκεψη, αφού υπάρχει πιθανότητα να προκληθεί μικροβιακή μόλυνση. Οι νιπτήρες ή οι εγκαταστάσεις πλυσίματος χεριών, δεν θα πρέπει να τοποθετούνται μέσα στους θαλάμους με τους απομονωτές, ώστε να αποτρέπεται η επίδραση των υγρών καθαρισμού στα παραγόμενα προϊόντα. Ωστόσο, εάν η τοποθέτηση των παραπάνω εγκαταστάσεων θεωρηθεί αναγκαία εντός του θαλάμου, τότε πρέπει να ελέγχονται και να απολυμαίνονται τακτικά.

δ) Μόνο το εξουσιοδοτημένο προσωπικό πρέπει να έχει πρόσβαση στο θάλαμο. Ειδικά κατά τη διάρκεια λειτουργίας, μόνο τα άτομα που εμπλέκονται ενεργώς στη διαδικασία μπορούν να παρευρίσκονται στο θάλαμο.

ε) Ο σχεδιασμός του απομονωτή πρέπει να ακολουθεί τις αρχές που καθορίζονται στο εγχειρίδιο «Isolators for Pharmaceutical Applications» (Απομονωτές για Φαρμακευτικές Εφαρμογές).³⁸

στ) Όλοι οι ασηπτικοί χειρισμοί πρέπει να διεξάγονται σε περιβάλλον βαθμίδας A του πρωτοκόλλου Good Manufacturing Practice της Ευρωπαϊκής Ένωσης (GMP).

ζ) Η μεταφορά των υλικών εντός και εκτός του ελεγχόμενου χώρου εργασίας αποτελεί κρίσιμη παράμετρο της λειτουργίας του απομονωτή. Οι συσκευές μεταφοράς πρέπει να σχεδιάζονται έτσι, ώστε να μη δεσμεύουν την εργασιακή ζώνη βαθμίδας A, κατά τη διάρκεια της μεταφοράς των συστατικών. Οι μελέτες προμήθειας πρέπει να περιλαμβάνουν δοκιμασίες, έτσι ώστε να εξασφαλίζουν τον αποκλεισμό μολυσματικών παραγόντων από την κρίσιμη περιοχή. Μία πλήρως εγκεκριμένη διαδικασία μεταφοράς πρέπει να σχεδιαστεί και να υλοποιηθεί.

η) Το μέγεθος και σχήμα της συσκευής μεταφοράς πρέπει να είναι αποδοτικό, ώστε να επιτρέπει την είσοδο όλων των απαραίτητων υλικών και του εξοπλισμού.

θ) Ο ελεγχόμενος χώρος εργασίας των απομονωτών που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή επικίνδυνων φαρμακευτικών προϊόντων, π.χ. κυτταροτοξικών φαρμάκων και ραδιοφαρμάκων, πρέπει να λειτουργεί σε αρνητική πίεση, σεβόμενος τον περιβάλλοντα χώρο ή να σχεδιάζεται με τέτοιο τρόπο, ώστε να μεγιστοποιεί την προστασία του χειριστή, καθώς επίσης και να διατηρεί κατάλληλο επίπεδο προστασίας

του προϊόντος. Ιδεατά, οι απομονωτές πρέπει να αποβάλλουν προς το εξωτερικό περιβάλλον, με τα απαραίτητα μέτρα προφύλαξη.

ι) Ο κατάλληλος ιματισμός πρέπει να χρησιμοποιείται από τους χειριστές απομονωτών, συμβατός με το εργασιακό περιβάλλον.

κ) Πρέπει να υπάρχει καθορισμένος προθάλαμος αποδυτήριων.

λ) Τα χαρακτηριστικά λειτουργίας του απομονωτή πρέπει να επιβεβαιώνονται μέσω τακτικών ή έκτακτων συντηρήσεων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Τεκμηρίωση

7.1 Γενικά θέματα:



1. Ένα συνοπτικό και κατανοητό σύστημα καταγραφής πρέπει να ετοιμασθεί και να εγκριθεί, από κοινού με τον υπεύθυνο ποιοτικής ασφάλειας.
2. Όλα τα έγγραφα πρέπει να είναι σαφή και λεπτομερή. Οι ετικέτες και τα σχεδιαγράμματα εργασίας πρέπει να είναι δομημένα και σχεδιασμένα κατά τον ίδιο τρόπο.
3. Όλα τα έγγραφα πρέπει να επανεκτιμούνται σε τακτά μεσοδιαστήματα. Έγγραφα που αντικαθιστούνται από άλλα πρέπει να δηλώνονται σαφώς ως αντικατασταθέντα και να φυλάσσονται για επαρκή χρονικό διάστημα, σύμφωνα με τις νομοθετικές διατάξεις.

7.2 Πρωτόκολλα λειτουργίας:

Πρέπει να διατυπώνονται στην προστακτική και να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Έλεγχο των συστημάτων τεκμηρίωσης
- Απόδειξη των παραγγελιών, συμπεριλαμβανομένης της επαλήθευσης συνταγών και αντιγραφής τους
- Αγορά, παραλαβή και αποθήκευση των συστατικών
- Διαδικασίες καθαρισμού, απολύμανσης και υγιεινής χώρων
- Είσοδο και έξοδο από την καθαρή περιοχή και σωστή χρήση της προστατευτικής ένδυσης.
- Περιβαλλοντική παρακολούθηση (φυσική και μικροβιολογική) των καθαρών περιοχών, των θαλάμων και των απομονωτών.
- Χρήση του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται κατά την Παρασκευή, καθώς και οδηγίες καθαρισμού και βαθμονόμησης του εξοπλισμού, όπου κρίνεται απαραίτητο.
- Παρασκευή, έλεγχος και παράδοση του προϊόντος
- Έλεγχος αξιοπιστίας της διαδικασίας, μέσω κινηματογράφησης αυτής

- Εκπαίδευση του προσωπικού, που περιλαμβάνει δοκιμές μεταφοράς του υγρού μέσου καλλιέργειας και αξιολόγηση ικανοτήτων
- Μέτρα που πρέπει να ληφθούν σε περίπτωση εσφαλμένων ενεργειών, που αποκαλύπτονται από τα συστήματα παρακολούθησης, όπως για παράδειγμα, οι προσομοιώσεις διαδικασιών, οι δοκιμές στειρότητας και η περιβαλλοντολογική παρακολούθηση
- Αποθήκευση και διανομή
- Παράπονα και ανακλήσεις προϊόντων ως και διαχείριση ελαττωματικών προϊόντων

7.3 Σχεδιάγραμμα εργασίας

1. Πρέπει να χρησιμοποιούνται ατομικά σχεδιαγράμματα εργασίας, που να έχουν αναπαραχθεί από εγκεκριμένη πρότυπη φόρμα. Το σχεδιάγραμμα εργασίας πρέπει να είναι τόσο λεπτομερειακό, ώστε να καθίσταται εύκολη η ανίχνευση των αρχικών συστατικών και υλικών και να μπορεί να γίνει ο τελικός έλεγχος του προϊόντος. Τα συμπληρωμένα αυτά σχεδιαγράμματα πρέπει να φυλάσσονται για αρκετό χρονικό διάστημα, σύμφωνα με τις νομοθετικές ρυθμίσεις.
2. Τα σχεδιαγράμματα πρέπει να ποικίλουν για κάθε μονάδα και να είναι σχεδιασμένα έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα σφάλματος αντιγραφής. Πρέπει να περιέχουν:
 - όνομα και σύνθεση του προϊόντος
 - κωδικό αριθμό ταυτοποίησης του προϊόντος
 - αριθμό πρωτοκόλλου παρασκευής του προϊόντος
 - προμηθευτές και αριθμό σειράς των φαρμακευτικών συστατικών
 - προμηθευτές και αριθμό σειράς των αποστειρωμένων συστατικών, όπου χρησιμοποιούνται
 - ημερομηνία παρασκευής
 - ημερομηνία και ώρα λήξης του προϊόντος
 - υπογραφές ή μονογραφές του προσωπικού που αποπερατώνει την παρασκευή και ελέγχει τη διαδικασία
 - υπογραφή ή μονογραφή του εξουσιοδοτημένου φαρμακοποιού που επιβλέπει τη διαδικασία
 - υπογραφή ή μονογραφή του εξουσιοδοτημένου φαρμακοποιού που παραδίδει το τελικό προϊόν
 - διαδικασία επαλήθευσης ετικετών

- μητρώο της ετικέτας που επικολλάται πάνω στο προϊόν και το όνομα του ασθενούς, όπου αυτό είναι εφικτό
- ενότητα για σχολιασμούς, όπου θα καταγράφονται ασυνήθη περιστατικά ή παρατηρήσεις.

7.4 Αρχεία και αναφορές

1. Για όλους τους χώρους και τον εξοπλισμό πρέπει να τηρούνται ημερολόγια όπου θα καταγράφονται οι λειτουργίες, ο καθαρισμός και οι ενέργειες προληπτικής συντήρησης και επισκευής βλαβών του κύριου εξοπλισμού.
2. Για όλα τα προϊόντα που φτιάχνονται χωρίς τις συνήθεις διαδικασίες λειτουργίας πρέπει να υπάρχει αναφορά παρέκκλισης. Γενικά για παρεκκλίσεις από τις προδιαγραφές, πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες, που να περιγράφουν τα μέτρα που ελήφθησαν ώστε το τελικό προϊόν να είναι ικανοποιητικό.
3. Πρέπει να τηρείται αρχείο για τυχόν σφάλματα και παρ' ολίγον αποτυχίες παρασκευής, καθώς και για τις έρευνες που διεξήχθησαν με αφορμή αυτά.

7.5 Ηλεκτρονικοί υπολογιστές

Εφ' όσον χρησιμοποιούνται ηλεκτρονικοί υπολογιστές κατά την σύνθεση των προϊόντων και την επακόλουθη διαδικασία τεκμηρίωσης και παραγωγής ετικετών, τα προγράμματα αυτών πρέπει να είναι εγκεκριμένα ώστε να εξασφαλίζεται η ακρίβεια. Θα πρέπει, επίσης, να χρησιμοποιούνται κωδικοί ή αλλά συστήματα ασφαλείας και η πρόσβαση στους υπολογιστές να περιορίζεται μόνο σε εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

7.6 Ετικέτες

Οι ετικέτες πρέπει να είναι σύμφωνες με όλες τις νομικές και επαγγελματικές απαιτήσεις και να περιλαμβάνουν τις ακόλουθες πληροφορίες:

- εγκεκριμένο όνομα φαρμάκου
- ποσότητα και ισχύς
- διαλύτης, που περιέχει το φάρμακο
- τελικός όγκος
- ρυθμός χορήγησης
- ημερομηνία παρασκευής

- ημερομηνία και -αν είναι δυνατόν- ώρα λήξης, καθώς και αριθμό παρτίδας
- απαραίτητες προφυλάξεις
- συνθήκες αποθήκευσης
- ονοματεπώνυμο και κλινική ασθενούς
- όνομα και διεύθυνση φαρμακείου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

Προσωπικό – Εκπαίδευση και Αξιολόγηση



8.1 Γενικά θέματα

1. Όλες οι υπηρεσίες ασηπτικής παρασκευής πρέπει να διοικούνται από τον υπεύθυνο φαρμακοποιό, ο οποίος έχει επαρκή θεωρητική γνώση και εργασιακή εμπειρία. Πρέπει να έχει επίγνωση όλων των σταδίων της ασηπτικής παρασκευής, συμπεριλαμβανομένων και των ακόλουθων:

- πρωτόκολλο Good Manufacturing Practice της Ευρωπαϊκής Ένωσης¹⁰
- σύνθεση
- επικύρωση
- διαδικασία ασηπτικής παρασκευής
- ποιοτική ασφάλεια
- ποιοτικός έλεγχος

Ο υπεύθυνος φαρμακοποιός πρέπει να έχει εξασφαλίσει ότι οι εγκαταστάσεις και τα συστήματα είναι ικανά να παρέχουν επαρκή ποιοτική εξυπηρέτηση, που θα ικανοποιεί τις ανάγκες των ασθενών σε καθημερινή βάση.

2. Οποιοσδήποτε κληθεί να αντικαταστήσει τον υπεύθυνο φαρμακοποιό πρέπει να έχει το σωστό επίπεδο εκπαίδευσης και γνώσης και να αντιλαμβάνεται σαφώς τα όρια των εξουσιών και ευθυνών του.

3. Η καθημερινή επίβλεψη των υπηρεσιών που παρέχονται μπορεί να ανατεθεί σε ένα εξουσιοδοτημένο φαρμακοποιό, που έχει σαφή επίγνωση των καθηκόντων, των ορίων εξουσίας και των ευθυνών του.

8.2 Εκπαίδευση

1. Όλο το προσωπικό πρέπει να είναι επαρκώς εκπαιδευμένο πριν αναλάβει ευθύνη σε κάποια ασηπτική εργασία και ειδικότερα το προσωπικό παρασκευής ραδιοφαρμάκων πρέπει να έχει την ενδεδειγμένη εκπαίδευση, όπως ορίζεται από τους κανονισμούς έκθεσης σε ιονική ακτινοβολία.³⁹



Η εκπαίδευση πρέπει να είναι τέτοια ώστε να παρέχει στο προσωπικό τα ακόλουθα:

- άρτια γνώση του πρωτοκόλλου Good Manufactory Practice της Ευρωπαϊκής Ένωσης
- γνώση των τοπικών πρακτικών, όσον αφορά την υγεία και την ασφάλεια
- ικανότητα εφαρμογής της ασηπτικής τεχνικής
- γνώσεις φαρμακευτικής μικροβιολογίας
- εξοικείωση με το τμήμα, τα προϊόντα και τις υπηρεσίες που παρέχονται.

2. Πρέπει να υπάρχει γραπτό πρόγραμμα εκπαίδευσης και να τεκμηριώνεται η συμπλήρωσή του. Πρέπει, ακόμη, να εφαρμόζεται σύστημα αξιολόγησης του προγράμματος εκπαίδευσης, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στις πρακτικές ικανότητες των εκπαιδευόμενων.

8.3 Αξιολόγηση ικανοτήτων:



1. Πρέπει να γίνεται τακτική επαναξιολόγηση κάθε μέλους του προσωπικού και -ανάλογα με τα αποτελέσματα- να υπάρχει δυνατότητα επανεκπαίδευσης, όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο.
2. Ιδιαίτερη αξία για την εκτίμηση της επάρκειας του χειριστή και της ικανότητάς του να ετοιμάζει τις δόσεις με ακρίβεια και ασφάλεια, έχει η τακτική αξιολόγηση της ασηπτικής τεχνικής μέσω αναλύσεων δείγματος.
3. Όταν ένα εκπαιδευόμενο μέλος του προσωπικού απουσιάζει από την εργασία του παραπάνω από έξι μήνες, ο υπεύθυνος φαρμακοποιός πρέπει να επαναπιστοποιήσει την επάρκεια αυτού του μέλους, πριν ξεκινήσει εκ νέου την ασηπτική παρασκευή.
4. Πρέπει να υπάρχει δέσμευση για πρόγραμμα συνεχούς εκπαίδευσης όλου του προσωπικού.

8.4 Υγιεινή προσωπικού



1. Η τήρηση των κανόνων υγιεινής, κατά την ασηπτική τεχνική, έχει τεράστια σημασία.
2. Το προσωπικό είναι υποχρεωμένο να αναφέρει τυχόν λοιμώξεις ή δερματικές βλάβες.
3. Εκτός από μια απλή βέρα, δεν πρέπει να φοριούνται ρολόγια χειρός, κοσμήματα ή καλλυντικά στην καθαρή περιοχή.

8.5 Λοιπό προσωπικό

Το προσωπικό συντήρησης και επισκευής του εξοπλισμού, καθώς επίσης και οι επισκέπτες, που δεν εμπλέκονται στην διαδικασία ασηπτικής παρασκευής, πρέπει να τηρούν τους ισχύοντες κανόνες ένδυσης. Για τους συντηρητές και καθαριστές πρέπει να ισχύει ένα απλοποιημένο πρόγραμμα εκπαίδευσης σε στοιχεία του πρωτοκόλλου Good Manufacturing Practice, όταν εισέρχονται στην καθαρή περιοχή.

Κεφάλαιο 9

Ασηπτική επεξεργασία



α) Όλα τα βήματα χειρισμού κατά την ασηπτική επεξεργασία, από τις πρώτες ύλες μέχρι το τελικό προϊόν, πρέπει να καθορίζονται από περιεκτικά πρωτόκολλα λειτουργίας, ώστε να εξασφαλίζεται η παρασκευή της απαιτούμενης ποιότητας αποστειρωμένων προϊόντων.

β) Στοιχεία – κλειδιά της ασηπτικής επεξεργασίας αποτελούν:

- ✓ η διατήρηση της ακεραιότητας του τμήματος ασηπτικής παρασκευής και φροντίδα του εργασιακού χώρου και του περιβάλλοντός του
- ✓ ο χειρισμός και η προετοιμασία των πρώτων υλών, ειδικά η διαδικασία απολύμανσης
- ✓ η είσοδος των υλικών μέσα στην περιοχή επεξεργασίας
- ✓ οι ενδεδειγμένες τεχνικές της ασηπτικής επεξεργασίας, όπως, η αναγραφή της προειδοποίησης «μην αγγίζετε» στις κρίσιμες επιφάνειες, η σωστή τοποθέτηση των υλικών στους θαλάμους ελεγχόμενων συνθηκών και η χρήση συγκεκριμένου εξοπλισμού
- ✓ ο διαχωρισμός και η συνεχή ροή των υλικών, ώστε να περιορίζεται ο κίνδυνος επιμόλυνσης ή ανακατέματος των συνταγών

✓ η απομάκρυνση προϊόντων και αποβλήτων από το χώρο επεξεργασίας

γ) Η ασηπτική επεξεργασία πρέπει να διεκπεραιώνεται και να επιβλέπεται από το κατάλληλο προσωπικό.

δ) Το προσωπικό πρέπει να έχει πλήρη επίγνωση όλων των σχετικών πρωτοκόλλων λειτουργίας, πριν αρχίσει την εργασία του στο τμήμα. Τακτική ενημέρωση του προσωπικού σε θέματα διαδικασίας πρέπει να διεξάγεται, να τεκμηριώνεται και να εκτιμάται το επίπεδο των γνώσεων.

ε) Δεν θα πρέπει να επιτρέπεται καμία παρέκκλιση από τα πρωτόκολλα λειτουργίας. Εάν όμως, ασυνήθεις περιστάσεις το επιβάλουν, θα πρέπει να εγκριθούν από έμπειρο ανώτερο στέλεχος του προσωπικού και να τεκμηριωθούν πλήρως.

στ) Όλο το προσωπικό που εμπλέκεται στην ασηπτική επεξεργασία πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένο για τις πιθανές συνέπειες οποιασδήποτε παρέκκλισης από τις εγκεκριμένες διαδικασίες, που αφορούν, τόσο την ακεραιότητα του προϊόντος, όσο και τον μελλοντικό παραλήπτη. Πρέπει να τονίζεται, τακτικά, ο κρίσιμος χαρακτήρας της διαδικασίας.

ζ) Τα πρωτόκολλα λειτουργίας πρέπει να αφορούν και να υλοποιούνται για το σύνολο του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται κατά την ασηπτική επεξεργασία. Όταν κρίνεται απαραίτητο, ο εξοπλισμός πρέπει να βαθμονομείται τακτικά και να επιβεβαιώνεται η ακρίβεια των διατάξεων καταγραφής των διαφόρων παραμέτρων.

Κεφάλαιο 10

Παρακολούθηση



10.1 Έλεγχος – γενικές αρχές

Ο τακτικός έλεγχος του περιβάλλοντος, της επεξεργασίας και του τελικού προϊόντος είναι ουσιώδες μέρος της ποιοτικής ασφάλειας όλων των ασηπτικά παρασκευασθέντων προϊόντων. Πρότυπα και κατευθυντήριες οδηγίες διατίθενται για ποικίλες φυσικές και μικροβιολογικές παραμέτρους.^{6,10,36-38,40-44} Ο υπεύθυνος φαρμακοποιός και το ανώτερο στελεχικό προσωπικό θα πρέπει να αναφέρονται και να κατανοούν απόλυτα τα παραπάνω έγγραφα, με ιδιαίτερη έμφαση στις ενότητες τις σχετικές με την ασηπτική επεξεργασία.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται, στην αποκόμιση ουσιαστικών συμπερασμάτων, στα μοντέλα παρακολούθησης και τη θέσπιση εσωτερικών προτύπων και ορίων δράσης. Οι πληροφορίες πρέπει να αξιολογούνται ουσιαστικά και όχι απλώς να αρχειοθετούνται.

10.2 Έλεγχος του περιβάλλοντος και των συσκευών καθαρισμού αέρα

α) Το ανώτερο στελεχικό προσωπικό του τμήματος ασηπτικής παρασκευής, πρέπει να είναι εξοικειωμένο με την καθαρή περιοχή και τον τεχνολογικό εξοπλισμό, έχοντας λεπτομερή γνώση όλων των συγκεκριμένων χαρακτηριστικών σχεδιασμού και λειτουργίας κάθε

βαθμίδα των ενδεδειγμένα υψηλής αποδοτικότητας φίλτρων αέρα, τον τύπο του σταθμού εργασίας, τη σχεδίαση των απομονωτών κλπ.

β) Όλα τα τμήματα που σχετίζονται με τη διαδικασία της ασηπτικής παρασκευής πρέπει να ελέγχονται σύμφωνα με τις κατάλληλες προδιαγραφές κατά την προμήθεια, τις διαδικασίες συντήρησης, καθώς και αυτόματα σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Η καταγραφή των δεδομένων των ελέγχων που υποδεικνύει τη σπουδαιότητα των αποτελεσμάτων και των προτεινόμενων ενεργειών, πρέπει να βρίσκεται στο επίκεντρο της προσοχής όλου του αρμοδίου προσωπικού και πλήρεις αναφορές να αρχειοθετούνται για μελλοντικές συστάσεις.

10.2.1 Πρόγραμμα Παρακολούθησης

Κάθε μονάδα πρέπει να έχει πρόγραμμα περιοδικού, καθημερινού, εβδομαδιαίου, μηνιαίου, τριμηνιαίου και ετήσιου ελέγχου, με όλα τα αποτελέσματα καταγεγραμμένα και φυλασσόμενα για επιθεώρηση. Η προτεινόμενη συχνότητα παρακολούθησης φαίνεται στους πίνακες 10.1 και 10.2· πρέπει να θεωρείται ότι περιέχουν τις βασικές απαιτήσεις. Ο καθορισμός της καταλληλότερης συχνότητας ελέγχου αποτελεί συνάρτηση του τύπου της μονάδας και της δραστηριότητας μέσα σε αυτήν. Το πρόγραμμα πρέπει να είναι τέτοιο, ώστε να επιβεβαιώνεται η διατήρηση του περιβαλλοντολογικού ελέγχου, σύμφωνα με τα ανάλογα πρότυπα. Δεν είναι αποτελεί υποκατάστατο της ανάγκης συνεχούς εγρήγορσης των χειριστών, ώστε να επιβεβαιώνεται η εύρυθμη λειτουργία του συνόλου του εξοπλισμού.

Πίνακας 10.1 Πρόγραμμα μικροβιολογικής παρακολούθησης

<i>Δοκιμασία</i>	<i>Κρίσιμη Περιοχή</i>	<i>Καθαρή Περιοχή</i>
Δακτυλική επαφή	Περιοδικά	Μη εφαρμόσιμη
Καλλιέργεια	Περιοδικά	Εβδομαδιαία
Δείγμα επιφάνειας	Εβδομαδιαία	Εβδομαδιαία
Δείγμα αέρος	Τριμηνιαία	Τριμηνιαία

Πίνακας 10.2 Πρόγραμμα φυσικής παρακολούθησης

<i>Δοκιμασία</i>	<i>Κρίσιμη Περιοχή</i>	<i>Καθαρή Περιοχή</i>
Διαφορά πίεσης μεταξύ θαλάμων	Μη εφαρμόσιμη	Συνεχής παρακολούθηση εβδομαδιαία αναφορά
Διαφορά πίεσης διαμέσου των ενδεδειγμένα υψηλής αποδοτικότητας φίλτρων αέρα	Συνεχής παρακολούθηση εβδομαδιαία αναφορά	Συνεχής παρακολούθηση τριμηνιαία αναφορά
Μετρήσεις σωματιδίων	Τριμηνιαία	Τριμηνιαία
Μεταβολές συνθηκών αέρος ανά ώρα ή θάλαμο	Μη εφαρμόσιμη	Τριμηνιαία
Ταχύτητα αέρος, ανιχνευτές	Τριμηνιαία	Μη εφαρμόσιμη
Ακεραιότητα και διαρροές των ενδεδειγμένα υψηλής αποδοτικότητας φίλτρων αέρα	Ετήσια	Ετήσια
Δοκιμασία προστασίας χειριστή BS5726	Ετήσια	Μη εφαρμόσιμη
Απομονωτής, ακεραιότητα γαντιών	Περιοδικά	Μη εφαρμόσιμη
Απομονωτής έλεγχος διαρροής	Εβδομαδιαία	Μη εφαρμόσιμη
Απομονωτής, λειτουργία συναγερμού	Εβδομαδιαία	Μη εφαρμόσιμη

10.2.2 Όρια ελέγχου για περιβαλλοντολογική παρακολούθηση

Όταν πραγματοποιείται μικροβιολογικός έλεγχος, εξαιτίας της ανακρίβειας των μεθόδων συγκρινόμενων με τις χημικές και φυσικές αναλύσεις και των αναμενόμενων χαμηλών επιπέδων μόλυνσης, τα στοιχεία απαιτούν πιο προσεκτική ανάλυση. Τα επίπεδα εγγήγορσης πρέπει να καθορίζονται με σύνεση, εντός των κατευθυντήριων ορίων που παρέχονται στους πίνακες 10.3 και 10.4. Η υπέρβαση των επιπέδων εγγήγορσης σε μεμονωμένες περιπτώσεις, μπορεί να μην απαιτεί περαιτέρω ενέργειες, από την απλή εξέταση των συστημάτων ελέγχου. Ωστόσο, η συχνότητα υπέρβασης των ορίων πρέπει να παραμένει χαμηλή. Εάν η συχνότητα είναι υψηλή ή δείχνει ανοδική τάση, πρέπει να ληφθούν μέτρα.

Στις φαρμακευτικές εφαρμογές, το κύριο κριτήριο αποτίμησης των ασηπτικών εγκαταστάσεων, πρέπει να αποτελεί ο κίνδυνος μικροβιακής μόλυνσης του προϊόντος. Ωστόσο, λόγω της ανακρίβειας και της μεταβλητότητας των μεθόδων μικροβιολογικών δοκιμασιών, είναι μερικές φορές πιο πρακτικό να βασίζεται ο περιβαλλοντολογικός έλεγχος σε φυσικά δεδομένα. Τα όρια καθορίζονται με βάση τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου Good Manufacturing Practice της Ευρωπαϊκής Ένωσης και ISO 14644.³⁷

Πίνακας 10.3 Περιβαλλοντική παρακολούθηση ελεγχόμενων περιοχών και συσκευών: όρια φυσικών δοκιμασιών

Βαθμός	Αριθμό σωματιδίων (μέγιστος πληθυσμός / m ³)		Μεταβολές συνθηκών αέρος (αριθμός ανά ώρα)		Ταχύτητα ροής αέρος (m/s+- 20%)	Παράγοντας προστασίας χειριστή	Διαφορά πίεσης με γειτονικό θάλαμο χαμηλής τάξης (Pa)	
	Σε ηρεμία		Σε λειτουργία					
	0.5 μm	5.0 μm	0.5 μm	5.0 μm				
A (συσκευή)	3500	0	3500	0	M/E	0.45 ΟΔΡ 0.30 ΚΔΡ	>10 ⁵ ΚΔΡ BS5726	LFC M/E απομονωτής >1 5
B	3500	0	350000	2000 0	>20	M/E	M/E	>10
C	350000	2000	3500000	2000 0	>20	M/E	M/E	>10
D	3500000	20000	Ακαθόριστος		>10	M/E	M/E	>10

M/E = Μη Εφαρμόσιμη

Σημείωση: Είναι σημαντικό να επιτυγχάνεται ο προκαθορισμένος χρόνος καθαρισμού.¹⁰

ΟΔΡ = οριζόντιος διαχωριστής ροής; ΚΔΡ = κάθετος διαχωριστής ροής.

ΠΙΝΑΚΑΣ 10.4 Περιβαλλοντική παρακολούθηση ελεγχόμενων περιοχών και συσκευών: όρια μικροβιολογικών δοκιμασιών σε συνθήκες λειτουργίας

Βαθμός	Δακτυλική επαφή (cfu / χέρι)	Δίσκοι καλλιέργειας μικροβίων (90 mm) (cfu / 4 ώρες)	Διάμετρος αποικίας (cfu / 55 mm)	Δείγμα αέρος (cfu/m ³)
A (συσκευή)	<1	<1	<1	<1
B	Μη εφαρμόσιμη	5	5	10
C	Μη εφαρμόσιμη	50	25	100
D	Μη εφαρμόσιμη	100	50	200

Εάν καλλιεργηθούν για λιγότερο από 4 ώρες, τότε τα επίπεδα εγρήγορσης πρέπει να προσαρμοστούν ανάλογα.

10.2.3 Εξοπλισμός που χρησιμοποιείται κατά την παρακολούθηση



α) Ο συγκεκριμένος εξοπλισμός πρέπει να ελέγχεται τουλάχιστον ετησίως, να βαθμονομείται και τα αποτελέσματα να τεκμηριώνονται.

β) Οι δίσκοι καλλιέργειας των μικροβίων πρέπει να είναι αποστειρωμένοι κατά την εισαγωγή τους στο περιβάλλον ασηπτικής επεξεργασίας. Ιδεατά, οι δίσκοι καλλιέργειας μικροβίων πρέπει να παρέχονται σε αποστειρωμένη, μετά από ακτινοβολία, συσκευασία, με πιστοποιητικά ανάλυσης σε κάθε παράδοση. Τα μικροβιολογικά μέσα που χρησιμοποιούνται, πρέπει να αποδειχθούν ότι είναι ικανά να καλύψουν ευρύ φάσμα βακτηριακής και μυκητιασικής ανάπτυξης.

γ) Πρέπει να ληφθούν μέτρα για να εξασφαλιστεί ότι τα υλικά της δειγματοληψίας δεν αφήνουν κατάλοιπα.

10.3 Παρακολούθηση της επεξεργασίας ασηπτικής παρασκευής

α) Έχει σημασία, κατά την έναρξη της ασηπτικής παρασκευής, το προσωπικό να επαληθεύει ότι όλος ο εξοπλισμός λειτουργεί ικανοποιητικά. Πιθανά προβλήματα πρέπει να αναφέρονται στο ανώτερο προσωπικό. Οι σχετικές αναφορές πρέπει να φυλάσσονται, όπως επιτάσσουν οι τοπικές διαδικασίες.

β) Όταν η μονάδα λειτουργεί, η κρίσιμη ζώνη του ελεγχόμενου χώρου εργασίας πρέπει να ελέγχεται περιοδικά. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την έκθεση των δίσκων καλλιέργειας μικροβίων, τη δακτυλική επαφή με καλυμμένα χέρια στο τέλος της εργασιακής περιόδου και εάν είναι απαραίτητο, δείγμα αέρος.

γ) Η επικύρωση της επεξεργασίας με τη χρήση υγρού μέσου καλλιέργειας, προσομοιώνοντας την ασηπτική διαδικασία, πρέπει να διεξάγεται στο αρχικό στάδιο και, εν συνεχεία, σε τακτική βάση.

10.4 Παρακολούθηση των τελικών προϊόντων

α) Πρέπει να υπάρχει ένα σχεδιασμένο πρόγραμμα φυσικής, χημικής και μικροβιολογικής ανάλυσης των τελικών προϊόντων.

β) Τα δείγματα πρέπει να λαμβάνονται από:

- ✓ αχρησιμοποίητα προϊόντα
- ✓ ειδικά παρασκευασμένα δείγματα
- ✓ από επεξεργασμένο δείγμα, το οποίο λαμβάνεται στο τέλος της διαδικασίας σύνθεσης, πριν το τελικό αεροστεγές σφράγισμα και τη μετακίνησή του από την κρίσιμη περιοχή.

γ) Η δειγματοληψία από την τελική συσκευή φύλαξης, μετά την αποπεράτωση της παρασκευής και προτού τη διανομή, πιθανά να παραβλάψει την ακεραιότητα του προϊόντος και ως εκ τούτου δεν συνιστάται.

δ) Το εργαστήριο δοκιμών ελέγχου πρέπει να είναι πλήρως εξοικειωμένο με το τεχνικό υπόβαθρο και τις απαιτήσεις της ασηπτικής παρασκευής και την έγκυρη μεθοδολογία ανάλυσης προϊόντων και δειγμάτων. Ο υπεύθυνος φαρμακοποιός πρέπει να διαβεβαιώσει, ότι το εργαστήριο δοκιμών έχει περιεκτική γνώση φαρμακευτικής μικροβιολογίας,

10.5 Έλεγχος και επιθεώρηση

Είναι ευθύνη του διευθύνοντος φαρμακοποιού να εγγυάται ότι τα ποιοτικά συστήματα ασφαλείας επιθεωρούνται τακτικά και ότι κάθε εξωτερική δοκιμασία επίσης ελέγχεται.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

Καθαρισμός



11.1 Οι εγκαταστάσεις

1. Δίνεται έμφαση στο σχολαστικό καθαρισμό, ώστε να εξασφαλιστεί ότι η κατάλληλα σχεδιασμένη και συντηρημένη περιοχή είναι καθαρή και στεγνή. Δεν είναι αρκετό το στεγνό ξεσκόνισμα μόνο. Επιβάλλεται υγρός ή νωπός καθαρισμός με δραστικά απορρυπαντικά. Ίσως υπάρξει ανάγκη χρήσης απολυμαντικών, ανάλογα με τα αποτελέσματα της παρακολούθησης. Ωστόσο, πλήρης απολύμανση είναι δύσκολο να επιτευχθεί σε μια περιοχή που έχει έστω και μικρή ποσότητα σκόνης.⁴⁵

2. Οι καθαρές περιοχές πρέπει να καθαρίζονται τακτικά και αν χρειάζεται να απολυμαίνονται, σύμφωνα με γραπτή εγκεκριμένη διαδικασία. Πρέπει επίσης να τηρείται ημερολόγιο όπου θα καταγράφονται οι περιοχές που καθαρίστηκαν και τα απορρυπαντικά που χρησιμοποιήθηκαν. Πρέπει να ελέγχεται η πληρότητά του, προτού αρχειοθετηθεί.

3. Το προσωπικό που αναλαμβάνει καθήκοντα καθαρισμού πρέπει να εκπαιδεύεται κατάλληλα για το συγκεκριμένο σκοπό και να αξιολογείται πριν του επιτραπεί να εργαστεί. Το συνεργείο καθαρισμού πρέπει να επιμορφώνεται κατάλληλα.

4. Η αποτελεσματικότητα του καθαρισμού πρέπει να αποδεικνύεται τουλάχιστον σε εβδομαδιαία βάση, με μικροβιολογικές επιφανειακές δειγματοληψίες.

5. Αν τα αποτελέσματα δείξουν αύξηση της μικροβιακής μόλυνσης, πρέπει να ξεκινήσει απολύμανση ή να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικό απολυμαντικό.

6.Ειδικός εξοπλισμός πρέπει να χρησιμοποιείται και να φυλάσσεται με τέτοιο τρόπο ώστε να ελαχιστοποιείται η μικροβιακή μόλυνση. Οι σφουγγαρίστρες πρέπει να πετάγονται ή να αποστειρώνονται μετά από κάθε χρήση.

7.Τα μέσα καθαρισμού και απολύμανσης πρέπει να μην φέρουν βιώσιμους μικροοργανισμούς. Τα προς χρήση διαλύματα πρέπει να παρασκευάζονται άμεσα για κάθε περίοδο καθαρισμού και να παρακολουθούνται περιοδικά, για μικροβιακή μόλυνση, πριν και μετά τη χρήση.

8.Τέλος, τα απολυμαντικά μέσα πρέπει να εγκρίνονται μέσω ποιοτικού ελέγχου.

11.2 Ο ελεγχόμενος χώρος εργασίας

1.Οι συσκευές καθαρισμού αέρα πρέπει να καθαρίζονται και να απολυμαίνονται πριν και μετά από κάθε εργασιακή περίοδο, με εγκεκριμένα αποστειρωτικά μέσα.

2.Η δυνατότητα αποστείρωσης απομονωτών με ψεκαστικά μέσα, πρέπει να εξακριβώνεται κατά τη στιγμή της αγοράς τους.

Σημείωση: Η αποστείρωση δεν υποκαθιστά το φυσικό καθαρισμό του απομονωτή.

3. Η αποτελεσματικότητα του καθαρισμού πρέπει να αποδεικνύεται τουλάχιστον σε εβδομαδιαία βάση, με μικροβιολογικές επιφανειακές δειγματοληψίες.

11.3 Η διαδικασία μεταφοράς:

1.Το πιο σημαντικό μέτρο για την πρόληψη της εισόδου μολυσματικών παραγόντων στην κρίσιμη περιοχή, αποτελεί η επιφανειακή απολύμανση των αντικειμένων, πριν την εισαγωγή στις θυρίδες τόσο των καθαρών περιοχών, όσο και των απομονωτών. Η διαδικασία πρέπει να πραγματοποιείται βάσει γραπτού έγκυρου πρωτοκόλλου λειτουργίας. Η ώρα εισαγωγής πρέπει να δηλώνεται σαφώς και να επικυρώνεται στην πράξη.

2. Το προσωπικό πρέπει να φορά γάντια, που έχουν προηγουμένως αποστειρωθεί ή απολυμανθεί, προκειμένου να μεταφέρει υλικό μέσα ή έξω από τον απομονωτή.

3. Οι κανόνες υγιεινής και ασφάλειας πρέπει να τηρούνται για όλα τα σχετικά απολυμασμένα και αποστειρωμένα μέσα, καθώς επίσης σε περίπτωση που χυθούν χημικά ή άλλα προϊόντα, όπως για παράδειγμα κυτταροτοξικά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12

Πρώτες Ύλες -Συσκευές και άλλα αναλώσιμα

12.1 Πρώτες ύλες



1.Ιδεατά. οι πρώτες ύλες πρέπει να είναι αποστειρωμένα προϊόντα εγκεκριμένα από τον ΕΟΦ. Όταν χρησιμοποιούνται μη εγκεκριμένα προϊόντα, τότε ο υπεύθυνος φαρμακοποιός οφείλει να βεβαιωθεί πως τηρούν τις ποιοτικές προδιαγραφές, μέσω πιστοποιητικών ανάλυσης, δοκιμασιών ποιοτικού ελέγχου ή συνδυασμό των παραπάνω.

Ο προμηθευτής μη εγκεκριμένων υλικά, πρέπει πάντοτε να προσκομίζει πιστοποιητικό παρασκευής.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μη αποστειρωμένα προϊόντα.

2.Προκειμένου για μη συντηρημένες πρώτες ύλες, ο χρόνος αποθήκευσης πρέπει να περιορίζεται σε μία εργασιακή περίοδο (δηλαδή, να μην ξεπερνά τις τέσσερις ώρες), κατά την οποία τα υλικά παραμένουν στην κρίσιμη περιοχή. Αυτό μπορεί να τροποποιηθεί, όταν υπάρχουν αποδείξεις συμμόρφωσης με τα αποτελέσματα πρόσφατων δοκιμασιών του πρωτοκόλλου British Pharmacopoeia (BP)⁴⁶ σχετικά με τη διατήρηση της ακεραιότητας και της διαπερατότητας της μεμβράνης.

12.2 Συσκευές και άλλα αναλώσιμα

Οι συσκευές περιλαμβάνουν:

- συσκευές αναδόμησης
- σύριγγες και βελόνες
- εξαρτήματα των συστημάτων πλήρωσης που έρχονται σε άμεση επαφή με το προϊόν
- συσκευές μεταφοράς
- τελικές συσκευές φύλαξης

1. Οι παραπάνω συσκευές πρέπει να αγοράζονται αποστειρωμένες από τον κατασκευαστή τους και να φέρουν διακριτικό έγκρισης της Ευρωπαϊκής Ένωσης ή έγγραφο πιστοποιητικό γνησιότητας. Πρέπει να είναι συσκευασμένα κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να μπορούν να εισαχθούν στο χώρο ασηπτικής παρασκευής χωρίς να αυξάνουν τον κίνδυνο μόλυνσης του προϊόντος ή του περιβάλλοντος.
2. Κάθε φίλτρο που χρησιμοποιείται πρέπει να χορηγείται συναρμολογημένο και εγγυημένο αποστειρωμένο από τον κατασκευαστή του.
3. Η αποστείρωση των μη αποστειρωμένων συσκευών και εξοπλισμού επιτρέπεται μόνο όταν γίνεται σωστά. Η διαδικασία αποστείρωσης πρέπει να είναι επικυρωμένη, κατάλληλα ελεγμένη και να πληρεί όλες τις τρέχουσες προδιαγραφές.^{47,48}
4. Τα συστήματα πλήρωσης καλό είναι να μην τροποποιούνται. Αν χρειαστεί τροποποίηση, πρέπει να εξασφαλίζεται ότι δεν τίθεται σε κίνδυνο η στειρότητα του προϊόντος.
5. Οι αποστειρωμένες συσκευές πρέπει να φυλάσσονται έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται η ανάπτυξη μικροοργανισμών στην επιφάνεια της πρωτογενούς συσκευασίας.
6. Οι αποστειρωμένες συσκευές, τέλος, πρέπει να χρησιμοποιούνται εφάπαξ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13

Έγκριση προϊόντος

1. Πριν το παρασκεύασμα διατεθεί για χρήση, πρέπει να λαμβάνεται επίσημη καταγεγραμμένη απόφαση έγκρισης από τον εξουσιοδοτημένο φαρμακοποιό.
2. Ο εξουσιοδοτημένος φαρμακοποιός πρέπει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένος.
3. Ο εξουσιοδοτημένος φαρμακοποιός δεν πρέπει, εκτός εξαιρετικών περιστάσεων, να εμπλέκεται στην παρασκευή του προϊόντος.

Σημείωση: Είναι κατανοητό πως μπορεί να προκύψουν περιστάσεις κατά τις οποίες το ίδιο άτομο παρασκευάζει και εγκρίνει το προϊόν, όπως για παράδειγμα, κατά την υπερωριακή απασχόληση ειδικευμένου προσωπικού.

4. Πρέπει να υπάρχει γραπτή διαδικασία διάθεσης του προϊόντος, με λεπτομέρειες σχετικά με το ρόλο και την ευθύνη όλου του προσωπικού που εμπλέκεται στη διαδικασία παρασκευής.

5. Ο εξουσιοδοτημένος φαρμακοποιός, πριν τη διάθεση του προϊόντος προς χρήση θα πρέπει:

- να επιθεωρήσει εξ όψεως το προϊόν
- να βεβαιωθεί ότι το προϊόν ανταποκρίνεται στη συνταγή και τις απαιτούμενες προδιαγραφές, συμπεριλαμβανομένης της επικόλλησης ετικέτας
- να βεβαιωθεί πως το προϊόν έχει παραχθεί σύμφωνα με τις εγκεκριμένες διαδικασίες
- να έχει επίγνωση των αποτελεσμάτων των πρόσφατων μικροβιολογικών και περιβαλλοντολογικών εξετάσεων των εγκαταστάσεων
- να βεβαιωθεί ότι οι καθημερινές αναφορές παρακολούθησης της μονάδας, όσον αφορά καθαρισμό, διαφορές πίεσης κ.λ.π. είναι ικανοποιητικές.
- να έχει επίγνωση των αποτελεσμάτων των πρόσφατων αναδρομικών δοκιμασιών των προϊόντων
- να βεβαιωθεί ότι οι κενές ή μερικώς χρησιμοποιημένες συσκευές έχουν απομακρυνθεί.

6. Πρέπει να υπάρχει γραπτή διαδικασία για τη διαχείριση των παρασκευασμάτων που δεν πληρούν τις απαιτούμενες προδιαγραφές. Η διερεύνηση παρόμοιων γεγονότων πρέπει να είναι πλήρως καταγεγραμμένη και να τίθεται υπόψη του διευθύνοντος φαρμακοποιού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14

Αποθήκευση και διανομή



1. Πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά όλα τα στάδια από την έγκριση του προϊόντος μέχρι και τη χρήση του, ώστε να εξασφαλίζεται ότι η ποιότητα του προϊόντος παραμένει ικανοποιητική μέχρι την ημερομηνία λήξης.
2. Το προϊόν πρέπει να φυλάσσεται σε ψυκτικό θάλαμο, εκτός αν αυτό κρίνεται επιζήμιο.
3. Κάθε ψυκτικός θάλαμος που χρησιμοποιείται για τη φύλαξη των ασηπτικών προϊόντων εντός του φαρμακείου, πρέπει να βεβαιώνεται ότι λειτουργεί σε κατάλληλη θερμοκρασία.
4. Για προϊόντα που δεν απαιτείται ψύξη, πρέπει να εξασφαλίζονται οι κατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης, ώστε να μην επέλθει αλλοίωσή τους.
5. Πρέπει να δίνεται η απαραίτητη προσοχή στις συνθήκες υγιεινής και ασφάλειας των προϊόντων, κατά τη φύλαξη και κατά τη διανομή. Όλοι οι ισχύοντες κανονισμοί, π.χ. Έλεγχος Ουσιών Επικίνδυνων για την Δημόσια Υγεία⁴⁹ και οι κανονισμοί μεταφοράς,⁵⁰⁻⁵² πρέπει να τηρούνται. Οι συσκευές μεταφοράς δυνητικά επικίνδυνων προϊόντων (π.χ. κυτταροτοξικά), πρέπει να φέρουν ετικέτα, η οποία να περιγράφει αναλυτικά το περιεχόμενό τους και τις προτεινόμενες ενέργειες σε περίπτωση κινδύνου.
6. Η διανομή πρέπει να ελέγχεται και να επικυρώνεται το ίδιο αυστηρά, όπως και η αποθήκευση. Οι συσκευές μεταφοράς πρέπει να πληρούν τις συγκεκριμένες προδιαγραφές, σύμφωνα με τους κανονισμούς.⁵⁰⁻⁵²

Περισσότερες πληροφορίες παρέχει ο σύμβουλος ασφαλείας του οργανισμού.

7. Το προσωπικό που εμπλέκεται στην αποθήκευση και διανομή, πρέπει να έχει επίγνωση της ευθύνης του για τη διατήρηση της ακεραιότητας του προϊόντος. Πρέπει να γίνεται η κατάλληλη εκπαίδευση και αξιολόγηση του προσωπικού και καταγραφή των αποτελεσμάτων.

8. Πρέπει να τηρούνται αρχεία για τον προορισμό όλων των προϊόντων έτσι ώστε να μπορεί να γίνει ανάκλησή τους, αν χρειαστεί. Η διαδικασία ανάκλησης πρέπει να εξετάζεται σε τακτά χρονικά διαστήματα, ώστε να εξασφαλίζεται ότι θα είναι ταχεία και αποτελεσματική.

9. Πρέπει να υπάρχει σχέδιο διαχείρισης των επιστρεφόμενων ή μη χρησιμοποιούμενων προϊόντων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15

Εσωτερικός και εξωτερικός έλεγχος



1. Σε όλους τους χώρους που παρασκευάζονται ασηπτικά διαλύματα πρέπει να γίνεται τακτικός και σχεδιασμένος έλεγχος⁵³ για να παρακολουθείται η εφαρμογή και η συμμόρφωση με τις οδηγίες που περιέχονται σε αυτή την εργασία.
2. Πρέπει επίσης, εκτός από την επιθεώρηση των χώρων και του εξοπλισμού, να γίνεται λεπτομερής εξέταση της τεκμηρίωσης, των μεθόδων ελέγχου παραγωγής και ποιότητας, της εκπαίδευσης του προσωπικού με σκοπό την αντιμετώπιση τυχόν παραπόνων ή ανακλήσεων, στα πλαίσια του προγράμματος ελέγχου.
3. Οι παρατηρήσεις που γίνονται κατά τη διάρκεια των ελέγχων πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια, μαζί με τυχόν προτάσεις για διορθωτικά μέτρα, τα οποία πρέπει να επανεξεταστούν κατά τον επόμενο έλεγχο ή και νωρίτερα αν κρίνεται σκόπιμο.
4. Η αναφορά με τα αποτελέσματα του ελέγχου πρέπει να υποβάλλεται στο ανώτερο στέλεχος του φαρμακείου που είναι υπεύθυνος για τη μονάδα. Πρέπει να αποφασίζεται χρονοδιάγραμμα για να διορθωθούν τυχόν ελλείψεις. Αυτές πρέπει να αξιολογούνται με βάση τον κίνδυνο που εγκυμονούν για την ποιότητα του προϊόντος και αν χρειάζεται, να αποφασίζεται διακοπή της δραστηριότητας.
5. Ο εσωτερικός έλεγχος πρέπει να είναι τακτικός και να διενεργείται από κατάλληλα εκπαιδευμένο ανώτερο προσωπικό.

6. Επίσης, εξωτερικός έλεγχος θα πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον κάθε δώδεκα ή δεκαοχτώ μήνες,⁸ από τους κατά τόπους ειδικούς ποιοτικής ασφάλειας.
7. Οι έλεγχοι πρέπει να περιλαμβάνουν αναθεώρηση του σχεδιασμού δυνατοτήτων της μονάδας.

16.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Έπειτα από την μελέτη του πρότυπου κέντρου μείξης εντερικών - παρεντερικών διαλυμάτων, διαπιστώνουμε ότι για να λειτουργήσει ένα τέτοιο κέντρο απαιτείται τεράστια υποδομή σε υλικοτεχνικό αλλά και σε έμψυχο δυναμικό.Επίσης απαιτείται άρτια οργάνωση και πειθαρχία στα πρότυπα λειτουργίας ενός τέτοιου κέντρου.

Είναι όμως μια πολύ μεγάλη πρόκληση για τα Ελληνικά δεδομένα και αξίζει να συσταθεί μια ομάδα εκλεκτών επιστημόνων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός τέτοιου κέντρου μείξης ενδοφλέβιων διαλυμάτων,για πρώτη φορά στην Ελλάδα

17.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Breckenridge A. The Report of the Working Party on the Addition of Drugs to Intravenous Infusion Fluids (HC(76)9). (The Breckenridge Report) London; Department of Health and Social Security, 1976.
2. The Quality Assurance of Aseptic Preparation Services, 1st edn. Quality Control Sub-Committee of the Regional Pharmaceutical Officers Committee, Mersey Regional Health Authority, 1993.
3. Medicines Control Agency. Guidance to the NHS on the Licensing Requirements of the Medicines Act 1968. London: Medicines Control Agency, 1992.
4. Lee MG, ed. The Quality Assurance of Aseptic Preparation Services, 2nd edn. Liverpool: NHS Quality Control Committee, 1996.
5. The Medicines Act 1968. London: HMSO, 1968.
6. Farwell J. Aseptic Dispensing for NHS Patients. (The Farwell Report) London: Department of Health, 1995.
7. NHS Executive. Executive Letter (96) 95: Aseptic Dispensing in NHS Hospitals. London: Department of Health, 1996.
8. NHS Executive. Executive Letter (97) 52: Aseptic Dispensing in NHS Hospitals. London: Department of Health, 1997.
9. Lee MG, ed. The Quality Assurance of Aseptic Preparation Services Supplement on Products for Short Term Use. Liverpool: NHS Quality Control Committee, 1999.
10. Medicines Control Agency. Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors 1997. London: HMSO, 1997.
11. NHS Executive. The New NHS: Modern, Dependable. London: Department of Health, 1997.
12. NHS Executive. A First Class Service - Quality in the New NHS. London: Department of Health, 1998.

13. NHS Executive. Controls Assurance Standards. NHS Executive, Feb 2000.
14. High Efficiency Air Filters (HEPA and ULPA) Classifications, Performance Testing and Marking. BS EN 1822-1: 1998. Milton Keynes: British Standards Institute, 1998.
15. Cousins DH, Upton DR. How to prevent IV drug errors. *Pharm Pract* 1997; 7: 310-312.
16. Sklar GE. Propofol and postoperative infections. *Ann Pharmacother* 1997; 31:1521-1523.
17. Daily MK, Dickey JB, Packo KH. Endogenous *Candida* endophthalmitis after intravenous anaesthesia with propofol. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1081-1084.
18. Bennett SN, McNeill MM, Bland LA, et al. Post operative infections traced to contamination of an intravenous anaesthetic, propofol. *N Engl J Med* 1995; 333: 147-154.
19. Kuehnert MJ, Webb RM, Jochimsen EM, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among patients undergoing electroconvulsive therapy traced to breaks in infection control and possible extrinsic contamination by propofol. *Anaes Analg* 1997; 85: 420-425.
20. Ernot L, Thoren S, Sandell E. Studies on microbial contamination of infusion fluids arising from drug additions and administration. *Pharmaceutics Suecica* 1973; 10: 141-146.
21. Cos GE. Bacterial contamination of drip sets. *NZMedJ* 1973; 77: 390-391.
22. Woodside W, Woodside WM, D'Arcy EM, et al. Intravenous infusions as vehicles for infection. *Pharm J* 1975; 215: 606.
23. Deeks EN, Natsios FA. Contamination of infusion fluids by bacteria and fungi during preparation and administration. *Am J Hosp Pharm* 1971; 28:764-767.
24. D'Arcy PF, Woodside ME. Drug additives, a potential source of bacterial contamination of infusion fluids. *Lancet* 1973; ii: 96.

25. Queria RA, Hiels SW, Klimek JJ, et al. Bacteriologic contamination of intravenous infusion delivery systems in an intensive care unit. *AmJ Med* 1986; 80: 364-368.
26. Jahnre M. Use of the HACCP concept for the risk analysis of pharmaceutical manufacturing processes. *Eur J Parent Sci* 1997; 2(4): 113-117.
27. NHS Executive. Clinical Governance: Quality in the New NHS (HSC 99/065). London: Department of Health, 1999.
28. Lee MG, Oldcorne MA, personal communication.
29. Anonymous. Note for Guidance on the Maximum Shelf Life for Sterile Products for Human Use after First Opening. London: Committee for Proprietary Medicinal Products; European Medicines Evaluation Agency, 1998.
30. Brown S, Baker MH. The sterility testing of dispensed radiopharmaceuticals. *Nucl Med Commun* 1986; 7: 327-366.
31. Abra RM, Bell NDS, Horton PW. The growth of micro-organisms in some parenteral radiopharmaceuticals. *Int J Pharmaceutics* 1980; 5:187-193.
32. Francomb MM, Ford JL, Hunt P, et al. Investigations of antimicrobial action of cytotoxic drugs at concentrations used in bolus therapy. *Pharm J* 1990; R38.
33. Weil DC, Arnow PM. Safety of refrigerated storage of admixed parenteral fluids. / *Clin Microbiol* 1988; 26: 1787-1790.
34. Mehta DK. British National Formulary. Current edition. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
35. Royal Pharmaceutical Society. Medicines, Ethics and Practice: A Guide for Pharmacists. Current edition. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
36. Environmental Cleanliness in Enclosed Spaces. BS 5295:1989. Milton Keynes: British Standards Institute, 1989.

37. Clean Rooms and Associated Controlled Environments Part 1: Classification of Air Cleanliness. BS EN ISO 14644-1:1999. London: British Standards Institute, 1999.
38. Lee MG, Midcalf B, eds. Isolators for Pharmaceutical Applications. Cambridge: HMSO, 1995.
39. The Ionising Radiation (Medical Exposure) Regulations. SI 2000 No.1 059; 2000.
40. Parenteral Society. Environmental Contamination Control Practice: Technical Monograph No. 2. Swindon: Parenteral Society, 1989.
41. Parenteral Drug Association. Validation of Aseptic Filling for Solution Drug Products: Technical Monograph No. 2. Maryland: Parenteral Drug Association, 1980.
42. Needle R, Sizer T, eds. The CIVAS Handbook. London: Pharmaceutical Press, 1998.
43. Microbiological Safety Cabinets. BS 5726:1992. Milton Keynes: British Standards Institute, 1992.
44. The Quality Assurance of Radiopharmaceuticals, 3rd edn. Joint Working Party of UK Radiopharmacy Group and the NHS Pharmaceutical Quality Control Committee, 2000.
45. Murthough SM, Hiom SJ, Palmer M, et al. A survey of disinfectant use in hospital pharmacy aseptic preparation areas. *Pharm J* 2000; 264:446-448.
46. British Pharmacopoeia Commission Secretariat. British Pharmacopoeia. Current edition. London: HMSO.
47. Institute of Sterile Services Management. CSSD - Quality Standards and Recommended Practices for Sterile Services Departments. Truro: Institute of Sterile Services Management, 1998.
48. Clean Steam for Sterilisation. HTM 2031. Leeds: NHS Estates, 1997.
49. Control of Substances Hazardous to Health Regulations. SI 1657; 1988.

50. Transport of Dangerous Goods (Safety Advisers) Regulations. SI 257;1999.
51. Carriage of Dangerous Goods by Road Regulations. SI 2095; 1996.
52. The Radioactive Material (Road Transport) (Great Britain) Regulations. SI 1350;1996.
53. Quality Audits and Their Application to Hospital Pharmacy Technical Services. NHS Pharmaceutical Quality Control Committee, 1999.
54. Validation. In: Lund W, ed. The Pharmaceutical Codex, 12th edn. London: Pharmaceutical Press, 1994: 389-398.
55. Parenteral Society. The Use of Process Simulation Tests in the Evaluation of Processes for the Manufacture of Sterile Products: Technical Monograph No. 4. Swindon: Parenteral Society, 1993.
56. Detection Methods for Chemical Contaminants. London: NHS Pharmaceutical Quality Control Committee, 1996.
57. The TickIT Guide, Issue 4. ISO 9002. London; British Standards Institute, 1998.
58. Institute of Electrical and Electronics Engineers. IEEE Standard for Software Verification and Validation; IEEE Std 1012-1998. Piscataway, NJ: Institute of Electrical and Electronics Engineers, 1998.
59. Institute of Electrical and Electronics Engineers. Supplement to IEEE Standard for Software Verification and Validation: Content Map to IEEE/EIA 12207.1-1997; IEEE Std 1012A-1998. Piscataway, NJ: Institute of Electrical and Electronics Engineers, 1998.
60. Good Automated Manufacturing Practice (GAMP 3): GAMP Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacture; Vol 1, Part 1: User Guide; Vol 1, Part 2: Supplier Guide; Vol 2: Best Practice for Users and Suppliers. Belgium: ISPE European Office, 1999.