



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

# Έλεγχος Ποιότητας Φαρμάκων

## Ενότητα 1: Νομοθεσία

Κουμπάρης Μιχαήλ  
Τμήμα Χημείας  
Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας

# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (1)

- Επειδή τα φάρμακα και τα φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται για το ύψιστο ανθρώπινο αγαθό, την υγεία, η παραγωγή, εισαγωγή και κυκλοφορία τους διέπονται από αυστηρούς κανονισμούς που σχεδιάζονται, τίθενται σε ισχύ και συνεχώς αναμορφώνονται, τόσο από την Κοινοτική, όσο και από την Ελληνική Νομοθεσία.



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (2)

- Η Κοινοτική Νομοθεσία στον τομέα της παρασκευής, εισαγωγής και κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων περιλαμβάνει τις παρακάτω Κοινοτικές Οδηγίες:

α) «Περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα».

α1) **65/65/ΕΟΚ** (26-1-1965) (Ειδ. Εκδ. 13, τόμος 001, σελ. 25).

α2) **75/319/ΕΟΚ** (20-5-1975) (Ειδ. Εκδ. 13, τόμος 003, σελ. 66).

α3) **78/420/ΕΟΚ** (2-5-1978) (Ειδ. Εκδ. 13, τόμος 007, σελ. 118)  
(τροποποιητική της 75/319/ΕΟΚ).

α4) **83/570/ΕΟΚ** (26/10/1983) (ΕΕL 332/1/28.11.83) (τροποποιητική των 65/65/ΕΟΚ, 75/318/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ).



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (3)

α5) **87/21/ΕΟΚ** (22-12-1986) (ΕΕΛ 15/36/17.1.87) (τροποποιητική της 65/65/ΕΟΚ).

α6) **89/341/ΕΟΚ** (3-5-1989) (ΕΕΛ 142/11/25.5.89) (τροποποιητική των 65/65/ΕΟΚ, 75/318/ΕΟΚ, 75/319/ΕΟΚ).

α7) **89/342/ΕΟΚ** (3-5-1989) (ΕΕΛ 142/14/25.5.89) (διεύρυνση του πεδίου εφαρμογής των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ και για τη θέσπιση πρόσθετων διατάξεων για τα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα που συνίστανται σε εμβόλια, τοξίνες, ορούς και αλλεργιογόνα.

α8) **91/507/ΕΟΚ** (ΕΕΛ 270/32/26.9.91).



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (4)

β) «Περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών που αφορούν στις αναλυτικές, τοξικοφαρμακολογικές και κλινικές προδιαγραφές και πρωτόκολλα του τομέα των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων».

**75/318/ΕΟΚ** (20-3-1975) (Ειδ. Εκδ. 13, τόμος 003, σελ. 54).

γ) «Περί της προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για το χρωματισμό».

γ1) **78/25/ΕΟΚ** (12/12/1977) (Ειδ. Εκδ. 13, τόμος 007, σελ. 34).

γ2) **81/464/ΕΟΚ** (24-6-1981) (ΕΕΛ 188/33/4.7.1981) (τροποποιητική της 78/25/ΕΟΚ).



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (5)

δ) «Σχετικά με τις δοκιμασίες των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων για τη θέση τους στην κυκλοφορία».

**83/571/ΕΟΚ** (26-10-1983) (ΕΕΛ 332/11/28.11.83).

ε) «Σχετικά με τον καθορισμό των αρχών και των κατευθυντηρίων γραμμών που αφορούν τους κανόνες καλής παρασκευής για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση».

**91/356/ΕΟΚ** (13-6-1991) (ΕΕΛ 193/30/17.7.91).



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (6)

Η Ελληνική Νομοθεσία εναρμονίστηκε με τις διατάξεις των παραπάνω κοινοτικών οδηγιών με την έκδοση των παρακάτω Υπουργικών Αποφάσεων:

- Αριθ. **A6α/9392/91**, ΦΕΚ 233, τεύχος 2, 7-4-1992 (αντικατέστησε τις υπουργ. Αποφ. Αριθ. Α6/10395 ΦΕΚ 798 Β/31.12.85 και Α6/6304/87 ΦΕΚ 351 Β/6.7/87):

«Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη κοινοτική στον τομέα της παραγωγής, της εισαγωγής, της κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων και επέκταση του πεδίου εφαρμογής στα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα που συνίστανται σε εμβόλια, τοξίνες, ορούς και αλλεργιογόνα».



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (7)

Βασίστηκε στις κοινοτικές οδηγίες 65/65, 75/318, 75/319, 78/25, 78/420, 81/464, 83/570, 83/571, 87/21, 89/341, 89/342 και 91/507.

Περιλαμβάνει τα εξής κεφάλαια και άρθρα:

## Κεφ. 1. Γενικές Διατάξεις

Αρθρ. 1. Σκοποί

Αρθρ. 2. Ορισμοί και πεδίο εφαρμογής

## Κεφ. 2. Κυκλοφορία φαρμακευτικών προϊόντων

Αρθρ. 3. Άδεια κυκλοφορίας

Αρθρ. 4. Τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας

Αρθρ. 5. Ανάκληση και αναστολή της άδειας κυκλοφορίας

Αρθρ. 6. Λήξη της ισχύος και ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας

Αρθρ. 7. Εμπειρογνώμονες

Αρθρ. 8. Οδηγίες χρήσεως

Αρθρ. 9. Επισήμανση





# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (8)

## Κεφ. 3 Παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων

Αρθρ. 10. Άδεια παραγωγής

Αρθρ. 11. Υποχρεώσεις

Αρθρ. 12 Τροποποίηση, ανάκληση και αναστολή της άδειας παραγωγής

Αρθρ. 13. Ειδικευμένα πρόσωπα

## Κεφ. 4. Εισαγωγή φαρμακευτικών προϊόντων

Αρθρ. 14. Άδεια εισαγωγής

## Κεφ. 5. Εποπτεία – Κυρώσεις

Αρθρ. 15. Εποπτεία

## Κεφ. 6. Απαγόρευση της διάθεσης φαρμακευτικών προϊόντων

Αρθρ. 16.

Αρθρ. 17. Έκδοση πιστοποιητικού

Αρθρ. 18. Παραρτήματα



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (9)

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι.** Πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

## Μέρος 1. Περίληψη του φακέλου

Α. Διοικητικές πληροφορίες

Β. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

Γ. Έκθεση εμπειρογνωμόνων



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (10)

## Μέρος 2. Χημικές, φαρμακευτικές και βιολογικές δοκιμές των φαρμακευτικών προϊόντων

- A. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση των συστατικών
- B. Περιγραφή του τρόπου παρασκευής
- Γ. Έλεγχος των πρώτων υλών
- Δ. Έλεγχος στα ενδιάμεσα παραγωγής
- Ε. Έλεγχος του τελικού προϊόντος
- ΣΤ. Δοκιμασίες σταθερότητας



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (11)

## Μέρος 3. Τοξικολογικές και Φαρμακολογικές δοκιμασίες

### I. Εισαγωγή

### II. Διεξαγωγή των δοκιμών

- A. Τοξικότητα
- B. Εξέταση της αναπαραγωγικής λειτουργίας
- Γ. Εμβρυϊκή και περιγεννητική τοξικότητα
- Δ. Μεταλλαξιγόνοτες ιδιότητες
- Ε. Καρκινογόνες ιδιότητες
- Στ. Φαρμακοδυναμική
- Ζ. Φαρμακοκινητική
- Η. Τοπική ανοχή



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (12)

## Μέρος 4. Κλινική τεκμηρίωση

- A. Γενικές απαιτήσεις
- B. Διεξαγωγή των μελετών
- Γ. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων
- Δ. Κλινική Φαρμακολογία
- E. Βιοδιαθεσιμότητα / Βιοϊσοδυναμία
- ΣΤ. Κλινική αποτελεσματικότητα και κλινική ασφάλεια
- Z. Τεκμηρίωση για τη χορήγηση εγκρίσεως σε εξαιρετικές περιπτώσεις
- H. Εμπειρία μετά τη θέση σε κυκλοφορία



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (13)

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ.** Μελέτη τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση  
Εισαγωγή

Διευκρινίσεις σχετικά με το φάρμακο και τη χορήγησή του

Προδιαγραφές για τα πειραματόζωα

Συνθήκες διαβίωσης των ζώων

Παρατηρήσεις

Επηρεασμός του ανοσοποιητικού συστήματος

Συμπεράσματα

Προσάρτημα Α: Κατάλογος των ιστών που πρέπει να υποβάλλονται σε ιστολογική εξέταση στα πλαίσια κάθε μελέτης τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση.

Προσάρτημα Β: Διεξαγωγή των δοκιμών τοξικότητας από εισπνοές.



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (14)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ. Μελέτες Αναπαραγωγής

Γενικότητες

Ειδικές συστάσεις

- Επιλογή των ειδών
- Χορήγηση
- Αριθμός ζώων
- Ενσταυλισμός
- Φαρμακοκινητική
- Αξιολογήσεις
- Συμπέρασμα

Προσάρτημα: Διάρκεια της γαμετογένεσης



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (15)

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV: Δυνατότητα καρκινογένεσης

- Αναγκαιότητα μελετών καρκινογένεσης
- Επιλογή ειδών και στελεχών
- Φαρμακευτική αγωγή
- Πρακτικές πλευρές
- Πρόσθετοι έλεγχοι
- Στατιστικό σχέδιο της μελέτης
- Εξετάσεις που γίνονται στο τέλος της δοκιμής
- Αρχές που διέπουν την έκθεση αποτελεσμάτων των μελετών για την καρκινογένεση
- Ανάλυση των πειραματικών δεδομένων
- Χρησιμοποίηση βραχυχρόνιων δοκιμών καρκινογένεσης
- Συμπεράσματα
- Προσάρτημα: Κατάλογος των ιστών που πρέπει να υποβάλλονται σε ιστολογική εξέταση στα πλαίσια των δοκιμών καρκινογένεσης





# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (16)

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V. Μελέτη Φαρμακοκινητικής και μεταβολισμού στα ζώα από την άποψη της ασφάλειας

- Εισαγωγή
- Προδιαγραφές σχετικά με τα φάρμακα
- Μέθοδοι
- Είδη
- Χορήγηση του φαρμάκου
- Παρουσίαση των αποτελεσμάτων
- Συμπεράσματα



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (17)

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI. Σταθεροί φαρμακευτικοί συνδυασμοί

- Αιτιολόγηση
- Ενδείξεις
- Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα
- Αλληλεπιδράσεις
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
- Δοσολογία
- Σύνθετες συσκευασίες
- Χημικοί συνδυασμοί και σύμπλοκα



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (18)

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VII. Επιτρεπόμενες χρωστικές ύλες

- Μέρος 1. Συνθετικά χημικά προϊόντα ταυτόσημα με χρωστικές ύλες φυσικής προελεύσεως
- Μέρος 2. Κριτήρια Καθαρότητας
  - A. Γενικά κριτήρια καθαρότητας
  - B. Ειδικά κριτήρια καθαρότητας

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VIII. Αλλεργιογόνα προϊόντα



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (19)

Αριθ. **Υ6/11228/92**, ΦΕΚ αρ. 322, τεύχος 2 της 6/5/93  
(αντικατέστησε τις υπουρ. Αποφ. Αριθ. Α6/829/80 ΦΕΚ  
42/Β/1980 και Α6/8690/80 ΦΕΚ 915/Β/16.9.80):

«Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την  
αντίστοιχη Κοινοτική στον Τομέα του καθορισμού  
αρχών και κατευθυντηρίων γραμμών που αφορούν  
τους κανόνες καλής παρασκευής φαρμάκων που  
προορίζονται για ανθρώπινη χρήση».



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (20)

Βασίστηκε στην κοινοτική οδηγία 91/356 και περιλαμβάνει τα παρακάτω άρθρα:

- Σκοπός και πεδίο εφαρμογής
- Ορισμοί
- Εφαρμογή διαδικασιών παραγωγής
- Διαχείριση ποιότητας
- Προσωπικό
- Χώροι παραγωγής και εξοπλισμός
- Τεκμηρίωση
- Παραγωγή
- Έλεγχος ποιότητας
- Σύμβαση ανάθεσης έργου
- Καταγγελίες και απόσυρση προϊόντων
- Αυτοεπιθεώρηση



# ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ (21)

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

- Εισαγωγική ορολογία
- Κεφ. 1. Διαχείριση ποιότητας
- Κεφ. 2. Προσωπικό
- Κεφ. 3. Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός
- Κεφ. 4. Τεκμηρίωση
- Κεφ. 5 Παραγωγή
- Κεφ. 6. Έλεγχος ποιότητας
- Κεφ. 7. Παρασκευή και ανάλυση βάσει συμβολαίου
- Κεφ. 8. Παράπονα και ανάκληση προϊόντος
- Κεφ. 9 Αυτοεπιθεώρηση



# Τέλος



# Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.





Σημειώματα

# Σημείωμα Ιστορικού Εκδόσεων Έργου

Το παρόν έργο αποτελεί την έκδοση 1.0.

Έχουν προηγηθεί οι κάτωθι εκδόσεις:

- Έκδοση διαθέσιμη [εδώ](#).



# Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών, Μιχαήλ Κουμπάρης 2015, Μιχαήλ Κουμπάρης «Έλεγχος Ποιότητας Φαρμάκων» . Έκδοση: 1.0. Αθήνα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση:

<http://opencourses.uoa.gr/courses/CHEM105/>



# Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.



Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

