



«Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας»

«Διαχείριση και Τεχνολογία Ποιότητας (ΔΙΠ)»

Πτυχιακή / Διπλωματική Εργασία

«Διαχείριση και αξιολόγηση κινδύνων κατά την παραγωγή στείρων
φαρμάκων»

Χριστίνα Εφορακοπούλου

Επιβλέπων καθηγητής: Μαυρουδής Ελευθερίου

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2023

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του/της φοιτητή φοιτήτριας («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

«Διαχείριση και αξιολόγηση κινδύνων κατά την παραγωγή στείρων
φαρμάκων»

Χριστίνα Εφορακοπούλου

Επιτροπή Επίβλεψης Πτυχιακής / Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

Μαυρουδής Ελευθερίου

Μέλος Σ.Ε.Π., Ε.Α.Π.

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:

Βασίλειος Δεδούσης

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2023

*Αφιερώνεται στο σύζυγο μου, για την στήριξη και ενθάρρυνση του κατά
τη διάρκεια των μεταπτυχιακών σπουδών μου, καθώς και στο γιό μου για
την υπομονή του!*

*Επίσης αφιερώνω και ευχαριστώ τους γονείς μου, γιατί μου προσέφεραν
όλα τα εφόδια για να πραγματοποιήσω τις σπουδές και τα όνειρα μου.*

Περίληψη

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι η ανάδειξη της σπουδαιότητας της διαχείρισης και αξιολόγησης κινδύνων κατά την παραγωγική διαδικασία στείρων φαρμάκων, με σκοπό πάντα την παραγωγή ασφαλών και ποιοτικών προϊόντων.

Η μελέτη διαχείρισης και αξιολόγησης των κινδύνων, δεν είναι μόνο ένα εργαλείο που διασφαλίζει την ποιότητα του φαρμάκου σε όλα τα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας, αλλά και ζητείται από τις ρυθμιστικές αρχές.

Ειδικά για την παραγωγή στείρων φαρμάκων απαιτούνται ακόμα αυστηρότεροι κανόνες σχετιζόμενοι με την εφαρμογή κανόνων καλής πρακτικής παραγωγής GMPs (good manufacturing practices), των αρχών διασφάλισης ποιότητας και της τήρησης των νομικών υποχρεώσεων, ώστε να εξασφαλίζεται η άσηπτη διαδικασία παραγωγής προϊόντων.

Ο στόχος μιας άσηπτης διαδικασίας παραγωγής είναι να εξαλειφθούν πλήρως οι επιμολύνσεις, είτε πρόκειται για μικροοργανισμούς είτε για σωματίδια που θα μπορούσαν να βλάψουν έναν ασθενή όταν του χορηγηθεί το σκεύασμα. Απαιτείται λοιπόν μια λεπτομερής μελέτη αναγνώρισης, αξιολόγησης και εφαρμογής προληπτικών ενεργειών ώστε να μειώσει την εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων.

Η αναλυτική τεχνική που χρησιμοποιήθηκε για τον εντοπισμό και την αντιμετώπιση των τρόπων αστοχίας στην παρούσα μελέτη περίπτωσης σε υψηλού κινδύνου διαδικασίες είναι η Μελέτης Αστοχίας κατά την παραγωγή PFMEA.

Λέξεις – Κλειδιά

Εκτίμηση κινδύνου, Αξιολόγηση κινδύνου, Έλεγχος κινδύνου, Παραγωγή στείρων φαρμάκων, Μελέτης αστοχίας κατά την παραγωγή, Μελέτη περίπτωσης.

«Risk management and assessment during the production of sterile drugs»

Christina Eforakopoulou

Abstract

The scope of this dissertation is to highlight the importance of risk management and risk assessment during the production process of sterile drugs, targeting ultimately to the production of safe and quality products.

Risk management and risk assessment it is not only a tool that ensures the quality of the drug, but also required by the regulatory authorities.

Especially for the production of sterile drugs, even more strict rules are required, related to the good manufacturing practices (GMPs), the principles of quality assurance and the legal obligations, in order to ensure the aseptic production process of products.

The aim of the aseptic manufacturing process is to completely eliminate contamination, whether comes from microorganisms or particles, which could harm a patient when the formulation is administered. Therefore a detailed study is required in order to identify, evaluate and implement preventive measures to reduce the occurrence of undesired events.

The analytical technique that was used to identify and address the failure modes during the case study of high-risk processes is the Production Failure Study PFMEA.

Keywords

Risk assessment, Risk evaluation, Risk Control, Production sterile drugs, PFMEA, Case study.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	v
Abstract	vi
Περιεχόμενα	vii
Κατάλογος Εικόνων	ix
Κατάλογος Πινάκων	x
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια.....	xi
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.1 Αντικείμενο και σκοπός της εργασίας.....	1
1.2 Δομή της εργασίας.....	2
1.3 Η Βιομηχανία φαρμάκου	3
1.4 Η Βιομηχανία φαρμάκου στην Ελλάδα.....	4
2. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	1
3. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ	4
3.1 Μέθοδος Διαχείριση Κινδύνων σύμφωνα με το Διεθνές Συμβούλιο για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για Φαρμακευτικά Προϊόντα Ανθρώπινης Χρήσης (ICH Q9, 2005).....	6
3.2 Μέθοδος Διαχείριση Κινδύνων σύμφωνα με το παγκόσμιο οργανισμό υγείας (WHO Annex 2).....	10
4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ – ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΕΡΓΑΛΕΙΑ	14
4.1 Βασικές τεχνικές διαχείρισης κινδύνου (Basic Risk Facilitating Methods)	16
4.1.1 Διαγράμματα ροής (Flowcharts)	16
4.1.2 Φύλλα ελέγχου (Check Sheets).....	19
4.1.3 Χαρτογράφηση διαδικασίας (Process Mapping)	21
4.1.4 5 Γιατί (5 Why's)	22
4.1.5 Διάγραμμα αιτίας – αποτελέσματος (Cause and Effect Diagrams or Ishikawa diagram or fish bone diagram)	23
4.2 Ανάλυση δέντρου σφαλμάτων (Fault tree analysis).....	26
4.3 Ανάλυση τρόπων αστοχίας και επιπτώσεων (Failure Mode & Effects Analysis, FMEA)	27
4.4 Ανάλυση τρόπων αστοχιών, επιπτώσεων και κρισιμότητας (Failure Mode & Effects Analysis, FMECA)	40
5. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΤΕΙΡΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (STERILE PRODUCTS)	42
5.1 Πλαίσιο λειτουργίας	43
5.2 Πιστοποίηση , GMP ΕΟΦ	45
5.3 Μεθοδολογία εφαρμογής μελέτης περίπτωσης.....	46
5.4 Παραγωγική διαδικασία, μελέτη περίπτωσης	48
5.3.1 Έκδοση Δελτίου Παραγωγής	50
5.3.2 Έλεγχος πρώτων υλών & υλικών συσκευασίας.....	50
5.3.3 Έλεγχος ποιότητας νερού.....	51
5.3.4 Καθαρισμός / απολύμανση χώρων παραγωγής	51
5.3.5 Πλύσιμο / αποστείρωση περιεκτών	51
5.3.6 Ζύγιση πρώτων υλών	51
5.3.7 Χειρισμός πρώτων υλών & πρωτοταγών υλικών συσκευασίας (κυάθια και ελαστικά πώματα)	52

5.3.8	Ένδυση προσωπικού παραγωγής	52
5.3.9	Παρασκευή διαλύματος	52
5.3.10	Άσηπτη διήθηση διαλύματος	53
5.3.11	Γέμισμα διαλύματος στους περιέκτες	53
5.3.12	Έλεγχος στεγανότητας περιεκτών	53
5.3.13	Οπτικός έλεγχος γεμισμένων περιεκτών	53
5.3.14	Καραντίνα ημιέτοιμου προϊόντος	53
5.3.15	Ετικετάρισμα	54
5.3.16	Συσκευασία σε τελικό περιέκτη	54
5.3.17	Αποθήκευση τελικού προϊόντος	54
5.3.18	Αποδέσμευση προϊόντος	54
6.	ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΟΥ ΣΤΕΙΡΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	55
6.1	Εισαγωγικά στοιχεία	55
6.2	Αναγνώριση πιθανών κινδύνων	55
6.3	Μελέτη αστοχίας παραγωγής (PFMEA)	57
6.4	Αξιολόγηση των δεδομένων της μελέτης αστοχίας με Διάγραμμα Pareto	86
6.5	Καθορισμός κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP) της παραγωγικής διαδικασίας ..	92
7.	ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ ΤΩΝ ΔΙΟΡΘΩΤΙΚΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ	96
8.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	105
8.1	Συμπεράσματα εργασίας	105
8.2	Εφαρμογές της έρευνας	106
8.3	Περιορισμοί της έρευνας	107
8.4	Προτάσεις για μελλοντική έρευνα	107
	Βιβλιογραφία	109

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1-1: Παγκόσμια φαρμακευτική αγορά – πωλήσεις 2021	4
Εικόνα 1-2: Εξέλιξη προσδόκιμου επιβίωσης Ελλάδα-ΟΟΣΑ.....	5
Εικόνα 1-3: Φυσική μεταβολή πληθυσμού στην Ελλάδα.....	6
Εικόνα 1-4: Πληθυσμός ≥65 ετών Ελλάδα - Ευρωπαϊκή Ένωση.....	7
Εικόνα 3-1: Παραγωγική διαδικασία προϊόντων. Διαχείριση κινδύνων ποιότητας, QRM (Jukka Rantanen and Johannes Khinast, 2005).....	5
Εικόνα 4-1: Διάγραμμα Ροής (Visio OnLine Πρόγραμμα)	18
Εικόνα 4-2: Χαρτογράφηση διεργασιών πώλησης ποδηλάτου (Business Process Mapping)	22
Εικόνα 4-3: Εφαρμογή της τεχνικής των 5 Whys (Kanbanize management platform).....	23
Εικόνα 4-4: Σκελετός διαγράμματος αιτίας – αποτελέσματος με τις κύριες κατηγορίες των πιθανών αιτιών ενός προβλήματος.....	24
Εικόνα 4-5: Εφαρμογή τεχνικής Διαγράμματος αιτίας – αποτελέσματος (R. DAN REIDNADA R. SANDERS. Διοίκηση ολικής ποιότητας, Μετάφραση: ΑΡΙΣΤΕΙΔΗΣ ΧΡΑΠΑΛΟΣ).....	25
Εικόνα 4-6: Εφαρμογή τεχνικής Ανάλυση δέντρου σφαλμάτων.....	27
Εικόνα 4-7: Δομή συστήματος (Daimler Chrysler, 2001)	28
Εικόνα 4-8: 4 τύποι FMEA (Book: Stamatis, 2003).....	30
Εικόνα 5-1: Διάγραμμα μεθοδολογίας μελέτης περίπτωσης	47
Εικόνα 5-2: Διάγραμμα ροής παραγωγικής διαδικασίας ενέσιμου στείρου φαρμάκου	49
Εικόνα 6-1: Διάγραμμα αιτίας – αποτελέσματος, παραγωγής του στείρου φαρμάκου κακής ποιότητας.....	56
Εικόνα 6-2: Διάγραμμα Pareto πριν την εφαρμογή των διορθωτικών ενεργ.....	87
Εικόνα 6-3: Διάγραμμα Pareto μετά την εφαρμογή των διορθωτικών ενεργειών.....	88
Εικόνα 6-4: Διάγραμμα ροής παραγωγικής διαδικασίας, με τα κρίσιμα σημεία και οι προβλεπόμενοι έλεγχοι ορθής λειτουργίας και αξιολόγησης των άσηπτων χώρων παραγωγής.....	93
Εικόνα 7-1: Διάγραμμα παραπόνων ανά κατηγορία μέσα σε κάθε έτος	98
Εικόνα 7-2: Ραβδόγραμμα του δείκτη παραπόνων	100
Εικόνα 7-3: Ραβδόγραμμα ωρών εκπαίδευσης	102
Εικόνα 7-4: Ραβδόγραμμα κόστους εκπαίδευσης.....	102
Εικόνα 7-5: Ραβδόγραμμα αριθμού παραπόνων ανά παρτίδα και ωρών εκπαίδευσης	103

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 4-1: Κριτήρια κατάταξης της πιθανότητας/εμφάνισης (O), FMEA (Rana, S., & Belokar, R. M. (2017))	33
Πίνακας 4-2: Κριτήρια κατάταξης της κρισιμότητας της αστοχίας (S), FMEA (Rana, S., & Belokar, R. M. (2017))	34
Πίνακας 4-3: Κριτήρια κατάταξης της ανίχνευσης της αστοχίας (D), FMEA (Rana, S., & Belokar, R. M. (2017))	35
Πίνακας 4-4: Ιεράρχηση ενεργειών FMEA (Book: Failure Mode and Effects Analysis - FMEA Handbook. First edition 2019)	39
Πίνακας 6-1: Ανάλυση, Αξιολόγηση και Έλεγχος Κινδύνων με τη χρήση PFMEA	85
Πίνακας 6-2: Σημαντικότερες αστοχίες οι οποίες απαιτούν προτεραιότητα στις διορθωτικές ενέργειες.	89
Πίνακας 6-3: Σημαντικότερες αστοχίες μετά την εφαρμογή των διορθωτικών ενεργειών.	91
Πίνακας 7-1: Παράπονα που έλαβε η βιομηχανία ανά κατηγορία μέσα σε κάθε έτος.	97
Πίνακας 7-2: Παράπονα που έλαβε η βιομηχανία και ο αριθμός των παραγόμενων παρτίδων προϊόντος ανά έτος.	99
Πίνακας 7-3: Ώρες και κόστος εκπαίδευσης στελεχών	101
Πίνακας 7-4: Ώρες και κόστος εκπαίδευσης υπαλλήλων	101

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

A.E.Π.	Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν
ΕΟΦ	Ελληνικός Οργανισμός Φαρμάκων
CAPA	Corrective and Preventive Actions
CCP	Critical Control Point
EMA	European Medicines Agency
MRAs	Medicines Regulatory Authorities
QRM	Quality Risk Management
GMP	Good Manufacturing Practices
FMEA	Failure Mode and Effect Analysis
FMECA	Failure Mode Effect and Criticality analysis
PFMEA	Process Failure Mode Effects Analysis
RPN	Risk Priority Numbers
FTA	Fault Tree Analysis
HACCP	Hazard Analysis Critical Control Points
HAZOP	Hazard and Operability Analysis
FDA	Food & Drug Administration
WHO	World Health Organization
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Αντικείμενο και σκοπός της εργασίας

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει σαν σκοπό την ολοκληρωμένη περιγραφή των διαδικασιών παραγωγής που ακολουθούνται για την παραγωγή στείρων φαρμάκων καθώς και τον εντοπισμό και την αξιολόγηση των κινδύνων ποιότητας. Πρώτα όμως θα αναλυθεί η σχετική βιβλιογραφία και νομοθεσία αναφέροντας κάποιες βασικές αρχές.

Η χρήση της αξιολόγησης κινδύνου στη φαρμακευτική βιομηχανία γίνεται όχι μόνο ένα εργαλείο που χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο, αλλά και μια προσδοκία των ρυθμιστικών αρχών. Η χρήση αξιολογήσεων κινδύνου είναι μια χρήσιμη προσέγγιση που επιτρέπει στους κατασκευαστές να αιτιολογούν τις τρέχουσες πρακτικές, να διερευνούν τις αδυναμίες και να δημιουργούν θέματα προς μελέτη. Μερικές φορές αυτές οι προσεγγίσεις αποτελούν μέρος του συστήματος συνολικής ποιότητας μιας εταιρείας και μερικές φορές υπάρχουν ως αυτόνομες τεχνικές. (Sandle, T., 2003)

Ειδικά στα φαρμακευτικά προϊόντα η διαχείριση του κινδύνου συνδέεται με τη προστασία του ασθενούς και η ποιότητα του φαρμάκου θα πρέπει να είναι στόχος σε όλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος. Ειδικά για την παραγωγή στείρων φαρμάκων απαιτείται μεγαλύτερη προσοχή κατά την παραγωγή. Αυστηροί κανόνες που έχουν σχέση με την τήρηση των κανόνων καλής παραγωγής GMP (good manufacture practice), των αρχών διασφάλισης ποιότητας και της τήρησης των νομικών υποχρεώσεων, διέπουν τον τομέα αυτό, ώστε να εξασφαλίζεται η άσηπτη διαδικασία παραγωγής προϊόντων. Η άσηπτη επεξεργασία απαιτεί προσεκτικό σχεδιασμό, άρτια εκπαιδευμένο προσωπικό με την κατάλληλη νοοτροπία και εξειδικευμένες εγκαταστάσεις/εξοπλισμό/διαδικασίες για να εκτελεστεί σωστά. Η διασφάλιση της στειρότητας δεν είναι μια ασήμαντη εργασία και η αποτυχία μπορεί να έχει καταστροφικές —ακόμα και απειλητικές για τη ζωή— συνέπειες για έναν ασθενή. Ο στόχος μιας άσηπτης διαδικασίας παραγωγής είναι να εξαλειφθούν πλήρως οι επιμολύνσεις, είτε πρόκειται για μικροοργανισμούς είτε για σωματίδια που θα μπορούσαν να βλάψουν έναν ασθενή όταν του χορηγηθεί το σκεύασμα.

Οπότε η παραγωγή στείρων φαρμάκων βασίζεται στην έγκαιρη αναγνώριση των κινδύνων, την εκτίμηση τους και τη λήψη διορθωτικών μέτρων ώστε να εξαλειφθεί ή να

ελαχιστοποιηθεί το ρίσκο. Ένα ασφαλές φαρμακευτικό προϊόν εξασφαλίζει την προστασία του ασθενή, τη συμμόρφωση ως προς τη νομοθεσία, την παραγωγικότητα και την ανταγωνιστικότητα της επιχείρησης.

1.2 Δομή της εργασίας

Η συγκεκριμένη εργασία αποτελείται από τα παρακάτω κεφάλαια.

Στο 1ο Κεφάλαιο παρουσιάζεται το αντικείμενο και ο σκοπός της εργασίας, καθώς και στατιστικά στοιχεία για τη θέση της βιομηχανίας στη παγκόσμια αγορά και ειδικότερα στην Ελλάδα.

Στο 2ο Κεφάλαιο αναλύεται η αξία της ποιότητας στη φαρμακοβιομηχανία, όπως και οι σημαντικές κατευθυντήριες γραμμές που εφαρμόζονται ευρέως σήμερα. Τονίζεται η ύπαρξη μεγάλου αριθμού άρθρων που εξηγούν τις γενικές κατευθυντήριες γραμμές και πρακτικές, αλλά υπάρχει κενό στη βιβλιογραφία σχετικά με την εφαρμογή τους.

Στο 3ο Κεφάλαιο γίνεται αναφορά στον ορισμό του κινδύνου, της αναγνώρισης και αξιολόγησης του. Αναλύεται η Διαχείριση Κινδύνων Ποιότητας παρουσιάζοντας τις κατευθυντήριες γραμμές και τα εργαλεία διαχείρισης κινδύνου στα φαρμακευτικά προϊόντα. Γίνεται αναφορά στη μέθοδο Διαχείρισης κινδύνων ποιότητας σύμφωνα με το Διεθνές Συμβούλιο για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για Φαρμακευτικά Προϊόντα Ανθρώπινης Χρήσης (ICH Q9, 2005) και τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (WHO Annex 2).

Στο 4ο Κεφάλαιο περιγράφονται τα πιο διαδεδομένα εργαλεία αξιολόγησης κινδύνων. Οι απλές τεχνικές που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη διαχείριση κινδύνου (Διαγράμματα ροής, Φύλλα ελέγχου, Χαρτογράφηση διαδικασίας, 5 Γιατί, Διάγραμμα αιτίας – αποτελέσματος), η τεχνική ανάλυσης δέντρου σφαλμάτων, η τεχνική ανάλυσης τρόπων αστοχίας και επιπτώσεων και η ανάλυση τρόπων αστοχιών, επιπτώσεων και κρισιμότητας.

Στο 5ο Κεφάλαιο περιγράφεται η παραγωγή στείρων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Γίνεται αναφορά στο πλαίσιο λειτουργίας της παραγωγής φαρμάκων, τη πιστοποίηση της επιχείρησης κατά GMP από τον ΕΟΦ και της παραγωγικής διαδικασίας του προς μελέτη ενέσιμου στείρου υδατικού διαλύματος.

Στο 6ο Κεφάλαιο ξεκινάει η μελέτη περίπτωσης η οποία στοχεύει στην αναγνώριση, εκτίμηση και τον έλεγχο των πιθανών κινδύνων σε όλα τα στάδια της παραγωγής του στείρου ενέσιμου προϊόντος που περιεγράφηκε στο 5ο Κεφάλαιο. Η τεχνική που επιλέχθηκε να ακολουθηθεί είναι η ανάλυση FMEA η οποία μπορεί να εφαρμοστεί για να αναγνωρίσει πιθανές αστοχίες και την επίδρασή τους στη διαδικασία παραγωγής του προϊόντος και να ορίσει ενέργειες για τη μείωση των αστοχιών. Συγκεκριμένα αναγνωρίζονται οι κίνδυνοι χρησιμοποιώντας το εργαλείο διαγράμματος αιτίας-αποτελέσματος, μελετάτε η αστοχία κατά την παραγωγή (PFMEA) με εξέταση ένα προς ένα των σταδίων παραγωγής του φαρμάκου, εντοπίζονται οι σημαντικότερες πηγές αστοχιών με βάση το δείκτη RPN κατασκευάζοντας διαγράμματα Pareto και καθορίζονται τα κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP) της παραγωγικής διαδικασίας.

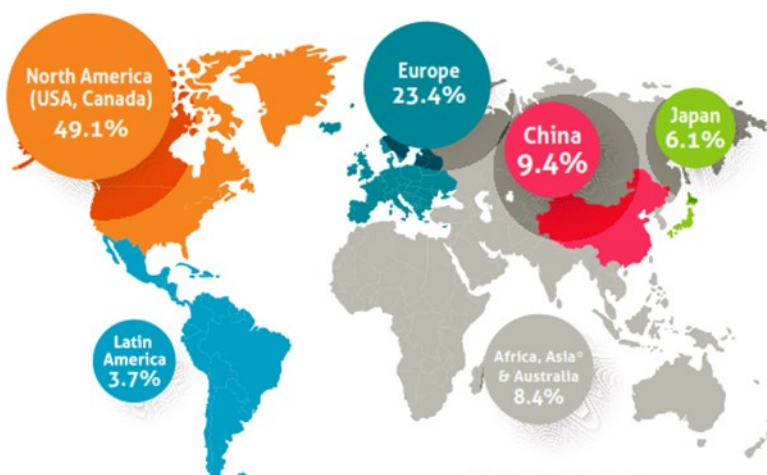
Στο 7ο Κεφάλαιο, προκειμένου να αναγνωριστεί η αποτελεσματικότητα των διορθωτικών ενεργειών που προέκυψαν από την ανάλυση στο 6ο κεφάλαιο, αναλύονται τα ποιοτικά παράπονα που ελήφθησαν από την επιχείρηση ανά χρονιά. Σκοπός είναι να διαπιστωθεί κατά πόσο τα μέτρα που εφαρμόζονται είναι τα πλέον κατάλληλα και εάν χρειασθεί να αντικατασταθούν με άλλα πιο αποτελεσματικά ή να συμπληρωθούν.

Στο 8ο Κεφάλαιο παρατίθενται συμπεράσματα σχετικά με την διαχείριση και αξιολόγηση κινδύνων κατά την παραγωγή στείρου φαρμάκου που πραγματοποιήθηκε στο 6ο Κεφάλαιο. Αναφέρονται οι εφαρμογές και οι περιορισμοί της παρούσας έρευνας, καθώς και προτάσεις για μελλοντική έρευνα.

1.3 Η Βιομηχανία φαρμάκου

Στη παγκόσμια αγορά φαρμάκων (συνταγογραφούμενων), με αξία περίπου € 1.062.707 εκατ. σε εργοστασιακές τιμές, για το 2021, η Βόρεια Αμερική (ΗΠΑ & Καναδάς) αποτελεί τη μεγαλύτερη αγορά στον κόσμο με μερίδιο 49,1%. Έπονται η Ευρώπη, η Κίνα και η Ιαπωνία με πολύ μικρότερα ποσοστά όπως φαίνεται στην εικόνα 1-1 (EFPIA 2021).

BREAKDOWN OF THE WORLD PHARMACEUTICAL MARKET – 2021 SALES



Εικόνα 1-1: Παγκόσμια φαρμακευτική αγορά – πωλήσεις 2021

Συγκεκριμένα για την ευρωπαϊκή οικονομία, η φαρμακευτική βιομηχανία αποτελεί βασικό πλεονέκτημα. Είναι ένας από τους τομείς υψηλής τεχνολογίας στην Ευρώπη με κορυφαίες επιδόσεις.

1.4 Η Βιομηχανία φαρμάκου στην Ελλάδα

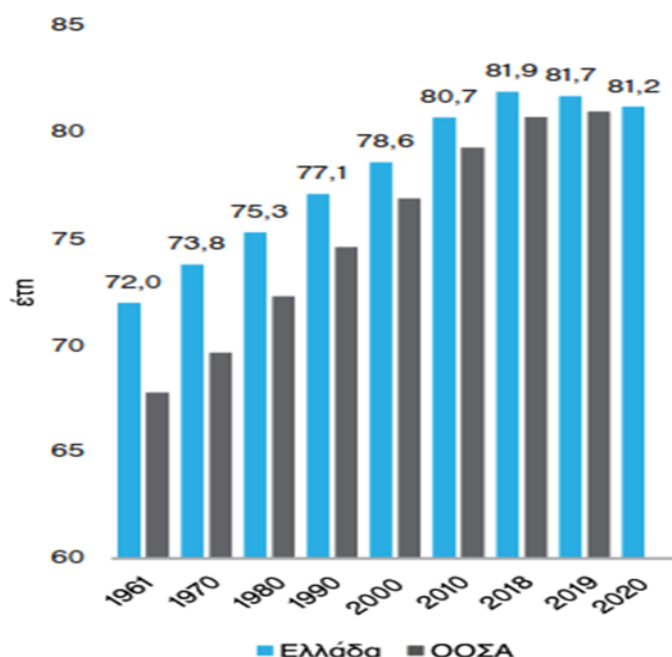
Η βιομηχανία φαρμάκου στην Ελλάδα ξεπέρασε τη κρίση του 2009 χωρίς μεγάλα προβλήματα αυξάνοντας το προσωπικό που απασχολούσε και επέκτεινε τις επιχειρήσεις της. Στα χρόνια της πανδημίας του COVID-19 απέδειξε την αξία της, εφοδιάζοντας με βασικά φαρμακευτικά προϊόντα την αγορά και δεν ανέστειλε τις εξαγωγές της, αφού η χώρα δεν αναγκάστηκε να κλείσει τα σύνορα της για να καλύψει τις εγχώριες ανάγκες της. Η Πανελλήνια Ένωση Φαρμακευτικών Βιομηχανιών (ΠΕΦ), αναφέρει ότι η Αξιοποίηση των Ελλήνων επιστημόνων είναι βασικός παράγοντας ώστε να μειωθεί η εξάρτηση της χώρας από τις εισαγωγές, και αυτό θα επιτευχθεί με τη δημιουργία μόνιμων και καλά αμειβόμενων θέσεων εργασίας. Τα στοιχεία του ΠΕΦ δείχνουν ότι η χώρα εξάγει φαρμακευτικά προϊόντα περίπου στο 20% του κύκλου εργασιών του κλάδου, σε περίπου 141 χώρες, απασχολώντας περίπου 11.000 υψηλά εξειδικευμένους εργαζόμενους στο σύνολο των 50.000 εργαζομένων. Αντίθετα εισάγει προϊόντα από 61 χώρες, με τις σημαντικότερες εισαγωγές να είναι από την Γερμανία (27%), τη Γαλλία (10,7%) και την Ελβετία (10%). (South-East European Industrial Market (2020))

Σύμφωνα με το δελτίο εξελίξεων στη βιομηχανία του Ιδρύματος Οικονομικών & Βιομηχανικών Ερευνών (IOBE, Οκτώβριος 2022), η Φαρμακοβιομηχανία στην Ελλάδα συμβάλει σημαντικά στην οικονομία:

- Με αξία παραγωγής στα €1,7 δισεκ. το 2020 και προστιθέμενη αξία στα €1,4 δισεκ. το 2020.
- Με τουλάχιστον 25 χιλ. απασχολούμενους, από του οποίους το 50% με υψηλή εξειδίκευση, και συνολικά 123 χιλ. θέσεις εργασίας.
- Η συνεισφορά της φαρμακοβιομηχανίας υπολογίζεται στο 3,3% του ΑΕΠ το 2020.

Μέσα στο 2021 αυξήθηκε η φαρμακευτική ζήτηση στην Ελλάδα. Η αυξημένη ανάγκη για φαρμακευτική κάλυψη, ενώ το εισόδημα του Έλληνα μειώνεται συνεχώς και αυξάνεται η ανεργία, προκύπτει από:

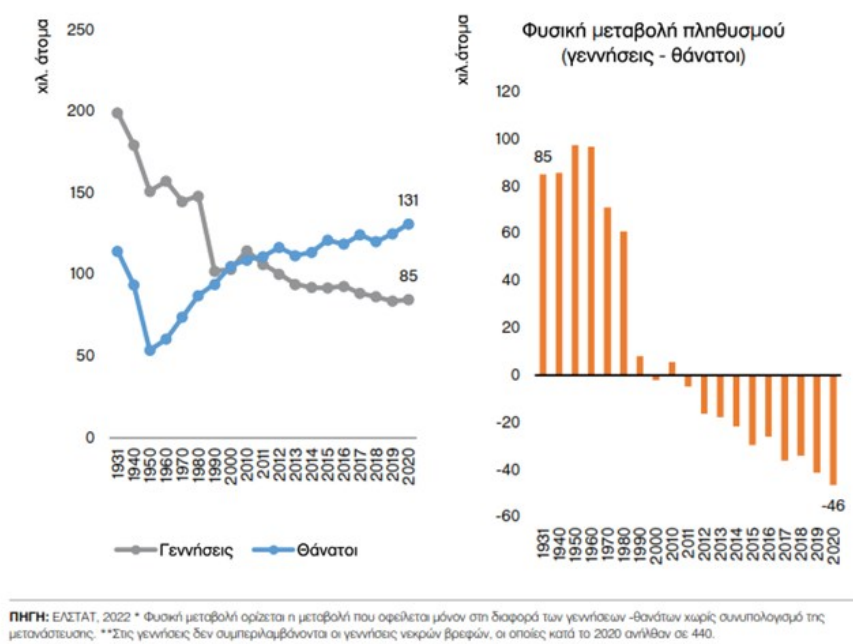
- Την άνοδο του προσδόκιμου επιβίωσης (81,2 έτη, υψηλότερο από μέσο όρο των ευρωπαϊκών χωρών). Η άνοδος του προσδόκιμου επιβίωσης παρουσιάζεται στο διάγραμμα της εικόνας 1-2.



ΠΗΓΗ: OECD Health Statistics, 2022

Εικόνα 1-2: Εξέλιξη προσδόκιμου επιβίωσης Ελλάδα-ΟΟΣΑ

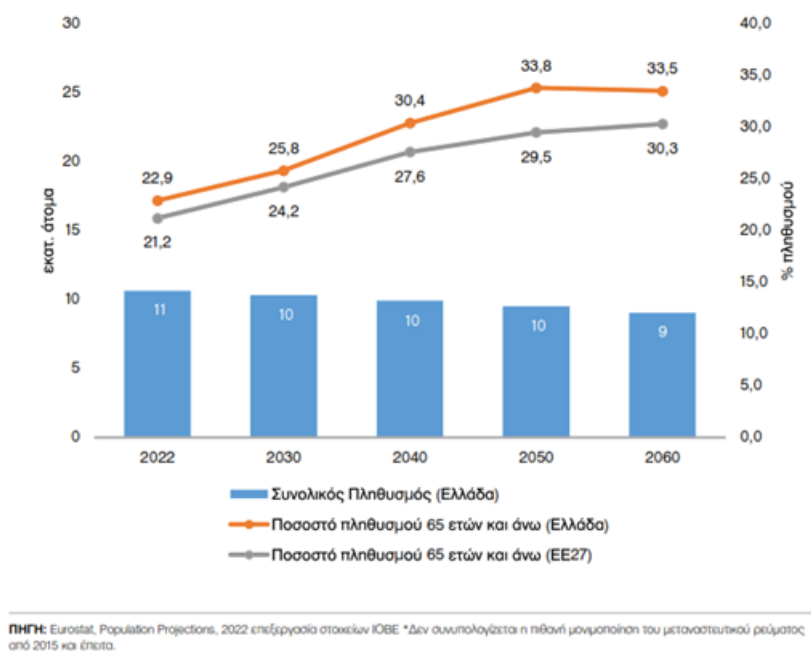
- Την αύξηση των θανάτων έναντι των γεννήσεων (κατά το 2020 είχαμε μείωση του πληθυσμού κατά 46.000 άτομα). Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα τη σταδιακή μείωση του πληθυσμού. Στην εικόνα 1-2 παρουσιάζεται η φυσική μεταβολή του πληθυσμού.



Εικόνα 1-3: Φυσική μεταβολή πληθυσμού στην Ελλάδα

- Την αύξηση του γηραιότερου πληθυσμού (≥ 65 έτη). Ο γηραιότερος πληθυσμός από το ποσοστό του 22,9% του συνολικού πληθυσμού το 2022 θα φτάσει στο 33,5% το 2060.

Τα παραπάνω μπορούν να αποτυπωθούν στο διάγραμμα της εικόνας 1-4.



Εικόνα 1-4: Πληθυσμός ≥65 ετών Ελλάδα - Ευρωπαϊκή Ένωση

Το ποσό που δαπανήθηκε για φαρμακευτική κάλυψη έφτασε τα 4 δισεκ. € το 2021, από τα οποία μόνο το 50% χρηματοδοτήθηκε από το δημόσιο. Το υπόλοιπο ποσό καλύφθηκε κατά 650 εκατ. € από τους ασθενείς και κατά 1,3 δισεκ. € από τη φαρμακοβιομηχανία (μέσω της αυτόματης επιστροφής και των εκπτώσεων). Οπότε η φαρμακοβιομηχανία κάλυψε τον πληθυσμό με 1 στα 2 φάρμακα.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, γίνεται εύκολα κατανοητό ότι η φαρμακοβιομηχανία αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην οικονομία της χώρας, καλύπτοντας το 7% της συνολικής της δαπάνης για έρευνα και ανάπτυξη. Το προσωπικό που απασχολείται στη παραγωγή φαρμάκων έφτασε τα 25,1 χιλ. άτομα το 2021, από το οποίο το 49,5% είναι πανεπιστημιακής εκπαίδευσης. Όσον αφορά τις εξαγωγές, το 7,3% των ελληνικών εξαγωγών αποτελούν τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Σύμφωνα με τη κλαδική μελέτη της Εθνικής Τράπεζας για την Ελληνική Φαρμακοβιομηχανία (Απρίλιος 2022), η βιομηχανία φαρμάκου στην Ελλάδα μπορεί να πετύχει αύξηση των πωλήσεων της από 3,4 δισεκ. € το 2021 σε 7,2 δισεκ. € το 2026.

Για να πετύχει αυτό το στόχο χρειάζεται αύξηση των εξαγωγών (από 45% σε 60% των πωλήσεων της) και την διοχέτευση γενοσήμων στην ελληνική αγορά (από 34% σε 62% του όγκου κατανάλωσης). Για τη επίτευξη των παραπάνω ποσοστών απαιτούνται επενδύσεις

περίπου 2 δισεκ. €. Αξιόλογο είναι ότι επενδύσεις 1 δισεκ. € έχουν ήδη προγραμματιστεί (νέα τμήματα έρευνας και ανάπτυξης, νέα εργοστάσια, νέες παραγωγικές μονάδες, νέες γραμμές παραγωγής πρώτων υλών).

Λόγω της ανάπτυξης του φαρμακευτικού κλάδου και της ποιότητας που απαιτείται να έχουν τα φάρμακα για τον άνθρωπο, χρειάζεται ο κλάδος να συνδυάσει καινοτόμες τεχνολογίες και επιστημονική μελέτη, που θα έχουν ως αποτέλεσμα τη παραγωγή προϊόντων υψηλής τεχνολογίας και ποιότητας. Ένας παράγοντας που δεν θα πρέπει να παραβλέπεται είναι η διαχείριση κινδύνου ποιότητας σε όλο το κύκλο ζωής του φαρμάκου.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα τελευταία χρόνια σκοπός της βιομηχανίας φαρμάκου είναι η αύξηση της ασφάλειας και της ποιότητας των φαρμάκων σε συνδυασμό με τη μείωση του κόστους παραγωγής και των ανακλήσεων μη ποιοτικών προϊόντων. Η ασφάλεια και η ποιότητα των φαρμάκων εφαρμόζεται σε όλη την αλυσίδα εφοδιασμού φαρμακευτικών προϊόντων στην Ελλάδα. Ξεκινάει από τις φαρμακευτικές επιχειρήσεις, οι οποίες μπορεί να είναι παραγωγικές ή εμπορικές, ακολουθεί η αποθήκευση, διακίνηση και διάθεση τους στους πολίτες.

Ένας άλλος τομέας που κατευθύνει τις βιομηχανίες φαρμάκου στην Ελλάδα είναι η συνταγογράφηση των φαρμάκων. Συγκεκριμένα η συνταγογράφηση στηρίζεται στην αρχή «ένα μέγεθος ταιριάζει σε όλους». Παρόλα αυτά όμως απαιτούνται εξατομικευμένες λύσεις σε αρκετούς τομείς θεραπείας και ένα μελλοντικό σύστημα περίθαλψης βασισμένο σε εξατομικευμένα φάρμακα. Οπότε απαιτείται νέος σχεδιασμός παραγωγής που να επιτρέπει την ευέλικτη παραγωγή εξατομικευμένων δόσεων. Οδηγούμαστε σε ένα τρόπο δράσης σύμφωνα με τον οποίο τα φαρμακευτικά συστατικά, τα φαρμακευτικά προϊόντα, οι σχετικές διαδικασίες παρασκευής και οι βιοφαρμακευτικές ιδιότητες εξετάζονται ταυτόχρονα και ποσοτικά. Στόχος των επιστημόνων του φαρμάκου πρέπει να είναι η κατανόηση της αλληλεπίδρασης των συστατικών και της επεξεργασίας που υφίστανται αλλά πάνω από όλα ο εντοπισμός των κρίσιμων μεταβλητών και της επίδρασής τους στη ποιότητα του φαρμάκου. (Jukka Rantanen and Johannes Khinast, 2015)

2. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Η ποιότητα στη φαρμακοβιομηχανία έχει γίνει ένα πολύ σημαντικό θέμα. Δεδομένου ότι οι βιομηχανίες έχουν επικεντρωθεί στην εναρμόνιση των πρακτικών και των οδηγιών και τις τρέχουσες καλές πρακτικές παραγωγής τους (GMP), έχει υπάρξει μια αυξανόμενη συνειδητοποίηση για τη σημασία της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων. Αυτή η τάση γίνεται εμφανής μέσω της πληθώρας ορισμών που καθορίζουν ακριβώς ποια πρέπει να είναι η ποιότητα του φαρμάκου. Επίσης, ο σημαντικός ρόλος των κυβερνήσεων τονίστηκε μέσω της κοινής δήλωσης μεταξύ της διεθνούς φαρμακευτικής ομοσπονδίας, FIP και της διεθνούς ομοσπονδίας ενώσεων κατασκευαστών φαρμακευτικών προϊόντων, IFPMA για τη διασφάλιση της ασφάλειας των φαρμακευτικών προϊόντων (FIP Council, 1999), με την προϋπόθεση ότι η φαρμακευτική βιομηχανία είναι μια από τις πιο στενά ρυθμιζόμενες βιομηχανίες για περισσότερα από 50 χρόνια (Woodcock, J., 2004).

Οι καλές πρακτικές παραγωγής προέκυψαν από τη συνειδητοποίηση ότι η τελική δοκιμή ποιότητας ήταν ανεπαρκής για τη διασφάλιση της ποιότητας του φαρμακευτικού προϊόντος, αλλά η ποιότητα έπρεπε να εξασφαλιστεί σε κάθε βήμα της διαδικασίας παραγωγής για να πληρούνται οι ποιοτικές προδιαγραφές. Πριν από αυτή τη λογική, η ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος ήταν εξασφαλισμένη με έλεγχο μόνο του τελικού σημείου. Οι καλές πρακτικές παραγωγής (GMPs) διασφαλίζουν ότι τα προϊόντα παράγονται και ελέγχονται με συνέπεια σύμφωνα με τα πρότυπα ποιότητας που είναι κατάλληλα για τη χρήση για την οποία προορίζονται, όπως απαιτείται από την Άδεια Κυκλοφορίας τους. Απευθύνονται τόσο στην παραγωγή όσο και στον ποιοτικό έλεγχο. (Patel, K. T., & Chotai, N. P., 2008)

Οι σημαντικές κατευθυντήριες γραμμές που εφαρμόζονται ευρέως σήμερα στη φαρμακοβιομηχανία είναι:

1. Οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO, guidelines)

Ο WHO δημοσίευσε ένα εγχειρίδιο για τις καλές πρακτικές παραγωγής, GMP, συγκεκριμένα, με τίτλο: Quality Assurance of Pharmaceuticals, a compendium of guidelines and related material, Volume 2: good manufacturing practices and inspection (Quality Assurance of Pharmaceuticals, 2007).

2. Οδηγίες του Αμερικάνικου Οργανισμού Φαρμάκων (Food & Drug Administration, FDA, guidelines)

Οι κατασκευαστές φαρμακευτικών προϊόντων μόλις άρχισαν να κατανοούν και να εφαρμόζουν τις καλές πρακτικές παραγωγής του FDA για τον 21ο αιώνα. Μια προσέγγιση βάσει κινδύνου, η οποία περιγράφει άμεσα, βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα στάδια που ο FDA πιστεύει ότι θα χρειαστούν δύο χρόνια για να εφαρμοστούν. Από την τεχνική πλευρά, ο FDA δηλώνει τρεις έννοιες που θα καθοδηγήσουν τη διαδικασία επαναξιολόγησης: πρόοδος στην επιστήμη διαχείρισης κινδύνου, πρόοδος στην επιστήμη διαχείρισης ποιότητας και πρόοδος στη φαρμακευτική επιστήμη και την τεχνολογία παραγωγής (Larson K., 2004).

3. Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (European Union, EU, guidelines)

Η νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης στον φαρμακευτικό τομέα συγκεντρώνεται στον τόμο 1 και τον τόμο 5 της δημοσίευσης. «Οι κανόνες που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Ένωση». Η βασική νομοθεσία υποστηρίζεται από μια σειρά κατευθυντήριων γραμμών.

4. Οδηγίες του Διεθνούς Συμβουλίου για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για Φάρμακα για Ανθρώπινη Χρήση (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH, guidelines)

Η Διεθνής Διάσκεψη για την Εναρμόνιση των τεχνικών απαιτήσεων για την καταχώριση φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση (ICH) είναι ένα έργο που συγκεντρώνει τις ρυθμιστικές αρχές της Ευρώπης, της Ιαπωνίας και των Ηνωμένων Πολιτειών και εμπειρογνώμονες από τη φαρμακευτική βιομηχανία στις τρεις διαφορετικές περιοχές ώστε να συζητήσουν επιστημονικές και τεχνικές πτυχές της καταχώρισης προϊόντων. Στόχος της είναι η αποτελεσματικότερη χρήση των ανθρώπινων, ζωικών και υλικών πόρων και η άρση οποιασδήποτε καθυστέρησης για την παγκόσμια ανάπτυξη και διαθεσιμότητα νέων φαρμάκων. Παράλληλα δίνει εγγυήσεις για την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, τις ρυθμιστικές υποχρεώσεις και την προστασία της δημόσιας υγείας. (Haleem, R. M., Salem, M. Y., Fatahallah, F. A., & Abdelfattah, L. E., 2015).

Οι παραπάνω κατευθυντήριες γραμμές εφαρμόζονται ευρέως στη φαρμακευτική βιομηχανία. Υπάρχει μεγάλος αριθμός εγγράφων και άρθρων που εξηγούν τις γενικές κατευθυντήριες γραμμές και πρακτικές, αλλά η βιβλιογραφία δεν περιγράφει την εφαρμογή τους. Χρειάζεται μεγαλύτερη επένδυση στον τομέα της εφαρμογής και της σημασίας των κατευθυντήριων γραμμών. Τα εργοστάσια παραγωγής φαρμάκων εφαρμόζουν αυτές τις κατευθυντήριες γραμμές, εκτελώντας μελέτες περίπτωσης. (Haleem, R. M., Salem, M. Y., Fatahallah, F. A., & Abdelfattah, L. E., 2015).

3. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ

«Όλες οι διαδικασίες και όλα τα προϊόντα έχουν ένα στοιχείο κινδύνου.» (Griffith, 2004).

Προκειμένου να γίνει κατανοητή και στη συνέχεια να εφαρμοστεί μια προσέγγιση διαχείρισης κινδύνου ποιότητας, (quality risk management, QRM), πρέπει να υπάρχει ένας σαφής ορισμός του τι θεωρείται κίνδυνος, αναγνώριση και αξιολόγηση του.

- Κίνδυνος (risk) είναι ο συνδυασμός της πιθανότητας εμφάνισης μιας βλάβης και της σοβαρότητας της βλάβης. (Annex 2, WHO)
- Αναγνώριση κινδύνου (risk identification) είναι η συστηματική λήψη πληροφοριών ώστε να εντοπιστεί πιθανή βλάβη (κίνδυνος). (Annex 2, WHO)
- Αξιολόγηση κινδύνου (risk evaluation) είναι η σύγκριση του κινδύνου με συγκεκριμένα κριτήρια, χρησιμοποιώντας ποσοτική ή ποιοτική κλίμακα ώστε να προσδιοριστεί ο βαθμός του κινδύνου. (Annex 2, WHO)

Η Διαχείριση Κινδύνων Ποιότητας (Quality risk management, QRM) είναι μια ολοκληρωμένη διαδικασία που στοχεύει αρχικά στον εντοπισμό, την αξιολόγηση και την ιεράρχηση των κινδύνων και στη συνέχεια στην ελαχιστοποίηση, την παρακολούθηση και τον έλεγχο ανεπιθύμητων συμβάντων. (J Pharm Sci. and Johannes Khinast, 2015)

Είναι μια μέθοδος για την αξιολόγηση, τον έλεγχο, την επικοινωνία και την ανασκόπηση των κινδύνων στην ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων μέσω του κύκλου ζωής του προϊόντος, όπου οι αποφάσεις μπορούν να ληφθούν σε οποιοδήποτε σημείο της διαδικασίας.

Ορίζεται ως ο συνδυασμός της πιθανότητας εμφάνισης βλάβης και της σοβαρότητας αυτής της βλάβης (ICH Q9, 2003).

Η διαχείριση κινδύνου χρησιμοποιείται σε πολλούς κλάδους επιχειρήσεων αλλά στην βιομηχανία φαρμάκου είναι περιορισμένη. Η βιομηχανία φαρμάκου δεν έχει αξιοποιήσει πλήρως μέχρι σήμερα τα οφέλη της διαχείρισης κινδύνου. Αντίθετα τα συστήματα ποιότητας που έχουν υιοθετηθεί από τη φαρμακοβιομηχανία και σε συνδυασμό με την διαχείριση των κινδύνων θα οδηγούσαν σε ένα αποτελεσματικότερο σύστημα ποιότητας. Η δυσκολία της εφαρμογής της έγκειται στη διαφορετική αντίληψη κάθε ενδιαφερόμενου ποια είναι η βλάβη, ποια η πιθανότητα εμφάνισης της και ποια η βαρύτητα της. Ειδικά στα φαρμακευτικά προϊόντα η διαχείριση του κινδύνου συνδέεται με τη προστασία του

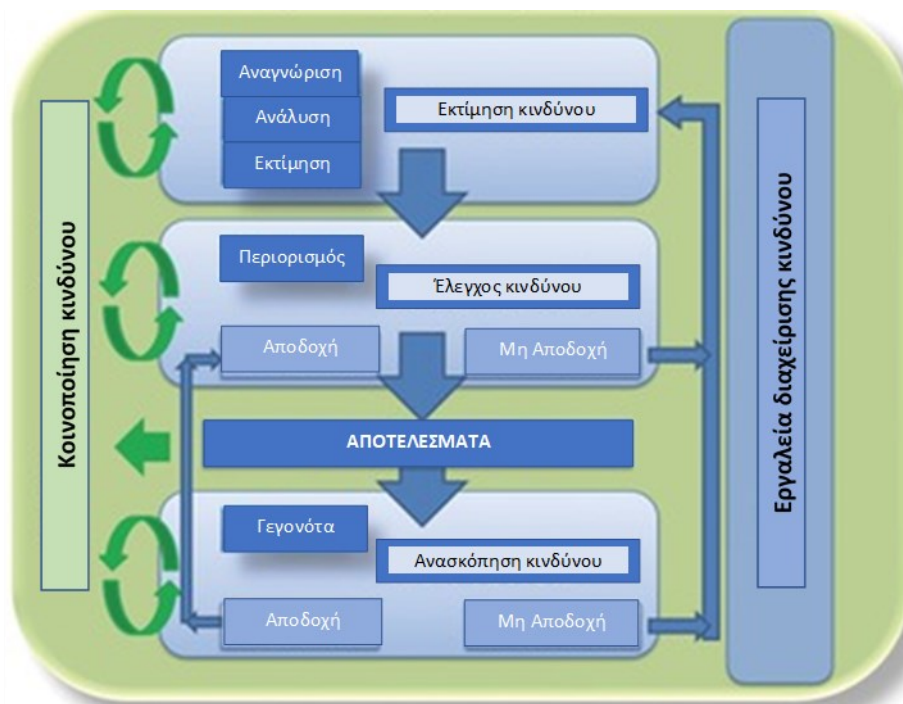
ασθενούς. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί για άλλη μια φορά ότι η ποιότητα του φαρμάκου πρέπει να είναι ο στόχος σε όλη τη διάρκεια ζωής του ώστε να υπάρχει συνέπεια με τις κλινικές μελέτες.

Κατευθυντήριες γραμμές και ορισμένα εργαλεία διαχείρισης κινδύνου στα φαρμακευτικά προϊόντα δίνει το Διεθνές Συμβούλιο για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για Φαρμακευτικά Προϊόντα Ανθρώπινης Χρήσης (ICH). (ICH Q9, 2005).

Οι αρχές διαχείρισης κινδύνου ποιότητας σύμφωνα με το ICH Q9, είναι:

- Η αξιολόγηση του κινδύνου βασίζεται σε επιστημονικές γνώσεις που έχουν ως σκοπό την προστασία του ασθενούς
- Το επίπεδο της προσπάθειας και η τεκμηρίωση πρέπει να είναι ανάλογη με το επίπεδο κινδύνου

Η εφαρμογή της διαχείρισης κινδύνου ποιότητας ακολουθεί συγκεκριμένα βήματα τα οποία είναι η έναρξη, η αξιολόγηση, ο έλεγχος, η επανεξέταση και η επικοινωνία των κινδύνων όπως παρουσιάζεται στην εικόνα 3-1.



Εικόνα 3-1: Παραγωγική διαδικασία προϊόντων. Διαχείριση κινδύνων ποιότητας, QRM (Jukka Rantanen and Johannes Khinast, 2005)

Κατά τη φάση της αξιολόγησης ανιχνεύονται οι κίνδυνοι μέσα από πληροφορίες και δεδομένα τα οποία συλλέγονται. Στη συνέχεια ο κάθε κίνδυνος χαρακτηρίζεται από την πιθανότητα εμφάνισης και τη σοβαρότητα της βλάβης μέσα σε μια διεργασία. Ακολουθεί η αξιολόγηση των κινδύνων και η κατηγοριοποίηση τους σύμφωνα με τα κριτήρια που έχουν καθοριστεί από την ομάδα διαχείρισης κινδύνων ποιότητας της επιχείρησης. Επόμενο βήμα είναι ο έλεγχος του κινδύνου ώστε να περιοριστεί σε ένα αποδεκτό επίπεδο. Για να επιτευχθεί ο περιορισμός του, προτείνονται ενέργειες που θα επηρεάσουν την πιθανότητα και τη σοβαρότητα της βλάβης. Στο σημείο αυτό παίρνονται αποφάσεις ώστε να παρακολουθείται ο κίνδυνος. Στη φάση της αναθεώρησης των κινδύνων παρακολουθούνται τα αποτελέσματα και κοινοποιούνται στα αρμόδια τμήματα της επιχείρησης. Στη περίπτωση που δεν είναι αποδεκτά τα αποτελέσματα επαναλαμβάνονται τα παραπάνω βήματα.

3.1 Μέθοδος Διαχείριση Κινδύνων σύμφωνα με το Διεθνές Συμβούλιο για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για Φαρμακευτικά Προϊόντα Ανθρώπινης Χρήσης (ICH Q9, 2005)

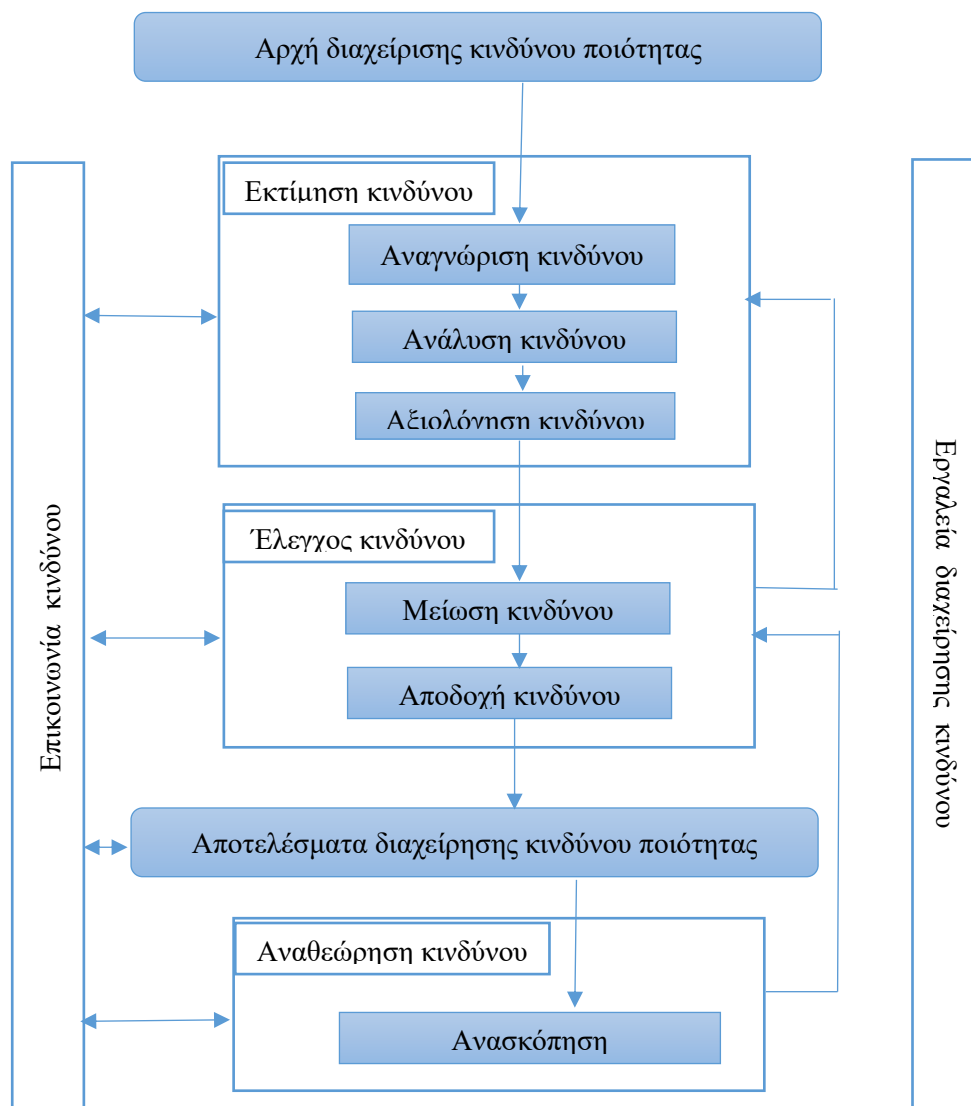
Η δημοσίευση του ICH Q9 ‘Διαχείρισης κινδύνων ποιότητας’ το 2005 είχε σημαντική επίδραση στη βιομηχανία φαρμάκου. Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών, FDA, καθώς και άλλες εθνικές αρχές, υιοθέτησαν τη λογική του Q9. Γενικά το Q9 δίνει υψηλού επιπέδου οδηγίες σχετικά με:

- Την αναγνώριση του κινδύνου
- Την εκτίμηση του κινδύνου
- Τον έλεγχο του κινδύνου
- Την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας του ελέγχου
- Τεκμηρίωση της διαδικασίας που χρησιμοποιήθηκε για τη διαχείριση του κινδύνου

Το Q9 ορίζει τον κίνδυνο ως τον συνδυασμό της πιθανότητας εμφάνισης της αστοχίας και της σοβαρότητας αυτής της αστοχίας. Αναγνωρίζει τη δυσκολία επίτευξης συναίνεσης σχετικά με μια προσέγγιση διαχείρισης κινδύνου λόγω της ποικιλομορφίας των ενδιαφερομένων. Ως εκ τούτου, όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα, παρόλο που υπάρχει μια ποικιλία ενδιαφερομένων, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών και των

ιατρών, καθώς και της κυβέρνησης και της βιομηχανίας, η προστασία του ασθενούς μέσω της διαχείρισης του κινδύνου για την ποιότητα, θα πρέπει να θεωρείται πρωταρχικής σημασίας, (Martin, K. C., & Perez A., 2008)

Η μέθοδος διαχείρισης κινδύνων ποιότητας, η οποία προτείνεται μέσα στο ICH Q9, παρουσιάζεται στο διάγραμμα της εικόνας 3-2.



Εικόνα 3-2: Διαδικασία διαχείρισης κινδύνων ποιότητας (ICH Q9, 2005)

Στο παραπάνω διάγραμμα δεν φαίνονται οι αποφάσεις, οι οποίες είναι δυνατόν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε σημείο. Απόφαση μπορεί να είναι ακόμα και η επιστροφή στο προηγούμενο στάδιο ώστε να συλλεχθούν περισσότερες πληροφορίες ή και να τερματιστεί η μελέτη σε οποιοδήποτε σημείο αν έχουν συλλεχθεί επαρκείς πληροφορίες για τον προς

μελέτη κίνδυνο. Συνήθως, η διαχείριση κινδύνου ανατίθεται σε μια ομάδα επιστημόνων που ανήκουν στα διάφορα τμήματα που αναμειγνύονται στην παραγωγή του προϊόντος (τμήμα ποιότητας (Quality), έρευνας και ανάπτυξης (RND), παραγωγής (Production Operations), τεχνικής υποστήριξης (Technical Department), κανονιστικών υποθέσεων (Regulatory Affairs)).

Προκειμένου να ξεκινήσει η διαχείριση κινδύνου ποιότητας θα πρέπει:

1. Να καθοριστεί ο κίνδυνος και να γίνουν υποθέσεις ή εκτιμήσεις για την πιθανότητα κινδύνου.
2. Να συγκεντρωθούν πληροφορίες και δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο και τη βλάβη που μπορεί να προκαλέσει στον τελικό αποδέκτη, τον ασθενή. Οι πληροφορίες μπορεί να είναι από ιστορικά δεδομένα, θεωρητική μελέτη και επιστημονικές απόψεις.
3. Να υπάρξει δέσμευση για τους πόρους που θα απαιτηθούν για τη μελέτη και τις ενέργειες που θα προκύψουν.
4. Να δημιουργηθεί ένα χρονοδιάγραμμα με τα παραδοτέα και τις αποφάσεις.

Η εκτίμηση κινδύνου (Risk Assessment) είναι μια διαδικασία οργάνωσης των πληροφοριών ώστε να στηρίξουν μια απόφαση κατά τη διαχείριση του κινδύνου. Υπάρχει και η απρογραμματίστη εκτίμηση κινδύνου (unplanned risk assessment) που είναι μια αξιολόγηση η οποία διενεργείτε για τον αντίκτυπο μιας κατάστασης η οποία έχει ήδη συμβεί, όπως η απόκλιση από την καθορισμένης πορείας εργασία. (Annex 2, WHO)

Η εκτίμηση του κινδύνου θα προκύψει αν απαντηθούν τρεις ερωτήσεις:

1. Τι μπορεί να πάει λάθος;
2. Ποια η πιθανότητα να πάει λάθος;
3. Ποιες είναι οι συνέπειες;

Έλεγχος κινδύνου (Risk Control) περιλαμβάνει τη λήψη αποφάσεων για τη μείωση ή/και την αποδοχή των κινδύνων. Σκοπός του ελέγχου κινδύνων είναι να μειώσει τον κίνδυνο σε αποδεκτό επίπεδο. Το μέγεθος της προσπάθειας που απαιτείται για τον έλεγχο του κινδύνου (μείωση της σοβαρότητας και της πιθανότητας βλάβης) πρέπει να είναι ανάλογη με το βαθμό του κινδύνου. (V. V. Reddy, 2014)

Η ομάδα που διαχειρίζεται τη μελέτη θα αποφασίσει για τη λήψη των αποφάσεων σύμφωνα με την ανάλυση οφέλους- κόστους.

Η επικοινωνία κινδύνου (Risk Communication) είναι η διοχέτευση πληροφοριών που προέκυψαν σχετικά με το κίνδυνο, σε όλους του υπευθύνους που θα χρειαστεί να πάρουν αποφάσεις. Αυτό μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο της διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου.

Η ανασκόπηση κινδύνου (Risk Review) είναι σημαντικό κομμάτι της διαδικασίας. Η διαδικασία διαχείρισης κινδύνου είναι μια δυναμική μελέτη η οποία θα πρέπει να επανεξετάζει τα δεδομένα και να αναθεωρεί το επίπεδο κινδύνου με επανεξέταση των αποφάσεων αποδοχής του.

Η φαρμακευτική βιομηχανία και οι ρυθμιστικές αρχές, προκειμένου να αξιολογήσουν και να διαχειριστούν τον κίνδυνο χρησιμοποιούν τα παρακάτω επίσημα εργαλεία:

1. Βασικά εργαλεία όπως διαγράμματα ροής, φύλλα ελέγχου, διάγραμμα ψαροκόκαλο
2. Ανάλυση μελέτη αστοχίας (Failure mode and effects analysis, FMEA)
3. Ανάλυση μελέτη αστοχίας και κριτική ανάλυση (Failure mode effects and criticality analysis, FMECA)
4. Ανάλυση δέντρων σφαλμάτων (Fault tree analysis, FTA)
5. Ανάλυση κινδύνου και κρίσιμα σημεία ελέγχου ((Hazard Analysis Critical Control Points, HACCP)
6. Ανάλυση Επικινδυνότητας (Hazard and Operability, HAZOP)
7. Προκαταρκτική Ανάλυση Κινδύνου (Preliminary Hazard Analysis, PHA)
8. Κατάταξη και φιλτράρισμα κινδύνου
9. Υποστήριξη στατιστικών εργαλείων

Ο συνδυασμός των παραπάνω εργαλείων μπορεί να είναι ανάλογος με την πολυπλοκότητα ή/και την κρισιμότητα του κινδύνου ώστε να διευκολύνει τη διαχείρισή του.

Η διαχείριση κινδύνου σε καμία περίπτωση δεν παρακάμπτει τις υποχρεώσεις που έχει η βιομηχανία απέναντι στις ρυθμιστικές αρχές. Βοηθάει τις ρυθμιστικές αρχές να βεβαιωθούν ότι η βιομηχανία έχει την ικανότητα να αντιμετωπίζει πιθανούς κινδύνους.

3.2 Μέθοδος Διαχείριση Κινδύνων σύμφωνα με το παγκόσμιο οργανισμό υγείας (WHO Annex 2)

Ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας (World Health Organization, WHO), έχει εκδώσει κατευθυντήριες γραμμές και ειδικές απαιτήσεις για την φαρμακοβιομηχανία στο έγγραφο με το όνομα Annex 2, εστιάζοντας έντονα στη διαχείριση κινδύνου. Σκοπός του πάντα είναι η προστασία των ασθενών όσον αφορά την ποιότητα και την ασφάλεια των φαρμάκων. Οι διεθνείς ρυθμιστικές αρχές (medicines regulatory authorities, MRAs), οι οποίες παρέχουν άδεια κυκλοφορίας στα φαρμακευτικά προϊόντα, συνιστούν στις φαρμακοβιομηχανίες να μελετήσουν το κίνδυνο με την αντίστοιχη τεκμηρίωση σε ολόκληρο το κύκλο ζωής του προϊόντος. Η σχετική τεκμηρίωση (αξιολόγηση, έλεγχος, επικοινωνία και επανεξέταση των κινδύνων) θα εξελίσσεται από την ανάπτυξη του προϊόντος έως την παραγωγή των εμπορικών παρτίδων. Γίνεται σαφές ότι το QRM επικεντρώνεται στην ανάπτυξη του προϊόντος και την παραγωγική διαδικασία ώστε να επιτευχθεί ο στόχος που δεν είναι άλλος από την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του τελικού προϊόντος.

Το Annex 2 δίνει συγκεκριμένες οδηγίες για την εφαρμογή του QRM στα φαρμακευτικά προϊόντα. Παρακάτω περιγράφονται τα σημεία στα οποία επιστήνει την προσοχή.

- Εκπαίδευση και κατάρτιση

Χρειάζεται εκπαίδευση των ατόμων που θα ασχοληθούν με το QRM στις αρχές υλοποίησής του και την εφαρμογή του. Οι εργαζόμενοι επιβάλλεται να κατανοήσουν τι είναι το QRM και να κατέχουν τις δεξιότητες ώστε να το εφαρμόσουν σωστά. Απαραίτητο βέβαια είναι να του παρέχονται οι πόροι ώστε να καταστεί εφικτή η υλοποίηση και εφαρμογή του QRM. Κατά την κατάρτιση του εκπαιδευτικού προγράμματος για την υλοποίηση του QRM θα πρέπει να συνταχθούν διαδικασίες οι οποίες να διευκρινίζουν τα καθήκοντα του προσωπικού που εμπλέκεται και τη στρατηγική που θα ακολουθηθεί. Θεωρείται απαραίτητη η συνεργασία των παραγωγών, των εμπόρων και των αρμόδιων αρχών για τη διατήρηση συνεχούς επικοινωνίας με σκοπό την αποτελεσματική εφαρμογή του QRM. Επιπλέον και η κατάρτιση της διοίκησης θεωρείται απαραίτητη για την παραγωγή και παροχή ποιοτικών και ασφαλών φαρμακευτικών προϊόντων.

- Ευθύνες

Ο βαθμός επιτυχίας της εφαρμογής του QRM εξαρτάται από το διαχωρισμό των ευθυνών. Το προσωπικό που εμπλέκεται πρέπει να γνωρίζει τις αρμοδιότητες και τις ευθύνες του. Φυσικά αυτός ο διαχωρισμός των αρμοδιοτήτων θα περιγράφεται σε διαδικασία η οποία θα είναι διαθέσιμη σε όλο το προσωπικό. Συνήθως, ο σχεδιασμός και η υλοποίηση του QRM ανατίθεται σε ομάδες, οι οποίες αποτελούνται από εκπροσώπους όλων των τμημάτων (ποιότητας, ανάπτυξης προϊόντων, ρυθμιστικών αρχών, παραγωγής, κλινικών μελετών κ.α.) καθώς και ατόμων που γνωρίζουν τη διαδικασία του QRM. Αν θεωρείται χρήσιμο μπορεί να συμμετάσχει στην ομάδα και εξωτερικός σύμβουλος, με καθορισμένο ρόλο, ο οποίος θα παρέχει τεχνογνωσία. Απαιτείται ηγεσία της ομάδας από συγκεκριμένο άτομο που θα συντονίζει την ομάδα, τα τμήματα της επιχείρησης και τις δραστηριότητες. Το άτομο αυτό θα διασφαλίζει το σχεδιασμό, την ανάπτυξη και την αναθεώρηση της διαχείρισης κινδύνων καθώς και τους απαραίτητους πόρους. Παρακολουθεί το χρονοδιάγραμμα, τα παραδοτέα και τα σημεία λήψης αποφάσεων.

- Εφαρμογή του QRM κατά την ανάπτυξη των φαρμακευτικών προϊόντων
Κατά την αρχική φάση ανάπτυξης του προϊόντος, μπορεί να ξεκινήσει να εφαρμόζεται το QRM, με τα αρχικά δεδομένα που είναι καταγεγραμμένα για το υπό ανάπτυξη προϊόν. Σε αυτή τη φάση τα εργαλεία κινδύνου που μπορούν να εφαρμοστούν είναι τα παρακάτω:
 1. διαγράμματα αιτίας και αποτελέσματος (Ishikawa ή Fishbone diagrams)
 2. διαγράμματα ροής (flowcharts)
 3. δέντρα αποφάσεων (decision-trees)
 4. ανάλυση δένδρων σφαλμάτων (fault-tree analysis)
 5. πίνακες σχέσεων (relationship matrices)

Όσο εξελίσσεται η ανάπτυξη, θα πρέπει η ανάλυση κινδύνων να επικεντρωθεί στο δραστικό συστατικό, τα έκδοχα, τα υλικά συσκευασίας και στο τελικό προϊόν. Συγκεκριμένα, πρέπει να μελετήσει τη σταθερότητα, τη βιοδιαθεσιμότητα, την ασφάλεια των ασθενών και τη διαδικασία παραγωγής. Στο τέλος της ανάπτυξης, η αξιολόγηση κινδύνου θα κατανοεί πλήρως το προϊόν, θα εντοπίζει και θα ελέγχει όλες τις κρίσιμες μεταβλητές.

- Εφαρμογή του QRM κατά την επικύρωση (validation) και ικανοποιητική λειτουργία (qualification)

Το QRM επικυρώνει τη διαδικασία (process validation) που περιγράφει τον κύκλο ζωής του προϊόντος. Η επικύρωση των διεργασιών περιλαμβάνει τη συλλογή και αξιολόγηση δεδομένων από τη διαδικασία της ανάπτυξης μέχρι την παραγωγή εμπορικής κλίμακας προϊόντος, με σκοπό πάντα την παραγωγή και παράδοση ποιοτικού προϊόντος. Οι παρτίδες συμμόρφωσης (validation or conformance batches) που παράγονται επικυρώνουν την καλή παραγωγική διαδικασία και τον ορθό έλεγχο των κρίσιμων σημείων παραγωγής. Αν κατά την παραγωγή αυτών των παρτίδων εμφανιστούν κίνδυνοι οι οποίοι δεν έχουν αξιολογηθεί στην ήδη υπάρχουσα φάση του QRM, χρειάζεται να αξιολογηθούν με τα κατάλληλα στατιστικά εργαλεία και, αν απαιτείται, να εισαχθούν στο QRM.

Συνήθων ο αριθμός των παρτίδων συμμόρφωσης είναι τρεις αλλά υπάρχει ευελιξία στον αριθμό αυτό. Ο βαθμός γνώσης της παραγωγικής διαδικασίας θα καθορίσει την επιλογή του αριθμού παρτίδων συμμόρφωσης. Κάθε ρυθμιστική αρχή, δίνει οδηγίες για παρτίδες συμμόρφωσης που απαιτούνται για την κατάθεση του φακέλου ενός προϊόντος.

Επίσης εφαρμόζονται οι αρχές του QRM στην απόδειξη και τον καθορισμό του σκοπού της ικανοποιητικής λειτουργίας του εξοπλισμού. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό του βέλτιστου χρονοδιαγράμματος συντήρησης, παρακολούθησης, βαθμονόμησης και επανααξιολόγησης του εξοπλισμού. Οι κατασκευαστές θα πρέπει να έχουν επαρκή γνώση της διαδικασίας και του προϊόντος για να διασφαλιστεί ότι μέχρι τη στιγμή που το προϊόν διατίθεται στο εμπόριο, οι διαδικασίες βελτιστοποιούνται και οι κίνδυνοι ελαχιστοποιούνται.

- Εφαρμογή του QRM κατά την παραγωγή εμπορικών παρτίδων

Η αξιολόγηση των κινδύνων και οι ενέργειες που προκύπτουν συνεχίζεται και κατά την παραγωγή των εμπορικών παρτίδων. Βέβαια, σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να παρακάμπτεται η συμμόρφωση του κατασκευαστή φαρμάκων με την ισχύουσα νομοθεσία και τις υποχρεώσεις που προκύπτουν από τον εγκεκριμένο φάκελο του προϊόντος από τις ρυθμιστικές αρχές κάθε χώρας στην οποία έχει άδεια κυκλοφορίας. Ο εγκεκριμένος φάκελος περιλαμβάνει όλη τη τεκμηρίωση

ανάπτυξης, παραγωγής και ελέγχου του φαρμάκου. Σε αυτή τη φάση του κύκλου ζωής του προϊόντος, της παραγωγής των εμπορικών παρτίδων, η εκτίμηση του κινδύνου επικεντρώνεται στην ποιότητα του παραγόμενου προϊόντος, τις επιπτώσεις ελλατωματικού προϊόντος στον ασθενή, στη συμμόρφωση με τους κανόνες ορθής πρακτικής παραγωγής, σε επέκταση ήδη υπαρχόντων και νέων εγκαταστάσεων.

Τα αποτελέσματα της τελικής αξιολόγησης και ελέγχου κινδύνων εγκρίνονται και δημοσιοποιούνται από τα αρμόδια τμήματα της επιχείρησης. Βασικό κομμάτι του QRM είναι η περιοδική ανασκόπηση αυτού ώστε να ενημερώνεται με νέους κινδύνους που προκύπτουν από την παραγωγική διαδικασία, παράπονα, αποκλίσεις, ανακλήσεις προϊόντων, ευρήματα επιθεωρήσεων, αλλαγές στις ενέργειες ελέγχου κινδύνων και στα επίπεδα των υπαρχόντων κινδύνων.

4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ – ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΕΡΓΑΛΕΙΑ

Το κάθε εργαλείο αξιολόγησης κινδύνων προσεγγίζει διαφορετικά τον κίνδυνο και τη βλάβη. Οπότε δεν υπάρχει κανόνας για την αντιστοίχιση του κάθε εργαλείου με το τύπο του κινδύνου. Για να επιλεγεί το κατάλληλο εργαλείο αξιολόγησης κινδύνου θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι παρακάτω παράγοντες.

- Το βάθος στο οποίο απαιτείται να φτάσει η ανάλυση
- Η πολυπλοκότητα το κινδύνου
- Η εξοικείωση με το εργαλείο αξιολόγησης κινδύνου
- Η αβεβαιότητα του κινδύνου και οι πληροφορίες που υπάρχουν διαθέσιμες
- Οι πόροι που απαιτούνται (π.χ. χρόνος, εξειδικευμένο προσωπικό, δεδομένα, κόστος)

Συστήνεται τα εργαλεία που θα χρησιμοποιηθούν να επιλεγθούν στο ξεκίνημα της μελέτης.

Τα πιο διαδεδομένα εργαλεία αξιολόγησης κινδύνων παρουσιάζονται στο πίνακα 4 σύμφωνα με την έκθεση της Επιτροπής Τεχνολογίας Κατασκευής του Ινστιτούτου Ερευνών Ποιότητας Προϊόντος (PQRI-MTC). Η λίστα δεν είναι πλήρης, αλλά περιλαμβάνει μερικές από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες προσεγγίσεις. Τα συγκεκριμένα εργαλεία αξιολόγησης κινδύνων αναλύονται στις επόμενες παραγράφους.

ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ, ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΠΙΘΑΝΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ
Εργαλεία		
Διαγράμματα ανάλυσης <ul style="list-style-type: none"> • Διάγραμμα ροής • Φύλλα ελέγχου • Χαρτογράφηση διαδικασίας • Διάγραμμα αιτίας – αποτελέσματος 	Απλές τεχνικές οι οποίες χρησιμοποιούνται για να συγκεντρώσουν και να οργανώσουν δεδομένα, διαδικασίες διαχείρισης κινδύνου και να διευκολύνουν τη λήψη αποφάσεων	Για τη συγκέντρωση παρατηρήσεων, τάσεων ή άλλων εμπειρικών πληροφοριών ώστε να υποστηρίξουν ένα σύνολο απλών αποκλίσεων, παραπόνων, παραλείψεων ή άλλων περιστάσεων
Κατάταξη κινδύνου και φιλτράρισμα	<ul style="list-style-type: none"> • Μέθοδος σύγκρισης και κατάταξης κινδύνων • Συνήθως περιλαμβάνει αξιολόγηση διαφορετικών ποσοτικών και ποιοτικών συντελεστών για κάθε κίνδυνο. Κατόπιν κατατάσσει το κάθε κίνδυνο ανάλογα με τη βαθμολογία κινδύνου. 	Χρήσιμο σε περιπτώσεις όπου οι κίνδυνοι και οι συνέπειές τους παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία και είναι δύσκολο να συγκριθούν μέσω ενός απλού εργαλείου.

Ανάλυση δέντρου σφαλμάτων	<ul style="list-style-type: none"> Μέθοδος που χρησιμοποιείται για την αναγνώριση όλων των πιθανών αιτιών μιας αστοχίας ή ενός προβλήματος. Χρησιμοποιείται για να αξιολογήσει ένα σύστημα ή υποσύστημα κάθε φορά, αλλά μπορεί να συνδυάσει πολλές αιτίες αναγνωρίζοντας την αλυσίδα που τις συνδέει. Βασίζεται στη πλήρη κατανόηση της διαδικασίας ώστε να αναδείξει τις αιτίες της αστοχίας. 	<ul style="list-style-type: none"> Διερευνάει παράπονα σχετικά με το προϊόν Αξιολογεί αποκλίσεις
Ανάλυση HAZOP	<ul style="list-style-type: none"> Το συγκεκριμένο εργαλείο παίρνει ως δεδομένο ότι τα συμβάντα κινδύνου προκαλούνται από αποκλίσεις από το σχεδιασμό και τη δεδομένη λειτουργία Χρησιμοποιεί μια τεχνική που βοηθάει στην αναγνώριση πιθανών αποκλίσεων από τη κανονική χρήση ή το σχεδιασμό 	<ul style="list-style-type: none"> Πρόσβαση στις παραγωγικές διαδικασίες, τους προμηθευτές, τις εγκαταστάσεις και τον εξοπλισμό Συνήθως χρησιμοποιείται στην αξιολόγηση των κινδύνων για την ασφάλεια
Ανάλυση κινδύνου και κρίσιμων σημείων ελέγχου (HACCP)	<ul style="list-style-type: none"> Αναγνωρίζει και εφαρμόζει έλεγχο διαδικασιών με συνέπεια και με αποτελεσματικό τρόπο τη παρεμπόδιση εμφάνισης επικίνδυνων συνθηκών Εξετάζει πώς να αποτρέψει την εμφάνιση και/ή τη διάδοση των κινδύνων προσεγγίζοντας τους από κάτω προς τα πάνω Επικεντρώνεται στους προληπτικούς ελέγχους παρά στην ανίχνευση αστοχιών 	<ul style="list-style-type: none"> Προτιμάται στην εφαρμογή προληπτικών μέτρων παρά διορθωτικών Χρήσιμο εργαλείο στη διαδικασία επικύρωσης Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των κρίσιμων σημείων ελέγχου και της ικανότητας να παρακολουθούνται με συνέπεια σε οποιαδήποτε διαδικασία
Ανάλυση τρόπων αστοχίας και επιπτώσεων (FMEA)	<ul style="list-style-type: none"> Προϋποθέτει πλήρη κατανόηση της διαδικασίας και ότι οι κρίσιμες παράμετροι της διαδικασίας (Critical Process Parameters) έχουν καθοριστεί πριν από την έναρξη της ανάλυσης. Το εργαλείο διασφαλίζει ότι τα CPP θα πληρούνται. Αξιολογεί πιθανές αποτυχίες της διαδικασίας και τις πιθανές επιδράσεις στο προϊόν 	Αξιολογεί εγκαταστάσεις και εξοπλισμό, αναλύει τη διαδικασία παραγωγής με σκοπό να αναγνωρίσει τα σημεία υψηλού κινδύνου και/ή τις κρίσιμες παραμέτρους

	<ul style="list-style-type: none"> • Όταν αναγνωριστούν οι τρόποι αστοχίας, μπορούν να εφαρμοστούν ενέργειες για την εξάλειψη ή τη μείωση ή τον έλεγχο πιθανών αστοχιών • Η αποτελεσματικότητα του εργαλείου εξαρτάται από το βαθμό κατανόησης της υπό αξιολόγηση διαδικασίας • Τα αποτελέσματα της εφαρμογής του εργαλείου είναι μια σχετική «βαθμολογία κινδύνου» για κάθε αποτυχία 	
--	--	--

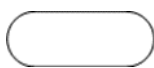
Πίνακας 4-1: Εργαλεία αξιολόγησης κινδύνων (Annex 2, WHO guidelines on quality risk management)

4.1 Βασικές τεχνικές διαχείρισης κινδύνου (Basic Risk Facilitating Methods)

Μερικές από τις απλές τεχνικές που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη διαχείριση κινδύνου, οργανώνοντας τα δεδομένα που υπάρχουν ώστε να διευκολυνθεί η λήψη αποφάσεων, είναι:

4.1.1 Διαγράμματα ροής (Flowcharts)

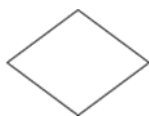
Τα διαγράμματα ροής είναι ένας απλός γραφικός τρόπος παρουσίασης των δραστηριοτήτων που απαιτούνται για να ολοκληρωθεί μια διεργασία. Το διάγραμμα ροής αποτελείται από σχήματα τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρουσίαση διαφορετικών ειδών διεργασιών. Κάθε σχήμα συμβολίζει ένα διαφορετικό βήμα στη διεργασία. Τα βασικά σχήματα είναι:



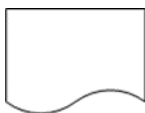
Έναρξη / Λήξη της διεργασίας.



Διεργασία (Βήμα της διεργασίας)



Απόφαση (Δηλώνει το αποτέλεσμα μιας ενέργειας και το επόμενο βήμα που θα ακολουθήσει. Συνήθως το αποτέλεσμα είναι ναι ή όχι)



Έγγραφο (Συμβολίζει το βήμα που έχει ως εξερχόμενο ένα έγγραφο)



Είσοδος / Έξοδος (συμβολίζει πληροφορίες που εισέρχονται στη διεργασία ή εξέρχονται από τη διεργασία)



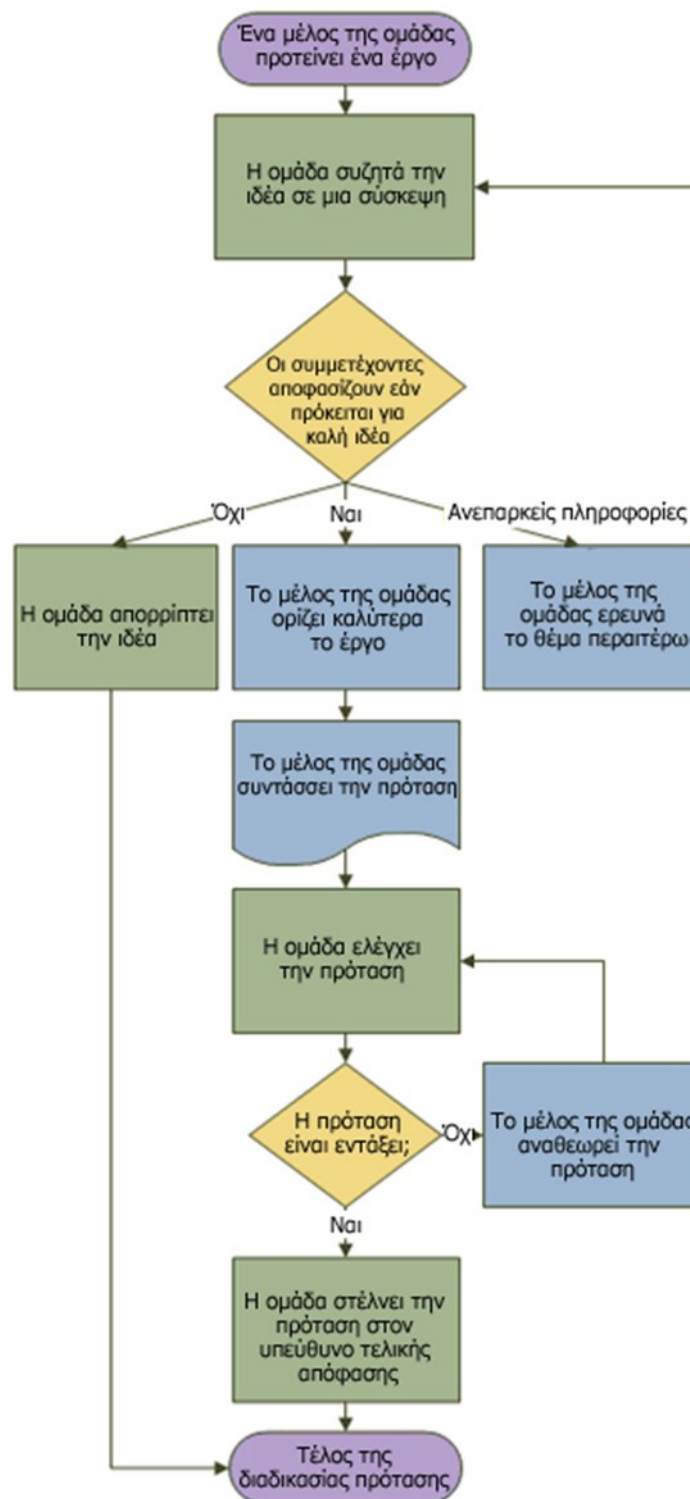
Αναφορά εντός σελίδας (Υποδεικνύει ότι το επόμενο βήμα βρίσκεται σε κάποιο άλλο σημείο του διαγράμματος, κυρίως σε μεγάλα διαγράμματα ροής)



Αναφορά εκτός σελίδας (Υποδεικνύει ότι το επόμενο βήμα βρίσκεται σε ξεχωριστή σελίδα του διαγράμματος, κυρίως σε μεγάλα διαγράμματα ροής)

Τα σύμβολα προέρχονται από ένα διεθνές πρότυπο για τη σχεδίαση διεργασιών, την Unified Modeling Language, UML.

Ένα τυπικό διάγραμμα ροής παρουσιάζεται παρακάτω.



Εικόνα 4-1: Διάγραμμα Ροής (Visio OnLine Πρόγραμμα)

4.1.2 Φύλλα ελέγχου (Check Sheets)

Τα φύλλα ελέγχου βοηθούν στη συλλογή και οργάνωση δεδομένων ώστε να μπορούν εύκολα να χρησιμοποιηθούν.

Σκοπός ενός φύλλου ελέγχου είναι να παρουσιάζει δεδομένα με πολύ αποτελεσματικό τρόπο και αυτό μπορεί να επιτευχθεί με μια απλή λίστα πληροφοριών. Τα δεδομένα αφού συγκεντρωθούν και αναλυθούν σε ένα φύλλο ελέγχου μπορούν στη συνέχεια να εντοπιστούν πολύ εύκολα και σε ελάχιστο χρόνο. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για πάρα πολλούς σκοπούς, όπως καταμέτρηση, παρακολούθηση διαδικασιών, για λόγους συντήρησης, για τη συλλογή των δεδομένων για την ανάπτυξη ιστογράμματος, την επιθεώρηση εξοπλισμού, τα τμήματα ελέγχου, τη διάγνωση και τη συλλογή δεδομένων για δειγματοληψία. (Amitkumar B., 2021)

Ένα παράδειγμα φύλλου ελέγχου παρουσιάζεται παρακάτω.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΦΙΞΗΣ / ΠΑΡΑΛΑΒΗΣ: ____/____/____		
ΩΡΑ ΑΦΙΞΗΣ: _____		ΩΡΑ ΕΚΦΟΡΤΩΣΗΣ : _____
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΜΕΤΑΦΟΡΕΑ: _____		ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΛΤΙΟΥ ΑΠΟΣΤΟΛΗΣ: _____
ΠΡΩΤΗ ΥΛΗ <input type="checkbox"/> ΥΛΙΚΟ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ <input type="checkbox"/> ΚΡΙΣΙΜΑ ΑΝΑΛΩΣΙΜΑ <input type="checkbox"/>		
ΧΩΡΟΣ ΠΑΡΑΛΑΒΗΣ: _____		
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΚΦΟΡΤΩΣΗ		
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Είναι το αμάξωμα του οχήματος μεταφοράς καθαρό και χωρίς ξένα αμφιβόλου προέλευσης αντικείμενα;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ΤΕΛΙΚΗ ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΚΦΟΡΤΩΣΗΣ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Επιτρέπεται να προχωρήσει η εκφόρτωση;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΚΦΟΡΤΩΣΗ		
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Είναι το αμάξωμα του οχήματος μεταφοράς καθαρό και χωρίς ξένα αμφιβόλου προέλευσης αντικείμενα;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ΤΕΛΙΚΗ ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΚΦΟΡΤΩΣΗΣ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Επιτρέπεται να προχωρήσει η εκφόρτωση;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΚΦΟΡΤΩΣΗ		
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Είναι οι περιέκτες και οι παλέτες καθαροί και στεγνοί;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Είναι οι περιέκτες σφραγισμένοι χωρίς σημάδια αλλοίωσης της συσκευασίας;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΙΣΕΡΧΟΜΕΝΟΥ ΥΛΙΚΟΥ		
Αριθμός Παραγγελίας		
Περιγραφή Υλικού		
Κωδικός υλικού		
Παραγωγός/Διακινητής		
Εμπεριέχεται στην λίστα εγκεκριμένων προμηθευτών		
Αριθμός παρτίδας παραγωγού		
Συνολική ποσότητα παραλαβής		
Ημερομηνία παραγωγής		
Ημερομηνία λήξης		
Συνθήκες φύλαξης (από πιστοποιητικό παραγωγού ή MSDS)		
Υπεύθυνος	Υπογραφή	

Πίνακας 4-2: Φύλλο Ελέγχου Εκφόρτωσης και Παραλαβής Υλικών

4.1.3 Χαρτογράφηση διαδικασίας (Process Mapping)

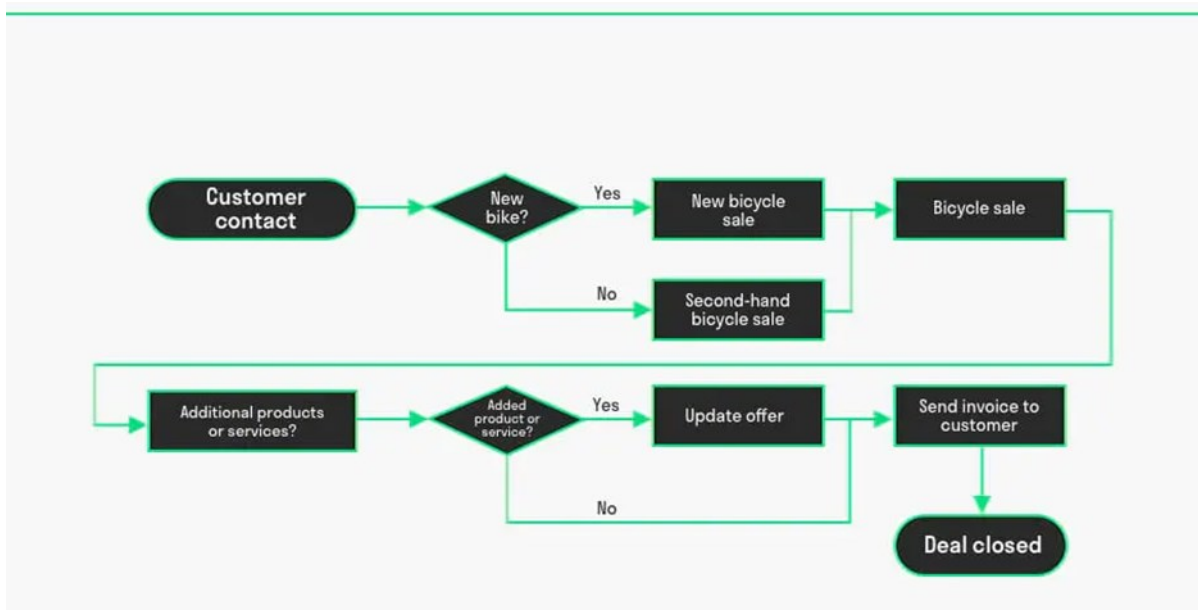
Η χαρτογράφηση διαδικασίας είναι μια σειρά από συνδεδεμένα βήματα ή δράσεις ώστε να επιτευχθεί ένα αποτέλεσμα. Το συγκεκριμένο εργαλείο παρέχει μια ξεκάθαρη εικόνα ποιες ενέργειες συνδέονται με ποια διαδικασία, πού και πώς εκτελείται κάθε ενέργεια και σε ποια περιοχή μπορεί να αναγνωριστεί κίνδυνος.

Ο σκοπός της χαρτογράφησης διαδικασιών είναι οι επιχειρήσεις να γίνουν πιο αποτελεσματικές. Οι χάρτες διαδικασιών παρέχουν πληροφορίες για μια διαδικασία, βοηθούν τις ομάδες να συλλάβουν ιδέες για τη βελτίωση της διαδικασίας, αυξάνουν την επικοινωνία και παρέχουν τεκμηρίωση της διαδικασίας. Μέσα από τους χάρτες δίνονται λεπτομέρειες μιας διαδικασίας χωρίς να γράφονται εκτενή κείμενα και μέσα από αυτούς θα εντοπιστούν πιθανά σημεία συμφόρησης, επανάληψης και καθυστερήσεων. Οι χάρτες διεργασιών συμβάλλουν στην κατανόηση σημαντικών χαρακτηριστικών μιας διαδικασίας και στην παραγωγή χρήσιμων δεδομένων ώστε να επιλυθούν προβλήματα, να εξοικονομηθεί χρόνος και να απλοποιηθεί η ολοκλήρωση έργων. Η χαρτογράφηση επιχειρηματικών διαδικασιών μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη για τη συμμόρφωση με τους κανονισμούς προτύπων, όπως το ISO 9000. (Lucidchart, 2023)

Το κύριο πλεονέκτημα της χαρτογράφησης διαδικασιών είναι ότι απλοποιεί τις διαδικασίες ώστε να γίνουν αυτές πιο αποτελεσματικές. Τα αρμόδια άτομα παρατηρούν αμέσως πώς λειτουργεί η διαδικασία και πώς μπορεί να βελτιωθεί ώστε να γίνει πιο αποτελεσματική. Τα κρίσιμα σημεία τα οποία είναι υπεύθυνα για προβλήματα ποιότητας, μπορούν να καθοριστούν και να εφαρμοστούν βελτιώσεις της διαδικασίας για την αποφυγή λαθών. (Business Process Mapping)

Εφόσον μια διαδικασία αποτελείται από πολλά στοιχεία και κάθε στοιχείο έχει διαφορετικό χαρακτήρα, η χαρτογράφηση χρησιμοποιεί συχνά διαγράμματα ροής.

Το παρακάτω διάγραμμα ροής είναι ένα παράδειγμα χρήσης της χαρτογράφησης διεργασιών για την κατανόηση και τη βελτίωση μιας διαδικασίας πώλησης ποδηλάτου.



Εικόνα 4-2: Χαρτογράφηση διεργασιών πώλησης ποδηλάτου (Business Process Mapping)

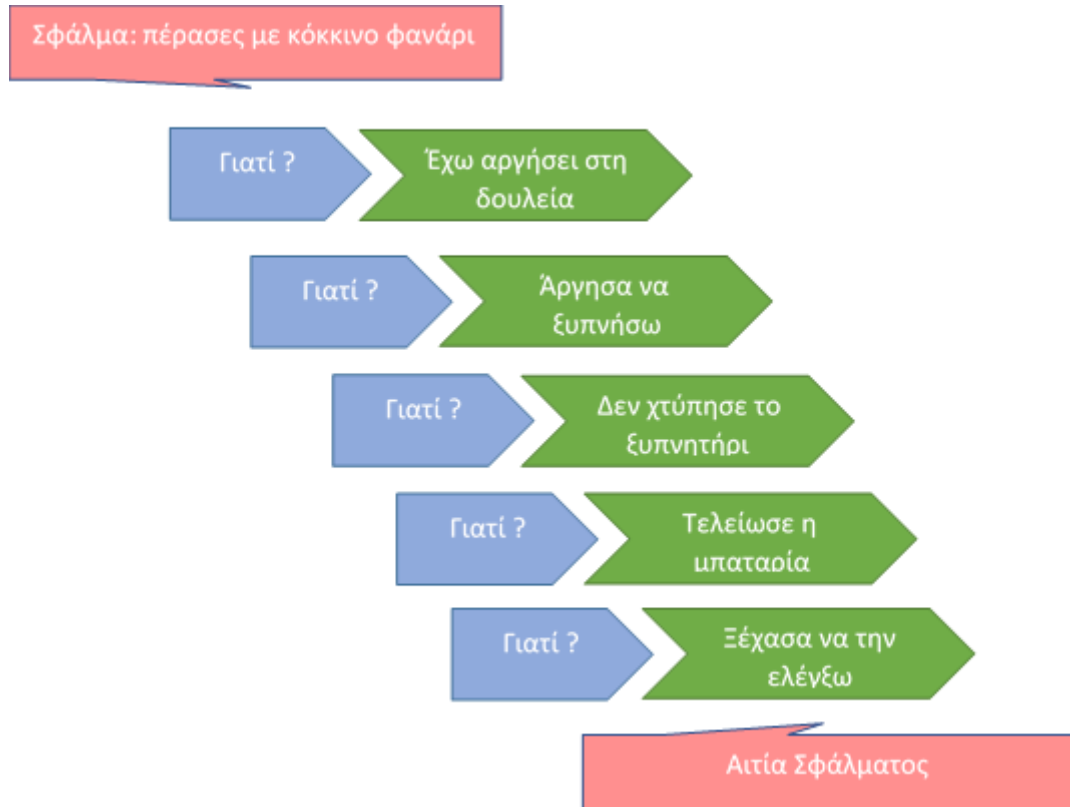
4.1.4 5 Γιατί (5 Why's)

Η τεχνική των «5 Γιατί» είναι μια τεχνική επαναληπτικών ερωτήσεων και απαντήσεων που χρησιμοποιείται για να ανακαλυφθεί η αιτία και τα σχετικά αποτελέσματα ενός προβλήματος. Είναι ένα απλό εργαλείο το οποίο δεν απαιτεί στατιστική ανάλυση και εξειδικευμένες γνώσεις. Ένας από τους βασικούς παράγοντες για την επιτυχή εφαρμογή της τεχνικής είναι η λήψη μιας τεκμηριωμένης απόφασης. Για την υλοποίηση αυτού του εργαλείου ακολουθούνται τα παρακάτω βήματα.

- Καταγραφή του προβλήματος που μελετάται. Η περιγραφή και η ανάλυση του προβλήματος θα βοηθήσει ολόκληρη την ομάδα να εστιάσει στο συγκεκριμένο πρόβλημα.
- Ρωτάει η ομάδα γιατί συμβαίνει αυτό το πρόβλημα και καταγράφεται η απάντηση.
- Αν η απάντηση δεν αναδεικνύει την αιτία του προβλήματος, η ομάδα ρωτάει γιατί συμβαίνει αυτό που περιγράφει το βήμα (b) και καταγράφεται η νέα απάντηση.
- Η ομάδα συνεχίζει να ρωτάει γιατί μέχρι να αναγνωρίσει την αιτία του προβλήματος και να γίνει αποδεκτή από ολόκληρη την ομάδα.

Η ομάδα θα πρέπει να περιλαμβάνει άτομα με εμπειρία, που μπορούν να δώσουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με οποιοδήποτε πρόβλημα εμφανιστεί στον τομέα εξειδίκευσής τους.

Ένα παράδειγμα εφαρμογής της τεχνικής των «5 Γιατί» παρουσιάζεται στο διάγραμμα της εικόνας 4-3.



Εικόνα 4-3: Εφαρμογή της τεχνικής των 5 Whys (Kanbanize management platform)

4.1.5 Διάγραμμα αιτίας – αποτελέσματος (Cause and Effect Diagrams or Ishikawa diagram or fish bone diagram)

Το διάγραμμα αιτίας-αποτελέσματος, γνωστό και ως διάγραμμα Fishbone, επινοήθηκε από τον Ιάπωνα Kaoru Ishikawa, που είναι γνωστός ως ένας από τους γκουρού της ποιότητας. Χρησιμοποιείται για να ανακαλύψει της πιθανές ή πραγματικές αιτίες ενός προβλήματος. Συνήθως η εφαρμογή του στηρίζεται στο 6M μοντέλο: man, machines, measurements, methods, material and mother nature (environment). Μπορούν όμως να προκύψουν κι άλλες κύριες κατηγορίες ανάλογα με τη φύση του προβλήματος.



Εικόνα 4-4: Σκελετός διαγράμματος αιτίας – αποτελέσματος με τις κύριες κατηγορίες των πιθανών αιτιών ενός προβλήματος

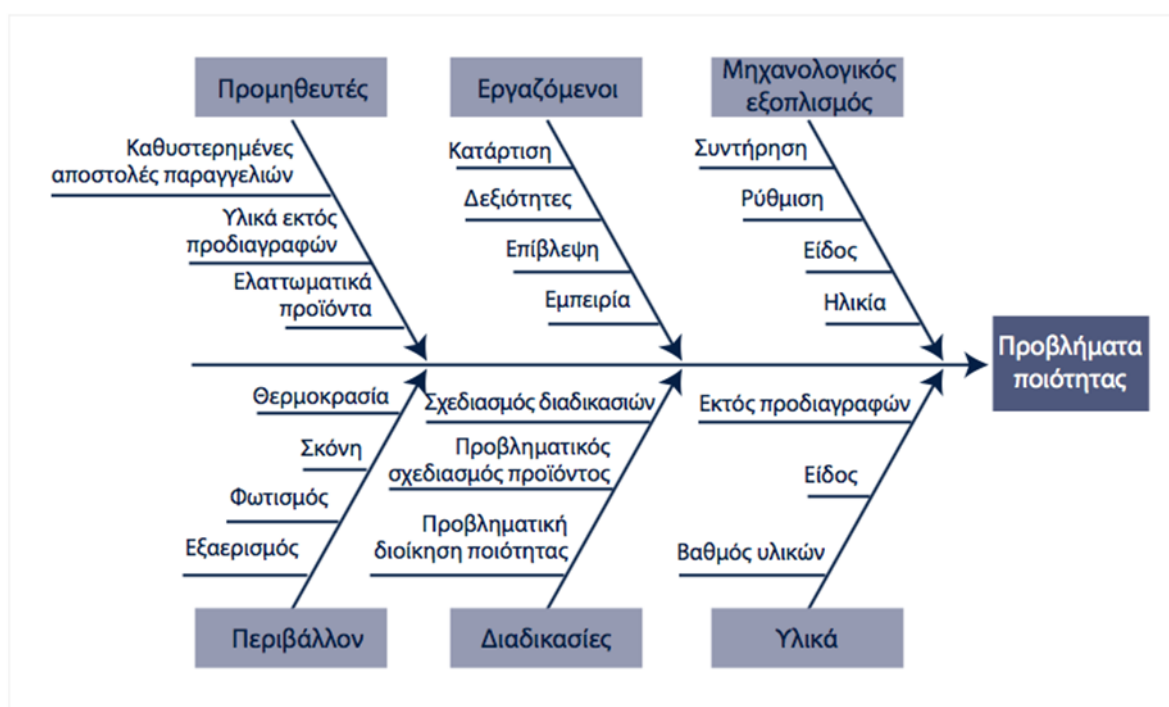
Το διάγραμμα αιτίας-αποτελέσματος είναι μια οπτική τεχνική η οποία ομαδοποιεί γεγονότα τα οποία προκαλούν ένα πρόβλημα κάτω από κύριες κατηγορίες. Οι ομάδες οι οποίες αποτελούν κύριες κατηγορίες του διαγράμματος αιτίας-αποτελέσματος είναι:

- Μηχανές (machines): οποιοσδήποτε εξοπλισμός, υπολογιστές, εργαλεία κ.α. τα οποία απαιτούνται για να ολοκληρωθεί η εργασία.
- Μέθοδοι (methods): ο τρόπος με το οποίο εκτελούνται οι εργασίες, και οι ειδικές απαιτήσεις που απαιτούνται όπως η πολιτική, η διαδικασία, οι κανονιστικές απαιτήσεις και η νομοθεσία.
- Υλικά (materials): πρώτες ύλες, υλικά συσκευασίας κ.α. τα οποία χρησιμοποιούνται για την παραγωγή του τελικού προϊόντος.
- Μετρήσεις (measurements): δεδομένα τα οποία προκύπτουν από τη διαδικασία και χρησιμοποιούνται για να αξιολογήσουν τη ποιότητα του προϊόντος.
- Ανθρώπινος παράγοντας (man, human resources): το οποιοδήποτε άτομο αναμιγνύεται με τη διαδικασία.
- Περιβάλλον (mother nature, environment): οι συνθήκες στις οποίες υλοποιείται η διαδικασία όπως ο χώρος, ο χρόνος, η θερμοκρασία και υγρασία.

Ένας τρόπος ώστε να αναγνωριστούν οι παράγοντες, που μπορούν να προκαλούν το πρόβλημα και θα πρέπει να μελετηθεί η επίδραση τους, κάτω από τη κάθε κύρια κατηγορία είναι η τεχνική του καταιγισμός ιδεών (brainstorming). Ο καταιγισμός ιδεών είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία ιδεών με σκοπό να βρεθούν όσο το δυνατόν περισσότεροι παράγοντες. Στη συνέχεια αναλύεται ο καθένας για να αποφασιστεί αν συνδέεται ή όχι με το πρόβλημα. Βασικός παράγοντας για να είναι επιτυχημένος ο καταιγισμός ιδεών είναι ότι καμία ιδέα δεν πρέπει να λογοκρίνεται. Μια ιδέα, όσο ανόητη, εύκολη ή ασήμαντη κι αν φαίνεται, πρέπει να είναι ανάμεσα σε όλες τις ιδέες γιατί αργότερα θα μελετηθεί.

Η παραπάνω διαδικασία πρέπει να επαναληφθεί για όλες τις κατηγορίες ώστε να δημιουργηθούν υποκατηγορίες και να συνεχιστεί μέχρι το σημείο που σταματούν να προκύπτουν χρήσιμες πληροφορίες.

Ένα παράδειγμα εφαρμογής του Διαγράμματος αιτίας – αποτελέσματος, με τις κύριες κατηγορίες και τις υποκατηγορίες παρουσιάζεται στο διάγραμμα της εικόνας 4-5.



Εικόνα 4-5: Εφαρμογή τεχνικής Διαγράμματος αιτίας – αποτελέσματος (R. DAN REIDNADA R. SANDERS. Διοίκηση ολικής ποιότητας, Μετάφραση: ΑΡΙΣΤΕΙΔΗΣ ΧΡΑΠΑΛΟΣ)

4.2 Ανάλυση δέντρου σφαλμάτων (Fault tree analysis)

Η ανάλυση δέντρου σφαλμάτων είναι μια τεχνική η οποία υποθέτει αστοχίες στην παραγωγική διαδικασία του προϊόντος.

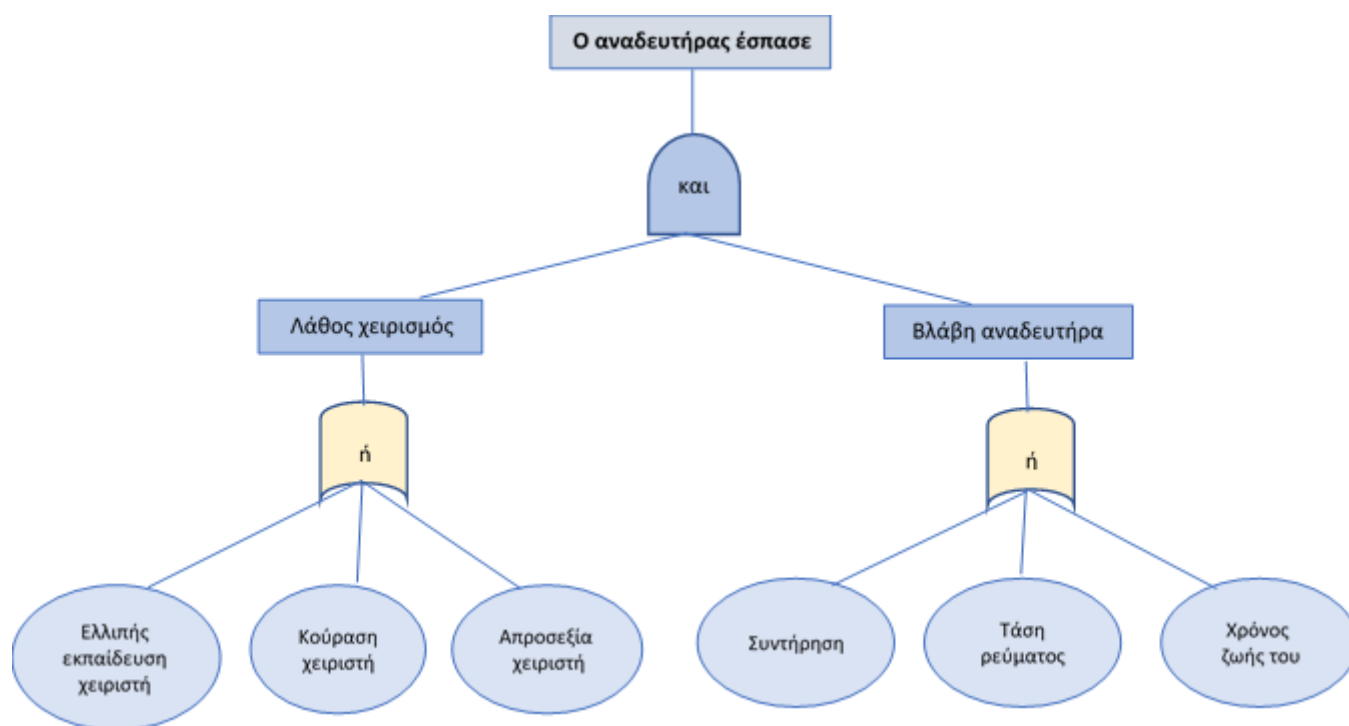
Τα διαγράμματα δέντρου σφάλματος χρησιμοποιούνται συνήθως για την καταγραφή συμβάντων που μπορεί να οδηγήσουν σε αποτυχία. Σκοπός του είναι η απεικόνιση του τρόπου με τον οποίο η αποτυχία μπορεί να αποτραπεί.

Η ανάλυση ξεκινάει από ένα πιθανό ατύχημα για να αναζητήσει σταδιακά το συμβάν που προκάλεσε το ατύχημα, τόσο τις άμεσες όσο και τις έμμεσες αιτίες. Η ανάλυση της σχέσης μεταξύ αυτών των γεγονότων οδηγεί στο σχεδιασμό ενός δέντρου (Wang, 2009). Ένα δέντρο σφαλμάτων δημιουργείται σταδιακά από πάνω προς τα κάτω. Χρησιμοποιεί ένα γραφικό «μοντέλο» διαδρομής με το οποίο ένα σύστημα μπορεί να αποτύχει σε προβλέψιμα και απρόβλεπτα συμβάντα αποτυχίας. Αυτά τα συμβάντα στη διασταύρωση της διαδρομής δηλώνονται ως «και» και «ή». Στο δέντρο σφαλμάτων, τα πιο βασικά δομικά στοιχεία είναι η πόρτα και τα συμβάντα. (Tongyuan Luo, 2018)

Το δέντρο σφαλμάτων μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διαχείριση παραπόνων και αποκλίσεων ώστε να αναδειχθεί η αιτία αυτών και να εξαλειφθεί η αιτία χωρίς να δημιουργηθεί περαιτέρω σφάλμα. Η ανάλυση δέντρου σφαλμάτων είναι ένα αποτελεσματικό εργαλείο για την αξιολόγηση πολλαπλών παραγόντων που επιδρούν σε ένα συμβάν.

Η δομή του δέντρου ξεκινάει καθορίζοντας το κορυφαίο συμβάν (αποτυχία). Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας σχήματα συμβάντων και πύλης, από επάνω προς τα κάτω, περιγράφεται η διαδικασία που μπορεί να οδηγήσει στην αποτυχία. Μόλις ολοκληρωθεί το διάγραμμα, μπορούν να προσδιοριστούν τρόποι για να εξαλειφθούν οι αιτίες της αποτυχίας και να προσδιοριστούν τα διορθωτικά μέτρα για την πρόληψη τέτοιων αποτυχιών.

Ένα παράδειγμα εφαρμογής της Ανάλυση δέντρου σφαλμάτων παρουσιάζεται στο διάγραμμα 8.



Εικόνα 4-6: Εφαρμογή τεχνικής Ανάλυση δέντρου σφαλμάτων

4.3 Ανάλυση τρόπων αστοχίας και επιπτώσεων (Failure Mode & Effects Analysis, FMEA)

Η ανάλυση τρόπων αστοχίας και επιπτώσεων (FMEA) η οποία χρονολογείται πριν από > 30 χρόνια, εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στην αεροδιαστημική βιομηχανία τη δεκαετία του 1960. Σε αντίθεση με άλλες ανταγωνιστικές μεθόδους αποτροπής αστοχιών, το FMEA περιεγράφηκε με κατανοητούς όρους από άτομα που είχαν περιορισμένη τεχνική και/ή εκπαίδευση συστημάτων. (McDermott, R., Mikulak, R. J., & Beauregard, M., 1996)

Μια αναζήτηση στο Google για FMEA έδωσε 150.000 επισκέψεις, μια συνδυασμένη αναζήτηση με τη λέξη "μηχανική" έδωσε 40.000 επισκέψεις ενώ μια συνδυασμένη αναζήτηση με τη λέξη "φάρμακο" απέδωσε μόνο 3000. Είναι εύκολο να ξοδευτούν μεγάλα χρηματικά ποσά, αλλά δεν είναι εύκολο να αξιολογηθεί η ποιότητα των προϊόντων. Το Ινστιτούτο Ασφαλών Φαρμακευτικών Πρακτικών (Institute for Safe Medication Practices, ISMP) άρχισε να ενδιαφέρεται για το FMEA γύρω στο 1990 και να το χρησιμοποιεί στην ανάλυση πιθανών σφαλμάτων στα φάρμακα. (Senders, J. W., 2004)

Ενώ η χρήση του FMEA στη μηχανική είναι ευρέως διαδεδομένη και περίπλοκη, στην ιατρική υπάρχουν σχετικά λίγες αναφορές για την ενεργό χρήση του. Όταν

χρησιμοποιήθηκε σε αυτόν τον τομέα, φαίνεται ότι ήταν επωφελής και υπήρξε μικρή αντίρρηση για τη χρήση του.

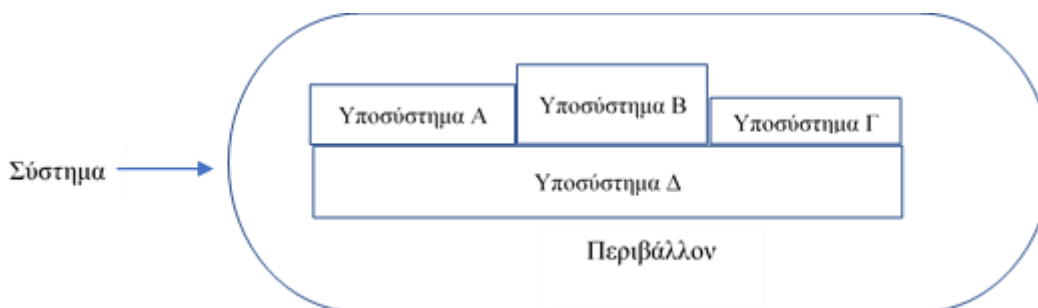
Η ανάλυση τρόπων αστοχίας και επιπτώσεων (FMEA) είναι μια τεχνική για την αξιολόγηση πιθανών προβλημάτων αξιοπιστίας στο ξεκίνημα του κύκλου ζωής του προϊόντος, όπου είναι πιο εύκολο να οριστούν ενέργειες ώστε να ξεπεραστούν αυτές οι αστοχίες, βελτιώνοντας έτσι τη συνέπεια μέσω του σχεδιασμού. Το FMEA μπορεί να εφαρμοστεί για να αναγνωρίσει πιθανές αστοχίες, να ολοκληρώσει την επίδρασή τους στη διαδικασία του προϊόντος και να κατηγοριοποιήσει ενέργειες για τη μείωση των αστοχιών. Ένα ζωτικό βήμα είναι να προβλέψουμε τι μπορεί να πάει στραβά με ένα προϊόν. (Lipol and Haq, 2011)

Η ανάλυση τρόπων αστοχίας και επιπτώσεων (FMEA) και η ανάλυση λειτουργιών αστοχίας, επιδράσεων και κρισιμότητας (Failure mode effects and criticality analysis, FMECA) είναι μεθοδολογίες που έχουν σχεδιαστεί για τον εντοπισμό πιθανών τρόπων αστοχίας για ένα προϊόν ή μια διεργασία πριν από την εμφάνιση των προβλημάτων και την αξιολόγηση του κινδύνου. Η ανάλυση FMECA θα αναλυθεί στο κεφάλαιο 4.4. Στην ιδανική περίπτωση, η μέθοδος FMEA διεξάγεται στα στάδια σχεδιασμού προϊόντος ή ανάπτυξης διεργασιών, αν και μπορεί επίσης να αποφέρει οφέλη σε υπάρχοντα προϊόντα ή διαδικασίες.

Υπάρχουν οι παρακάτω τύποι FMEA (Stamatis, 2003).

➤ Μελέτη αστοχίας συστήματος (System FMEA)

Χρησιμοποιείται στη μελέτη ενός συστήματος κατά το στάδιο του σχεδιασμού, το οποίο αποτελείται από υποσυστήματα τα οποία έχουν αναπτυχθεί από διαφορετικές ομάδες ατόμων.



Εικόνα 4-7: Δομή συστήματος (Daimler Chrysler, 2001)

➤ Μελέτη αστοχίας σχεδιασμού (Design FMEA)

Χρησιμοποιείται στο σχεδιασμό των προϊόντων, πριν προχωρήσουν στη μαζική παραγωγή. Εστιάζει σε αστοχίες που μπορεί να υπάρξουν λόγω μη σωστού σχεδιασμού. Ενημερώνεται συνεχώς με αλλαγές που προκύπτουν κατά τη φάση της ανάπτυξης του προϊόντος και ολοκληρώνεται πριν τη πρώτη παραγωγή του προϊόντος.

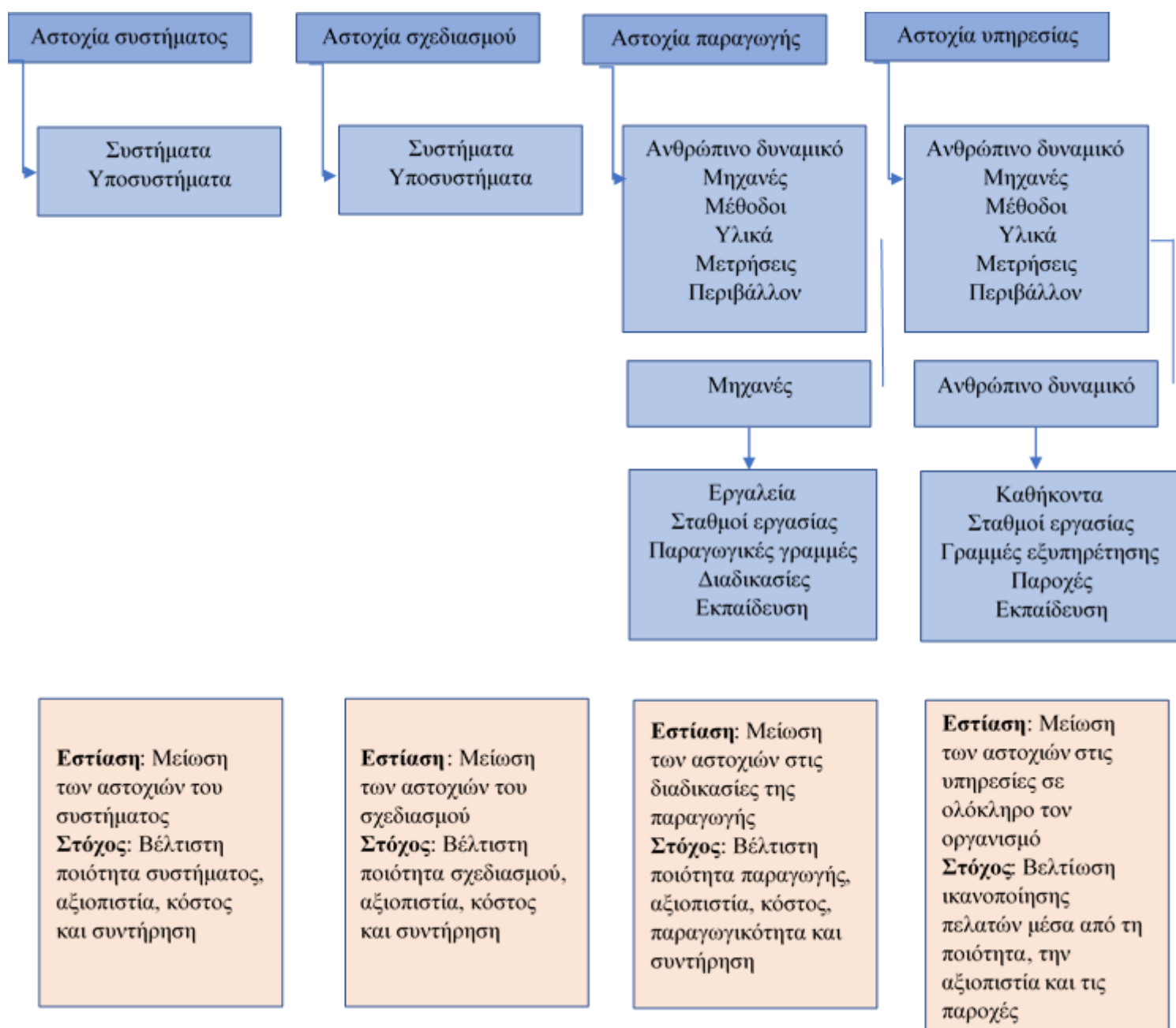
➤ Μελέτη αστοχίας παραγωγής (Process FMEA)

Χρησιμοποιείται στην ανάλυση των διαδικασιών παραγωγής και εστιάζει σε αστοχίες που μπορεί να προκληθούν από ελλείψεις στις διεργασίες.

➤ Μελέτη αστοχίας υπηρεσίας (Service FMEA)

Μελετά τις πιθανές αστοχίες στις υπηρεσίες, πριν το προϊόν εισέλθει στην αγορά, εξαιτίας ελλείψεων στις διαδικασίες ή τα συστήματα.

Στην εικόνα 4-8 παρουσιάζονται οι 4 τύποι FMEA με τους σκοπούς και τους αντικειμενικούς τους στόχους.



Εικόνα 4-8: 4 τύποι FMEA (Book: Stamatis, 2003)

Ο τρόπος πιθανής αστοχίας ορίζεται ως ο τρόπος με τον οποίο η διεργασία θα μπορούσε ενδεχομένως να αποτύχει να καλύψει τις απαιτήσεις της διαδικασίας ή/και την πρόθεση σχεδιασμού. Οι πιθανοί τρόποι αστοχίας πρέπει να περιγράφονται με φυσικούς ή τεχνικούς όρους, όχι ως σύμπτωμα που παρατηρείται από τον πελάτη. (Daimler Chrysler, 2001)

Οι πιθανές επιπτώσεις της αστοχίας ορίζονται ως οι επιπτώσεις του τρόπου αποτυχίας στους πελάτες. (Daimler Chrysler, 2001)

Η πιθανή αιτία αστοχίας ορίζεται ως ο τρόπος με τον οποίο θα μπορούσε να συμβεί η αστοχία, που περιγράφεται με όρους κάτι που μπορεί να διορθωθεί ή να ελεγχθεί. Τυπικές αιτίες αστοχίας μπορεί να είναι: Λανθασμένη μέτρηση, ανταλλακτικό λείπει ή έχει τοποθετηθεί λάθος, φθαρμένο εργαλείο, ακατάλληλη ρύθμιση του μηχανήματος, ακατάλληλος προγραμματισμός. (Daimler Chrysler, 2001)

Υπάρχουν δύο τρόποι ελέγχου των διαδικασιών:

- Πρόληψη: Αποτροπή της εμφάνισης της αιτίας/μηχανισμού της αστοχίας ή του τρόπου αστοχίας ή μείωση του ρυθμού εμφάνισής τους.
- Ανίχνευση: Εντοπισμός της αιτίας/μηχανισμού της αστοχίας και λήψη διορθωτικών ενεργειών.

Η προτιμώμενη προσέγγιση είναι η χρήση της πρόληψης. (Daimler Chrysler, 2001)

Πλεονεκτήματα ανάλυσης FMEA:

Μερικά οφέλη από την εκτέλεση ανάλυσης FMEA είναι:

1. Συνεισφέρει στη βελτίωση των σχεδίων για προϊόντα και διαδικασίες, με σκοπό την βελτίωση της αξιοπιστίας, της ποιότητας και της ασφάλειας.
2. Βελτιώνει την ικανοποίηση των καταναλωτών εφόσον μειώνει το κόστος, μειώνει το χρόνο ανάπτυξης και το κόστος επανασχεδιασμού και μειώνει το κόστος της εγγύησης.
3. Συνεισφέρει στην ανάπτυξη σχεδίων ελέγχου, απαιτήσεων δοκιμών, σχεδίων συντήρησης, ανάπτυξης αξιοπιστίας και σχετικών δραστηριοτήτων.

Τα οφέλη κόστους που προκύπτουν από τη μελέτη FMEA προέρχονται από την ικανότητα αναγνώρισης των τρόπων αστοχίας εκ των προτέρων, όταν είναι λιγότερο δαπανηρή η αντιμετώπισή τους και δεν χρειάζεται να ανακληθούν προϊόντα από την αγορά. Τα οικονομικά οφέλη προκύπτουν επίσης από την πρόοδο του σχεδιασμού καθώς και από το ελαχιστοποιημένο κόστος εγγύησης, τις διευρυμένες πωλήσεις μέσω της καλύτερης ικανοποίησης των πελατών.

Μειονεκτήματα ανάλυσης FMEA:

Η ανάλυση FMEA μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο από κάτω προς τα πάνω, δηλαδή από όλα τα πιθανά σφάλματα που θα οδηγήσουν σε ένα κορυφαίο κίνδυνο, αλλά σε αυτή τη περίπτωση μπορεί να προσδιορίσει μόνο καταστάσεις μεγάλων αποτυχιών σε ένα

σύστημα. Η ανάλυση δέντρου σφαλμάτων (FTA) είναι καταλληλότερη για ανάλυση "από πάνω προς τα κάτω" δηλαδή ξεκινάει από ένα συμβάν και ολοκληρώνεται όταν όλα τα πιθανά σφάλματα αναγνωριστούν. Όταν χρησιμοποιείται ως εργαλείο "από κάτω προς τα πάνω", η ανάλυση FMEA μπορεί να συμπληρώσει την ανάλυση FTA και να εντοπίσει πολλές περισσότερες αιτίες και τρόπους αποτυχίας. Επιπλέον δεν είναι το κατάλληλο εργαλείο για την ανάδειξη σύνθετων αστοχιών σε ένα υποσύστημα ή σε σύστημα ανώτερου επιπέδου. Επιπλέον, ο πολλαπλασιασμός του βαθμού σοβαρότητας, εμφάνισης και ανίχνευσης μπορεί να οδηγήσει σε αντίστροφες κατατάξεις, όπου μια λιγότερο σοβαρή αστοχία λαμβάνει υψηλότερο αριθμό προτεραιότητας κινδύνου (RPN) από μια πιο σοβαρή. Ο λόγος για αυτό είναι ότι οι ταξινομήσεις είναι αριθμοί τακτικής κλίμακας και ο πολλαπλασιασμός δεν είναι έγκυρη πράξη σε αυτές. Η ανάλυση FMEA για να ολοκληρωθεί απαιτεί άριστη γνώση του θέματος που μελετάται. Οπότε βασική προϋπόθεση της επιτυχίας της είναι ο καταγισμός ιδεών πολλών εμπειρών και καταρτισμένων ατόμων. Επομένως, αυτή η μέθοδος είναι δυσκίνητη στην εφαρμογή. (Fiorenzo Franceschini and Marizio Galetto, 2001)

Υπολογισμός αριθμού προτεραιότητας κινδύνου (risk priority number, RPN)

Αριθμός προτεραιότητας κινδύνου, RPN, είναι ένας αριθμός αξιολόγησης του κινδύνου σε μια διαδικασία ή κομμάτι αυτής, ως μέρος της μελέτης αστοχίας (FMEA). Κάθε αποτυχία χαρακτηρίζεται από μια βαθμολογία η οποία προκύπτει από το γινόμενο της κρισιμότητας, της συχνότητας εμφάνισης και της ευκολίας ανίχνευσης. (Annex 2, WHO)

Η τεχνική FMEA χρησιμοποιεί τον αριθμό προτεραιότητας κινδύνου (RPN) για να αξιολογήσει το επίπεδο κινδύνου της αστοχίας. Το RPN προκύπτει πολλαπλασιάζοντας τρεις παράγοντες: τη πιθανότητα/εμφάνιση της αστοχίας (O), η κρισιμότητα της αστοχίας (S) και τη πιθανότητα ανίχνευσης της αστοχίας (D). Η αναπαράσταση αυτού μαθηματικά θα δώσει:

$$RPN = O \times S \times D$$

Η βασική τεχνική FMEA χρησιμοποιεί πέντε κλίμακες και βαθμολογίες από 1–10, για να μετρήσει την πιθανότητα εμφάνισης, τη σοβαρότητα και την πιθανότητα μη ανίχνευσης. Ο αριθμός κατάταξης RPN, μπορεί να λάβει τιμές από 1-1000 και χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του επιπέδου κινδύνου των αστοχιών, για την ταξινόμηση των αστοχιών και για την ιεράρχηση των διορθωτικών ενεργειών.

Στο πίνακα 4-1 παρουσιάζονται τα κριτήρια κατάταξης της πιθανότητας/εμφάνισης της αστοχίας (O).

Κριτήρια κατάταξης της πιθανότητας/εμφάνισης (O)		
Βαθμός	Περιγραφή	Επίπτωση
10	Εξαιρετικά υψηλή: Η αστοχία είναι σχεδόν αναπόφευκτη	Περισσότερο από ένα συμβάν ανά ημέρα ή περισσότερα από 3 συμβάντα ανά 10 περιπτώσεις
9	Πολύ υψηλή: Οι αστοχίες συμβαίνουν τόσο συχνά όσο...	Ένα συμβάν κάθε 3-4 ημέρες ή 3 συμβάντα ανά 10 περιπτώσεις
8	Αρκετά υψηλή: Επαναλαμβανόμενες αστοχίες	Ένα συμβάν ανά εβδομάδα ή 5 συμβάντα ανά 100 περιπτώσεις
7	Υψηλή: Συχνές αστοχίες	Ένα συμβάν ανά μήνα ή 1 συμβάν ανά 100 περιπτώσεις
6	Σχετικά υψηλή: Συχνές αστοχίες	Ένα συμβάν ανά 3 μήνες ή 3 συμβάντα ανά 1.000 περιπτώσεις
5	Μέτρια: Περιστασιακές αστοχίες	Ένα συμβάν ανά 6 μήνες ή 5 συμβάντα ανά 10.000 περιπτώσεις
4	Σχετικά χαμηλή: Σπάνιες αστοχίες	Ένα συμβάν ανά χρόνο ή 6 συμβάντα ανά 100.000 περιπτώσεις
3	Χαμηλή: Μερικές αστοχίες	Ένα συμβάν ανά 1-3 χρόνια ή <6 συμβάντα ανά 100.000 περιπτώσεις
2	Αμελητέα: Μερικές αστοχίες	Ένα συμβάν ανά 3-5 χρόνια
1	Μηδαμινή: Οι αστοχίες είναι απίθανες	Ένα συμβάν σε πάνω από 5 χρόνια

Πίνακας 4-1: Κριτήρια κατάταξης της πιθανότητας/εμφάνισης (O), FMEA (Rana, S., & Belokar, R. M. (2017))

Στο πίνακα 4-2 παρουσιάζονται τα κριτήρια κατάταξης της σοβαρότητας της αστοχίας (S).

Κριτήρια κατάταξης της σοβαρότητα της αστοχίας (S)		
Βαθμός	Περιγραφή	Επίπτωση
10	Επικίνδυνη	Η αστοχία μπορεί να τραυματίσει πελάτη ή εργαζόμενο.
9	Εξαιρετικά υψηλή	Η αστοχία μπορεί να δημιουργήσει μη συμμόρφωση με τη νομοθεσία
8	Πολύ υψηλή	Η αστοχία καθιστά τη μονάδα μη λειτουργική ή ακατάλληλη για χρήση
7	Υψηλή	Η αστοχία προκαλεί μεγάλη δυσαρέσκεια στο πελάτη
6	Μέτρια	Η αστοχία έχει ως αποτέλεσμα τη μερική δυσλειτουργία του προϊόντος
5	Χαμηλή	Η αστοχία δημιουργεί μείωση της απόδοσης του προϊόντος με αποτέλεσμα παράπονα από το πελάτη
4	Πολύ χαμηλή	Η αστοχία μπορεί να ξεπεραστεί με τροποποιήσεις στη διαδικασία ή το προϊόν του πελάτη, αλλά παραμένει μικρή απώλεια της απόδοσης
3	Μικρή	Η αστοχία μπορεί να δημιουργήσει μικρή ενόχληση στο πελάτη αλλά ο πελάτης μπορεί να την ξεπεράσει χωρίς απώλεια της απόδοσης
2	Ασήμαντη	Η αστοχία μπορεί να μην γίνει αντιληπτή από το πελάτη αλλά έχει ελάχιστη επίδραση στο προϊόν ή στη διαδικασία του πελάτη
1	Αμελητέα	Η αστοχία μπορεί να μην γίνει αντιληπτή από το πελάτη και δεν έχει επίδραση στο προϊόν ή στη διαδικασία του πελάτη

Πίνακας 4-2: Κριτήρια κατάταξης της κρισιμότητας της αστοχίας (S), FMEA (Rana, S., & Belokar, R. M. (2017))

Στο πίνακα 4-3 παρουσιάζονται τα κριτήρια κατάταξης της ανίχνευσης της αστοχίας (D).

Κριτήρια κατάταξης ανίχνευσης της αστοχίας (D)			
Βαθμός	Ποσοστό	Περιγραφή	Επίπτωση
10	<60%	Απόλυτη αβεβαιότητα	Το προϊόν δεν έχει ελεγχθεί ή το ελάττωμα που προκαλείται από αστοχία δεν είναι ανιχνεύσιμο
9	60%	Απόμακρη	Το προϊόν έχει δειγματοληπτικά ελεγχθεί και ελευθερωθεί βασισμένο σε σχέδιο δειγματοληψίας αποδεκτού επιπέδου ποιότητας (acceptable quality level, AQL)
8	65%	Σχεδόν απόμακρη	Το προϊόν γίνεται αποδεκτό βασιζόμενο σε μη ελαττώματα σε ένα δείγμα του
7	70%	Πολύ χαμηλή	Το προϊόν ελέγχεται 100% κατά τη παραγωγή του
6	75%	Χαμηλή	Το προϊόν ελέγχεται 100% και γίνεται αποδεκτό ή όχι
5	80%	Μέτρια	Στατιστικός έλεγχος διεργασιών (Statistical process control, SPC) χρησιμοποιείται κατά τη διεργασία και το προϊόν ελέγχεται μετά τη διεργασία
4	85%	Σχετικά υψηλή	Στατιστικός έλεγχος διεργασιών (Statistical process control, SPC) χρησιμοποιείται και υπάρχει άμεση αντίδραση σε εκτός προδιαγραφών συνθήκες
3	90%	Υψηλή	Ένα πρόγραμμα στατιστικού ελέγχου διεργασιών (Statistical process control, SPC) χρησιμοποιείται με ικανότητα διεργασίας (process capabilities, Cpk) μεγαλύτερη από 1,33
2	95%	Πολύ υψηλή	Το προϊόν ελέγχεται 100% αυτόματα
1	99,99%	Σχεδόν βέβαιη	Η αστοχία είναι εμφανής ή το προϊόν ελέγχεται 100% αυτόματα με συχνή βαθμονόμηση και συντήρηση του εξοπλισμού

Πίνακας 4-3: Κριτήρια κατάταξης της ανίχνευσης της αστοχίας (D), FMEA (Rana, S., & Belokar, R. M. (2017))

Στο πίνακα 4-4 παρουσιάζεται η ιεράρχηση των ενεργειών σε συνδυασμό με τη πιθανότητα/εμφάνιση (O), τη σοβαρότητα (S) και τη πιθανότητα ανίχνευσης της αστοχίας (D).

Ιεράρχηση διορθωτικών ενεργειών σε FMEA						
Η ιεράρχηση των διορθωτικών ενεργειών είναι συνδυασμός της πιθανότητα/εμφάνιση της αστοχίας (O), της κρισιμότητα της αστοχίας (S) και της πιθανότητα ανίχνευσης της αστοχίας (D), ώστε να δοθεί προτεραιότητα στις ενέργειες οι οποίες θα μειώσουν την αστοχία.						
Σοβαρότητα αστοχίας	S	Πιθανότητα/εμφάνισης	O	Ανίχνευση αστοχίας	D	Ιεράρχηση διορθωτικών ενεργειών
Επικίνδυνη, Εξαιρετικά υψηλή	9-10	Αρκετά έως εξαιρετικά υψηλή	8-10	Πολύ χαμηλή έως με απόλυτη αβεβαιότητα	7-10	Υψηλή
				Μέτρια έως χαμηλή	5-6	Υψηλή
				Πολύ έως σχετικά υψηλή	2-4	Υψηλή
				Σχεδόν βέβαιη	1	Υψηλή
		Υψηλή	6-7	Πολύ χαμηλή έως με απόλυτη αβεβαιότητα	7-10	Υψηλή
				Μέτρια έως χαμηλή	5-6	Υψηλή
				Πολύ έως σχετικά υψηλή	2-4	Υψηλή
				Σχεδόν βέβαιη	1	Υψηλή
		Σχετικά χαμηλή έως μέτρια	4-5	Πολύ χαμηλή έως με απόλυτη αβεβαιότητα	7-10	Υψηλή
				Μέτρια έως χαμηλή	5-6	Υψηλή
				Πολύ έως σχετικά υψηλή	2-4	Υψηλή
				Σχεδόν βέβαιη	1	Μέτρια
		Αμελητέα έως χαμηλή	2-3	Πολύ χαμηλή έως με απόλυτη αβεβαιότητα	7-10	Υψηλή
				Μέτρια έως χαμηλή	5-6	Μέτρια
				Πολύ έως σχετικά υψηλή	2-4	Χαμηλή
				Σχεδόν βέβαιη	1	Χαμηλή
		Μηδαμινή	1	Απόλυτη αβεβαιότητα έως σχεδόν αβέβαιη	1-10	Χαμηλή

Υψηλή έως πολύ υψηλή	7-8	Αρκετά έως εξαιρετικά υψηλή	8-10	Πολύ χαμηλή έως με απόλυτη αβεβαιότητα	7-10	Υψηλή
				Μέτρια έως χαμηλή	5-6	Υψηλή
				Πολύ έως σχετικά υψηλή	2-4	Υψηλή
				Σχεδόν βέβαιη	1	Υψηλή
		Υψηλή	6-7	Πολύ χαμηλή έως με απόλυτη αβεβαιότητα	7-10	Υψηλή
				Μέτρια έως χαμηλή	5-6	Υψηλή
				Πολύ έως σχετικά υψηλή	2-4	Υψηλή
				Σχεδόν βέβαιη	1	Μέτρια
		Σχετικά χαμηλή έως μέτρια	4-5	Πολύ χαμηλή έως με απόλυτη αβεβαιότητα	7-10	Υψηλή
				Μέτρια έως χαμηλή	5-6	Μέτρια
				Πολύ έως σχετικά υψηλή	2-4	Μέτρια
				Σχεδόν βέβαιη	1	Μέτρια
		Αμελητέα έως χαμηλή	2-3	Πολύ χαμηλή έως με απόλυτη αβεβαιότητα	7-10	Μέτρια
				Μέτρια έως χαμηλή	5-6	Μέτρια
				Πολύ έως σχετικά υψηλή	2-4	Χαμηλή
				Σχεδόν βέβαιη	1	Χαμηλή
		Μηδαμινή	1	Απόλυτη αβεβαιότητα έως σχεδόν αβέβαιη	1-10	Χαμηλή
Πολύ χαμηλή έως μέτρια	4-6	Αρκετά έως εξαιρετικά υψηλή	8-10	Πολύ χαμηλή έως με απόλυτη αβεβαιότητα	7-10	Υψηλή
				Μέτρια έως χαμηλή	5-6	Υψηλή
				Πολύ έως σχετικά υψηλή	2-4	Μέτρια

				Σχεδόν βέβαιη	1	Μέτρια
		Υψηλή	6-7	Πολύ χαμηλή έως με απόλυτη αβεβαιότητα	7-10	Μέτρια
				Μέτρια έως χαμηλή	5-6	Μέτρια
				Πολύ έως σχετικά υψηλή	2-4	Μέτρια
				Σχεδόν βέβαιη	1	Χαμηλή
		Σχετικά χαμηλή έως μέτρια	4-5	Πολύ χαμηλή έως με απόλυτη αβεβαιότητα	7-10	Μέτρια
				Μέτρια έως χαμηλή	5-6	Χαμηλή
				Πολύ έως σχετικά υψηλή	2-4	Χαμηλή
				Σχεδόν βέβαιη	1	Χαμηλή
		Αμελητέα έως χαμηλή	2-3	Πολύ χαμηλή έως με απόλυτη αβεβαιότητα	7-10	Χαμηλή
				Μέτρια έως χαμηλή	5-6	Χαμηλή
				Πολύ έως σχετικά υψηλή	2-4	Χαμηλή
				Σχεδόν βέβαιη	1	Χαμηλή
		Μηδαμινή	1	Απόλυτη αβεβαιότητα έως σχεδόν αβέβαιη	1-10	Χαμηλή
Ασήμαντη έως μικρή	2-3	Αρκετά έως εξαιρετικά υψηλή	8-10	Πολύ χαμηλή έως με απόλυτη αβεβαιότητα	7-10	Μέτρια
				Μέτρια έως χαμηλή	5-6	Μέτρια
				Πολύ έως σχετικά υψηλή	2-4	Χαμηλή
				Σχεδόν βέβαιη	1	Χαμηλή
		Υψηλή	6-7	Πολύ χαμηλή έως με απόλυτη αβεβαιότητα	7-10	Χαμηλή
				Μέτρια έως χαμηλή	5-6	Χαμηλή

				Πολύ έως σχετικά υψηλή	2-4	Χαμηλή
				Σχεδόν βέβαιη	1	Χαμηλή
		Σχετικά χαμηλή έως μέτρια	4-5	Πολύ χαμηλή έως με απόλυτη αβεβαιότητα	7-10	Χαμηλή
				Μέτρια έως χαμηλή	5-6	Χαμηλή
				Πολύ έως σχετικά υψηλή	2-4	Χαμηλή
				Σχεδόν βέβαιη	1	Χαμηλή
		Αμελητέα έως χαμηλή	2-3	Πολύ χαμηλή έως με απόλυτη αβεβαιότητα	7-10	Χαμηλή
				Μέτρια έως χαμηλή	5-6	Χαμηλή
				Πολύ έως σχετικά υψηλή	2-4	Χαμηλή
				Σχεδόν βέβαιη	1	Χαμηλή
		Μηδαμινή	1	Απόλυτη αβεβαιότητα έως σχεδόν αβέβαιη	1-10	Χαμηλή
Αμελητέα	1	Μηδαμινή έως εξαιρετικά υψηλή	1-10	Απόλυτη αβεβαιότητα έως σχεδόν αβέβαιη	1-10	Χαμηλή

Πίνακας 4-4: Ιεράρχηση ενεργειών FMEA (Book: Failure Mode and Effects Analysis - FMEA Handbook. First edition 2019)

Σαφείς οδηγίες για το ποιες τιμές του RPN είναι αποδεκτές δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία, οπότε η εκάστοτε ομάδα διαχείρισης και αξιολόγησης κινδύνων, υποκειμενικά και εμπειρικά, θέτει τα δικά της κριτήρια.

Ενδεικτικά, ο Lipol et al. (2011) θεωρεί αποδεκτό RPN μικρότερο από 200. Αντίθετα ο Serafini et al. (2016) θεωρεί το RPN αποδεκτό εάν είναι μικρότερο από 100, αν είναι μεταξύ 100 και 150 απαιτούνται διορθωτικές ενέργειες και αν είναι πάνω από 150 απαιτούνται άμεσες, δραστικές ενέργειες.

4.4 Ανάλυση τρόπων αστοχιών, επιπτώσεων και κρισιμότητας (Failure Mode & Effects Analysis, FMECA)

Η εφαρμογή του FMECA είναι συχνά το αποτέλεσμα δύο υπό-αναλύσεων, η πρώτη είναι η ανάλυση τρόπων αστοχιών και επιπτώσεων (FMEA) και η δεύτερη, η ανάλυση κρισιμότητας (CA). Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο το FMEA επεκτείνεται συχνά στο FMECA, για να υποδείξει ότι πραγματοποιείται και ανάλυση κρισιμότητας. (Onofrio, R., Piccagli, F., & Segato, F., 2015).

Στη τεχνική FMECA κάθε αστοχία ταξινομείται ανάλογα με την κρισιμότητά της. Η βασική μεθοδολογία είναι η ίδια και στις δύο περιπτώσεις, αλλά υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαδικασιών. Το FMECA είναι ουσιαστικά μια επέκταση του FMEA. Για να εκτελέσουν FMECA, οι αναλυτές πρέπει να εκτελέσουν FMEA ακολουθούμενο από κριτική ανάλυση (CA). Το FMEA προσδιορίζει τους τρόπους αστοχίας ενός προϊόντος ή μιας διαδικασίας και τις επιπτώσεις τους, ενώ η CA κατατάσσει αυτούς τους τρόπους αστοχίας κατά σειρά σπουδαιότητας, ανάλογα με το ποσοστό αποτυχίας και τη σοβαρότητα της αποτυχίας. (Lipol, L. S., & Haq, J., 2011).

Η κρισιμότητα για κάθε πιθανή λειτουργία αστοχίας είναι το γινόμενο των τριών παραγόντων: Κρισιμότητα τρόπου λειτουργίας = Αναξιοπιστία στοιχείου x Λόγος αναξιοπιστίας τρόπου λειτουργίας x πιθανότητα απώλειας. Η Κρισιμότητα αντικειμένου είναι το ΣΥΝΟΛΟ κρισιμότητας λειτουργίας.

Το FMEA χρησιμοποιείται ευρέως στη βιομηχανία ως διαδικασία «τι θα γινόταν αν». Χρησιμοποιείται από τη NASA ως μέρος του προγράμματος διασφάλισης πτήσης για διαστημόπλοια. Το FMECA αποδίδει ένα επίπεδο κρισιμότητας στους τρόπους αστοχίας.

Χρησιμοποιείται από τον στρατό των ΗΠΑ για την αξιολόγηση του κρίσιμου εξοπλισμού και των συστημάτων της αποστολής. (Lipol, L. S., & Haq, J., 2011).

5. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΤΕΙΡΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (STERILE PRODUCTS)

Οι βιομηχανίες φαρμάκων αντιμετωπίζουν πολλές προκλήσεις λόγω της αυξανόμενης δυσκολίας στο σύστημα παραγωγής. Η εγκατάσταση αυτοματοποιημένου συστήματος παραγωγής μπορεί να βελτιώσει την αποδοτικότητα της παραγωγής αλλά μπορεί επίσης να δημιουργήσει νέους κινδύνους ή προβλήματα για τη διαδικασία παραγωγής της βιομηχανίας. (Monostori, L., 2014). Αυτός ο τύπος κινδύνων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πρώτα και να ελαχιστοποιείται ο αντίκτυπός τους στην παραγωγή-στόχο. Τέτοιοι κίνδυνοι λαμβάνονται υπόψη κατά τα στάδια σχεδιασμού του συστήματος παραγωγής. Ωστόσο, αυτοί οι κίνδυνοι που προκύπτουν κατά τις βραχυπρόθεσμες φάσεις παραγωγής μπορούν να αναληφθούν εντός των σχετικών φάσεων προγραμματισμού παραγωγής. (Shakya, R., 2019).

Τα στείρα φάρμακα παρασκευάζονται ακολουθώντας την άσηπτη παραγωγή και πλήρωση. Μια διαδικασία κατά την οποία το φαρμακευτικό προϊόν, ο περιέκτης και το πόμα υποβάλλονται πρώτα σε μεθόδους αποστείρωσης χωριστά, ανάλογα με την περίπτωση, και στη συνέχεια ενώνονται κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες. Όταν δεν υπάρχει διαδικασία αποστείρωσης του προϊόντος στο τελικό του περιέκτη, είναι κρίσιμο οι περιέκτες να γεμίζονται και να σφραγίζονται σε εξαιρετικά ελεγχόμενο περιβάλλον (αποστειρωμένο γέμισμα). Αυτό αντιπροσωπεύει μια από τις πιο δύσκολες προκλήσεις στη φαρμακευτική παραγωγή.

Η άσηπτη επεξεργασία απαιτεί προσεκτικό σχεδιασμό, άρτια εκπαιδευμένο προσωπικό με την κατάλληλη νοοτροπία και εξειδικευμένες εγκαταστάσεις/εξοπλισμό/διαδικασίες για να εκτελεστεί σωστά. Η διασφάλιση της στειρότητας δεν είναι μια ασήμαντη εργασία και η αποτυχία μπορεί να έχει καταστροφικές —ακόμα και απειλητικές για τη ζωή— συνέπειες για έναν ασθενή. Ο στόχος μιας άσηπτης διαδικασίας παραγωγής είναι να εξαλειφθούν πλήρως οι επιμολύνσεις, είτε πρόκειται για μικροοργανισμούς είτε για σωματίδια που θα μπορούσαν να βλάψουν έναν ασθενή όταν του χορηγηθεί το σκεύασμα.

Η άσηπτη φαρμακευτική παρασκευή χρησιμοποιείται κυρίως για τα περισσότερα εμβόλια, ενέσιμα φάρμακα, φάρμακα για τον καρκίνο, σταγόνες για τα αυτιά, ρινικό σπρέι και οφθαλμικές σταγόνες.

5.1 Πλαίσιο λειτουργίας

Η παραγωγή στείρων φαρμακευτικών σκευασμάτων καλύπτει ένα ευρύ φάσμα αποστειρωμένων τύπων προϊόντων, διεργασίες και τεχνολογίες. Είναι μια σύνθετη δραστηριότητα που απαιτεί συγκεκριμένους ελέγχους και μέτρα για τη διασφάλιση της ποιότητας των παραγόμενων προϊόντων.

Οι διαδικασίες που πρέπει να χρησιμοποιούνται για την παρασκευή όλων των στείρων προϊόντων πρέπει να καλύπτονται από τις αρχές Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας (QRM), ώστε να διασφαλίζεται ότι το τελικό προϊόν δεν έχει επιμολυνθεί με μικρόβια, σωματίδια και πυρετογόνα (βακτήρια που προκαλούν ταχείς και επικίνδυνους πυρετούς). Όλες οι φαρμακευτικές εταιρείες που παράγουν στείρα προϊόντα πρέπει να συμμορφώνονται με τους κανονισμούς του Annex 1: Manufacture of Sterile Products. Το Annex 1, είναι ένα έγγραφο καλής πρακτικής παραγωγής, που δημοσιεύεται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή και είναι αφιερωμένο στην παραγωγή στείρων προϊόντων.

Οι βασικές αρχές του Annex 1 είναι οι παρακάτω:

1. Η παραγωγή αποστειρωμένων προϊόντων υπόκειται σε ειδικές απαιτήσεις προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι επιμόλυνσης. Για να επιτευχθεί αυτός ο στόχος θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα παρακάτω:
 - i. Ο σχεδιασμός εγκαταστάσεων, εξοπλισμού και διεργασιών θα πρέπει να βελτιστοποιηθεί, να πιστοποιηθεί και να επικυρωθεί σύμφωνα με τις αρχές της Ορθής Παραγωγικής Πρακτικής (GMP). Η χρήση κατάλληλων τεχνολογιών (π.χ. Συστήματα φραγμών περιορισμένης πρόσβασης (RABS), ρομποτικά συστήματα, συστήματα ταχείας μικροβιακής ανάλυσης και παρακολούθησης), θεωρείται ότι αυξάνει την προστασία του προϊόντος από πιθανές εξωγενείς πηγές σωματιδιακής και μικροβιακής επιμόλυνσης (όπως το προσωπικό, τα υλικά και το περιβάλλον).
 - ii. Το προσωπικό θα πρέπει να έχει επαρκή προσόντα και εμπειρία, εκπαίδευση και συμπεριφορά, με εστίαση στις αρχές που εφαρμόζονται για τη προστασία του στείρου προϊόντος κατά τη διάρκεια της παραγωγής, συσκευασίας και διανομής του.

- iii. Οι διαδικασίες και τα συστήματα παρακολούθησης για την παραγωγή στείρων προϊόντων, θα πρέπει να σχεδιάζονται, να ανατίθενται και να παρακολουθούνται από προσωπικό το οποίο έχει καλή μικροβιολογική γνώση.
2. Η διαχείριση των διαδικασιών, του εξοπλισμού, των εγκαταστάσεων και των κατασκευαστικών δραστηριοτήτων θα πρέπει να έχει ως στόχο την παροχή προληπτικών μέσων εντοπισμού, επιστημονικής αξιολόγησης και έλεγχου των πιθανών κινδύνων για την ποιότητα. Όπου χρησιμοποιούνται εναλλακτικές προσεγγίσεις του Annex 1, αυτές θα πρέπει να υποστηρίζονται από κατάλληλες αναλύσεις και αξιολόγηση κινδύνου και να ανταποκρίνονται στο στόχο αυτού.
3. Επιπλέον για να διασφαλιστεί η ποιότητα του προϊόντος είναι ιδιαίτερα σημαντική η εφαρμογή μιας Στρατηγικής Ελέγχου Ρύπανσης (Contamination Control Strategy, CCS) σε όλη την εγκατάσταση προκειμένου να καθοριστούν όλα τα κρίσιμα σημεία ελέγχου και να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα όλων των μέτρων ελέγχου και παρακολούθησης που χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση των κινδύνων που σχετίζονται με τη μόλυνση. Το CCS θα πρέπει να είναι ένα δυναμικό σύστημα που θα ελέγχει τη μόλυνση και λαμβάνει μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μόλυνσης από μικρόβια και σωματίδια.
4. Οι διαδικασίες του ελέγχου επιμόλυνσης, οι οποίες σκοπεύουν στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου μόλυνσης από μικρόβια και σωματίδια, είναι μια σειρά από διαδοχικά συνδεδεμένα γεγονότα και μέτρα. Αυτά ελέγχονται και παρακολουθούνται μεμονωμένα, αλλά θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η συλλογική συνεισφορά και αποτελεσματικότητά τους.
5. Τα στοιχεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη σε ένα τεκμηριωμένο CCS θα πρέπει να περιλαμβάνουν (αλλά δεν περιορίζονται σε αυτά):
 - i. Σχεδιασμός μονάδας και διαδικασιών.
 - ii. Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός.
 - iii. Προσωπικό.
 - iv. Βοηθητικός εξοπλισμός.
 - v. Έλεγχοι πρώτων υλών.
 - vi. Πρωτοταγή υλικά συσκευασίας.
 - vii. Έγκριση προμηθευτών.
 - viii. Οι υπηρεσίες που ανατίθενται σε εξωτερικούς συνεργάτες.

- ix. Διαδικασία εκτίμηση κινδύνου.
 - x. Επικύρωση διαδικασίας.
 - xi. Προληπτική συντήρηση εξοπλισμού.
 - xii. Καθαρισμός και απολύμανση.
 - xiii. Συστήματα παρακολούθησης για την ανίχνευση περιβαλλοντικής επιμόλυνσης.
 - xiv. Πρόληψη – Τάσεις, διερεύνηση, διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες (CAPA).
 - xv. Συνεχής βελτίωση με βάση τις πληροφορίες που προέρχονται από τα παραπάνω.
6. Το CCS θα πρέπει να εξετάζει όλες τις πτυχές του ελέγχου της επιμόλυνσης με συνεχή και περιοδική επανεξέταση ώστε να ενημερώνεται το σύστημα ποιότητας.
7. Ο παραγωγός θα πρέπει να λάβει όλα τα απαραίτητα μέτρα και προφυλάξεις για να διασφαλίσει τη στεριρότητα του προϊόντος που παράγεται στις εγκαταστάσεις του.

Η αναθεώρηση του Annex 1: καλή πρακτική παραγωγής στείρων φαρμακευτικών προϊόντων, οριστικοποιήθηκε τον Αύγουστο του 2022 από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή και δημοσιεύτηκε στο EudraLex - Τόμος 4 - Κατευθυντήριες γραμμές Ορθής Παραγωγικής Πρακτικής (GMP). Αυτή η αναθεώρηση επηρεάζει σημαντικά τους παραγωγούς που επιθυμούν να διαθέσουν στην Ευρωπαϊκή Ένωση τα προϊόντα τους, που παρασκευάζονται με άσηπτο τρόπο. Οι παραγωγοί οφείλουν να συμμορφωθούν με το αναθεωρημένο έγγραφο έως τον Αύγουστο του 2023, αφήνοντας τους ελάχιστο χρόνο για να σχεδιάσουν και να εφαρμόσουν αλλαγές προτού οι ρυθμιστικές αρχές των κρατών διάθεσης των προϊόντων, αρχίσουν να επιβάλλουν τις ενημερωμένες απαιτήσεις.

5.2 Πιστοποίηση , GMP ΕΟΦ

Ο Ελληνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ) είναι υπεύθυνος για τη χορήγηση του πιστοποιητικού συμμόρφωσης με τους κανόνες Ορθής Παραγωγικής Πρακτικής για τις φαρμακοβιομηχανίες που παράγουν τα προϊόντα τους στην Ελλάδα. Η χορήγηση του πιστοποιητικού πραγματοποιείται μετά από επιθεώρηση του οργανισμού στους χώρους του εργοστασίου και τον έλεγχο της συμμόρφωσης του με τις αρχές GMP. Κατά την

επιθεώρηση είναι δυνατόν να προκύψουν ελλείψεις, οι οποίες πρέπει να αποκατασταθούν σε ένα προβλεπόμενο χρονικό διάστημα ώστε να εκδοθεί το πιστοποιητικό.

Η μη έκδοση πιστοποιητικού GMP, θα έχει ως συνέπεια τη διακοπή της αδείας δυνατότητας παραγωγής του συγκεκριμένου τμήματος ή ολοκλήρου του εργοστασίου κατόπιν εκτίμησης και αξιολόγησης από την επιτροπή επιθεωρήσεως και θα κοινοποιείται στις άλλες Αρμόδιες Αρχές του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA). (ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ 32600/19-05-2008 ΕΟΦ)

Επίσης όλα τα φάρμακα, ανεξάρτητα σε ποια χώρα παράγονται, για να πάρουν άδεια κυκλοφορίας στην Ελλάδα, ελέγχονται και πιστοποιούνται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, ο οποίος διενεργεί συστηματικά εργαστηριακούς ελέγχους και επιθεωρήσεις.

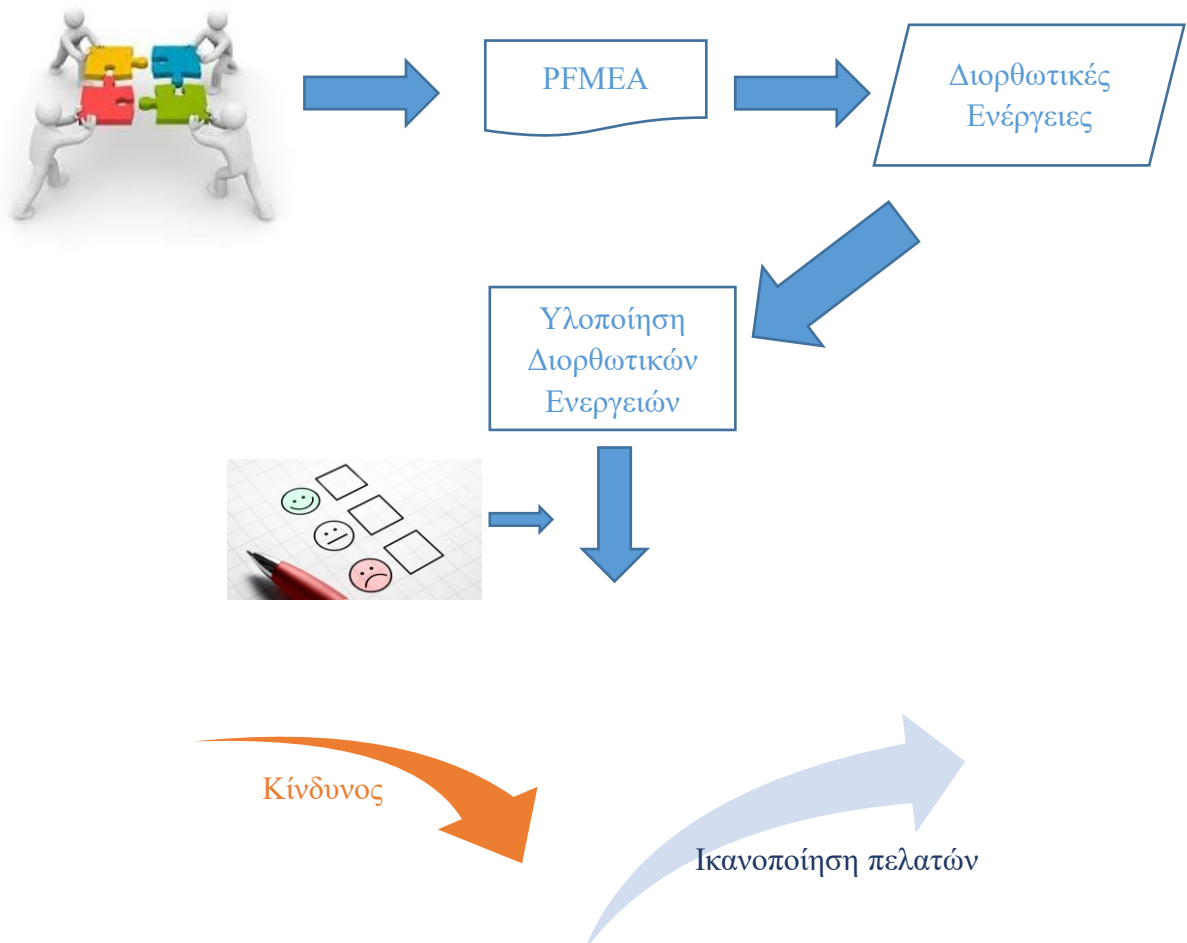
5.3 Μεθοδολογία εφαρμογής μελέτης περίπτωσης

Τα παραπάνω κεφάλαια, είχαν ως σκοπό τη θεωρητική ανάλυση της διαδικασίας διαχείρισης και αξιολόγησης κινδύνων. Για να γίνει πιο κατανοητή η ανάλυση θα ακολουθήσει μελέτη περίπτωσης σε μια ελληνική φαρμακοβιομηχανία, η οποία έχει μεγάλη εμπειρία στη παραγωγή στείρων φαρμάκων, με έντονη εξαγωγική παρουσία. Η επιστημονική εξέλιξη και οι συνεχώς αυξανόμενες απαιτήσεις από το πελάτη και τη νομοθεσία, οδήγησαν την επιχείρηση στη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης για την αναγνώριση, εκτίμηση και έλεγχο των πιθανών κινδύνων σε όλα τα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας στείρου φαρμακευτικού προϊόντος.

Στη μελέτη περίπτωσης που παρουσιάζεται, χρησιμοποιήθηκαν εργαλεία που αναλύθηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια, ώστε να επιτευχθεί ο στόχος της επιχείρησης. Αρχικά συγκροτήθηκε η ομάδα διαχείρισης κινδύνων, η οποία αποτελείται από το συντονιστή που είναι ο Υπεύθυνος Διαχείρισης Ποιότητας και τους Διευθυντές των εμπλεκόμενων τμημάτων. Συγκεκριμένα τους Διευθυντές των τμημάτων Παραγωγής, Ποιοτικού Ελέγχου, Αποθηκών και Συντηρήσεων εξοπλισμού. Τα συγκεκριμένα άτομα διαθέτουν μεγάλη εξειδίκευση και εμπειρία στο αντικείμενο της μελέτης.

Αρχικά καταγράφηκε η παραγωγική διαδικασία και αναγνωρίστηκαν οι πιθανοί κίνδυνοι χρησιμοποιώντας το διάγραμμα αιτίας αποτελέσματος. Γνωρίζοντας πλέον που

εντοπίζονται οι πιθανοί κίνδυνοι, θα προχωρήσει η ομάδα στη μελέτη αστοχίας κατά την παραγωγή, PFMEA. Για τον εντοπισμό των σημαντικών πηγών αστοχιών με βάση το δείκτη RPN, θα κατασκευαστεί διάγραμμα Pareto με τα στάδια παραγωγής στα οποία εμφανίζονται πιθανές αστοχίες, ώστε να αναγνωριστούν οι σημαντικότερες αιτίες και να δοθούν προτεραιότητα στις διορθωτικές ενέργειες αυτών. Η ομάδα, γνωρίζοντας τις αιτίες των κινδύνων θα καθορίσει τα κρίσιμα σημεία και τους αντίστοιχους ελέγχους που θα εκτελούνται κατά την παραγωγική διαδικασία κάθε παρτίδας προϊόντος. Η αξιολόγηση της απόδοσης των διορθωτικών μέτρων που θα ληφθούν θα παρακολουθηθεί μέσω του αριθμού των παραπόνων που λαμβάνει η επιχείρηση. Σχηματικά η μεθοδολογία που θα ακολουθηθεί φαίνεται στην εικόνα 5-1.

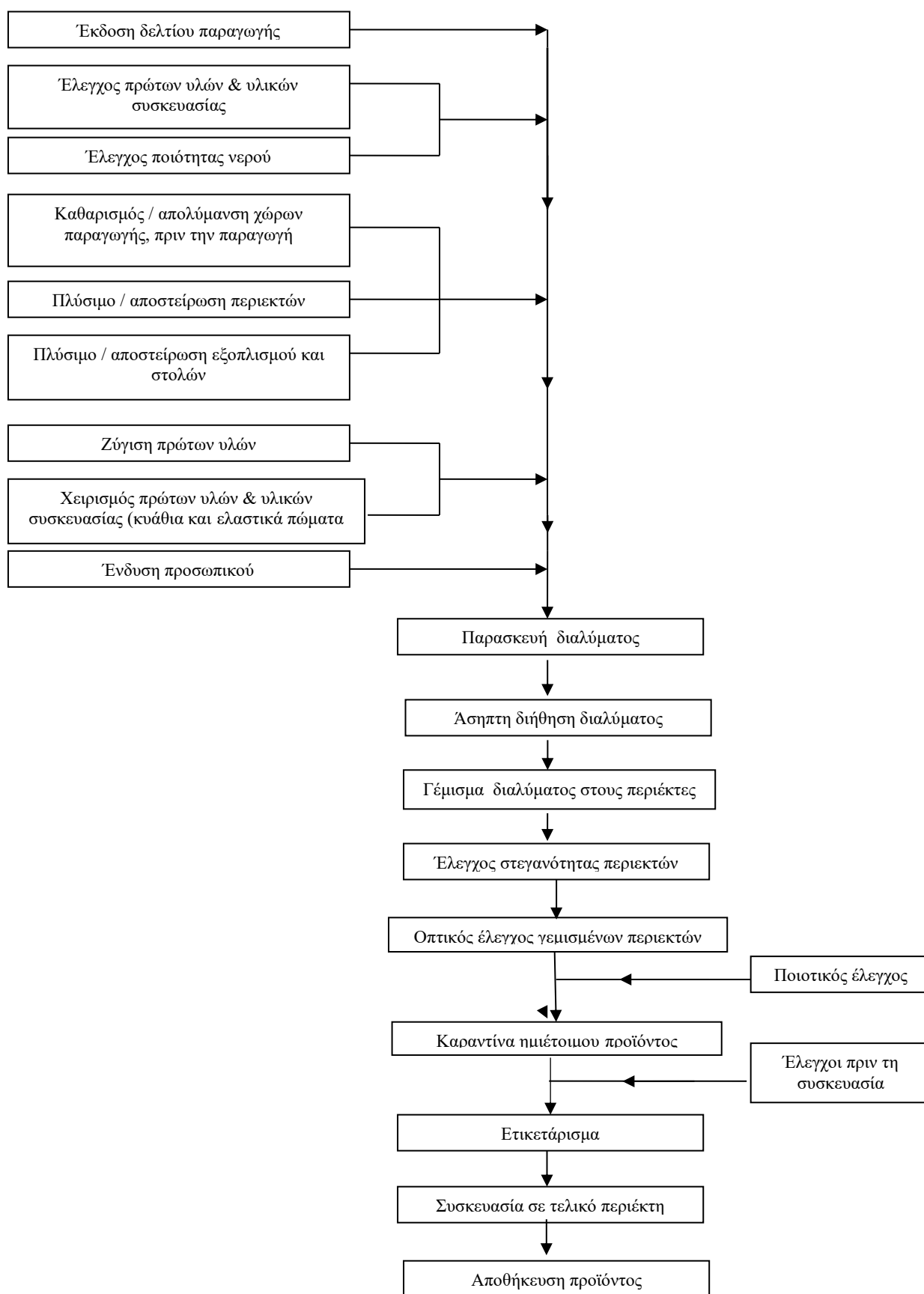


Εικόνα 5-1: Διάγραμμα μεθοδολογίας μελέτης περίπτωσης

5.4 Παραγωγική διαδικασία, μελέτη περίπτωσης

Η παραγωγική διαδικασία ορίζεται ως «η διαδικασία, οι μέθοδοι, η διευθέτηση που περιλαμβάνει όλες τις λειτουργίες που απαιτούνται για τη συγκέντρωση των εισροών, την επεξεργασία ή την επανεπεξεργασία των εισροών και την παραγωγή τελικού προϊόντος». Το σύστημα παραγωγής χρησιμοποιεί υποδομές, κεφάλαια, υλικά και εργασία για την παραγωγή τελικού προϊόντος. Το σύστημα παραγωγής έχει τρία βασικά στοιχεία, την είσοδο, τη διαδικασία μετατροπής και την έξοδο. (Gips, J., 1980).

Το προς μελέτη ενέσιμο στείρο υδατικό διάλυμα σε γυάλινο περιέκτη, παράγεται σύμφωνα με το παρακάτω διάγραμμα ροής.



Εικόνα 5-2: Διάγραμμα ροής παραγωγικής διαδικασίας ενέσιμου στείρου φαρμάκου

Ακολουθεί σύντομη περιγραφή των σταδίων παραγωγής.

5.3.1 Έκδοση Δελτίου Παραγωγής

Για κάθε παρτίδα παραγωγής προϊόντος ο υπεύθυνος προγραμματισμού εκτυπώνει δελτίο παραγωγής στο οποίο εκτός των άλλων αναγράφονται ο αριθμός παρτίδας της συγκεκριμένης παραγωγής του συγκεκριμένου προϊόντος, η σύνθεση αυτού, η ημερομηνία παραγωγής και λήξης, περιγραφή των παραγωγικών σταδίων με τα κρίσιμα σημεία ελέγχου, κλπ. Για την πλήρη διασφάλιση της ορθότητας των αναγραφόμενων στοιχείων και την αποφυγή λαθών, το δελτίο παραγωγής έχει ελεγχθεί και εγκριθεί από το τμήμα διασφάλισης προϊόντος (Quality Assurance Department).

5.3.2 Έλεγχος πρώτων υλών & υλικών συσκευασίας

Όλες οι πρώτες ύλες και τα υλικά συσκευασίας, που εισέρχονται στο εργοστάσιο ακολουθούν συγκεκριμένη διαδικασία παραλαβής και ελέγχου έτσι ώστε να διασφαλιστεί ότι μόνον ελεγμένα και αποδεσμευμένα από τον ποιοτικό έλεγχο υλικά χρησιμοποιούνται στις παραγωγικές διαδικασίες. Προς αποφυγή του κινδύνου χρησιμοποίησης μη ελεγμένων υλικών με ό,τι αυτό συνεπάγεται για την ποιότητα του τελικού προϊόντος, τα παραλαμβανόμενα υλικά επισημαίνονται κατάλληλα και τοποθετούνται σε καθορισμένες επισημασμένες θέσεις στην αποθήκη πρώτων υλών. Η αποθήκη διαχωρίζεται χωροταξικά σε χώρους ελεγμένων και μη ελεγμένων (καραντίνα) υλικών.

Η αποδέσμευση των εισερχομένων υλικών πραγματοποιείται από τον ποιοτικό έλεγχο με την δειγματοληψία, το ποιοτικό έλεγχο του δείγματος και την ολοκλήρωση των προβλεπόμενων ελέγχων.

Κατά την παραμονή των χρησιμοποιούμενων υλικών στις αποθήκες του εργοστασίου προς αποφυγή της υποβάθμισης της ποιότητας αυτών κατά την παραμονή τους, εκτελείτε έλεγχος και καταγραφή των συνθηκών αποθήκευσης (θερμοκρασία, υγρασία). Για τη διασφάλιση της ορθής χρήσης των χρησιμοποιούμενων υλικών εφαρμόζεται η αρχή FIFO (First in, First out). Η αρχή FIFO είναι μια εύκολα κατανοητή μέθοδος διαχείρισης αποθεμάτων που προϋποθέτει ότι τα αγαθά που αγοράζονται ή παράγονται πρώτα, διαθέτονται και πρώτα.

5.3.3 Έλεγχος ποιότητας νερού

Σε καθημερινή βάση διενεργείται πλήρης φυσικοχημικός και μικροβιολογικός έλεγχος του ενέσιμου ύδατος (WFI, water for injection) που χρησιμοποιείται στην παραγωγή. Οι έλεγχοι που λαμβάνουν χώρα καθώς και τα όρια αποδοχής αλλά και η διαδικασία δειγματοληψίας περιγράφονται σε σχετική διαδικασία και συμμορφώνονται με την ευρωπαϊκή νομοθεσία (European Pharmacopoeia, Ph. Eur.).

5.3.4 Καθαρισμός / απολύμανση χώρων παραγωγής

Πριν την έναρξη της παραγωγής οι χώροι προετοιμασίας καθαρίζονται ενώ το παρασκευαστήριο του διαλύματος και οι κυρίως άσηπτοι χώροι καθαρίζονται και απολυμαίνονται προς αποφυγή μικροβιακής επιμόλυνσης του παραγομένου διαλύματος. Κατά την διάρκεια της παραγωγής ελέγχονται οι χώροι για μικροβιακό φορτίο με τρυβλία και με δειγματοληψία αέρα.

Επιπλέον παρακολουθείται η διαφορική πίεση των χώρων ώστε να επιβεβαιώνεται η ορθή λειτουργία του συστήματος κλιματισμού και φίλτρανσης του αέρα.

5.3.5 Πλύσιμο / αποστείρωση περιεκτών

Οι γυάλινοι περιέκτες (φιαλίδια) πλένονται και στη συνέχεια αποστειρώνονται σε κλίβανο ξηρής αποστείρωσης. Προς αποφυγή προβλημάτων λόγω ατελούς αποστείρωσης των περιεκτών ελέγχεται το καταγραφικό του κλιβάνου και ο κλίβανος ξηρής αποστείρωσης διακριβώνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

5.3.6 Ζύγιση πρώτων υλών

Προς αποφυγή επιμολύνσεων κατά τη ζύγιση των πρώτων υλών αυτή γίνεται σε ζυγιστήριο καθαρότητας Γ (grade C) και με την ολοκλήρωση της ζύγισης των πρώτων υλών κάθε παραγωγής ακολουθεί καθαρισμός του χώρου και των σκευών ζύγισης.

Οι ζυγισμένες πρώτες ύλες προς αποφυγή επιμολύνσεως κατά τη μεταφορά τους από το ζυγιστήριο στο παρασκευαστήριο σφραγίζονται σε καθαρούς πλαστικούς περιέκτες μιας χρήσεως, τοποθετούνται σε δεύτερους καθαρούς πλαστικούς περιέκτες μιας χρήσεως και μεταφέρονται με ειδικό ανοξείδωτο καρότσι.

5.3.7 Χειρισμός πρώτων υλών & πρωτοταγών υλικών συσκευασίας (κυάθια και ελαστικά πώματα)

Προς αποφυγή μικροβιακής επιμολύνσεως των ήδη αποστειρωμένων πρωτοταγών υλικών συσκευασίας (κυάθια και ελαστικά πώματα), αυτά εισέρχονται από την αποθήκη στους χώρους παραγωγής με συγκεκριμένη ροή. Για να εισέλθουν στο χώρο γεμίσματος καθαρότητας A/B (grade A/B), περνάνε μέσα από ειδική δίοδο με λάμπες αποστείρωσης (transfer box), αφού απομακρυνθούν οι εξωτερικοί πλαστικοί περιέκτες.

5.3.8 Ένδυση προσωπικού παραγωγής

Προς αποφυγή μικροβιακής επιμολύνσεως του παραγομένου διαλύματος οι εργαζόμενοι πριν την είσοδο στους χώρους του παρασκευαστήριου και στους κυρίως άσηπτους χώρους φορούν τον προβλεπόμενο για κάθε βαθμίδα χώρου ρουχισμό. Το προσωπικό που εισέρχεται στους χώρους αυτούς είναι προκαθορισμένο, κατάλληλα εκπαιδευμένο και υπό συνεχή επιμόρφωση αναφορικά με τις απαιτήσεις των άσηπτων χώρων και τον ορθό τρόπο εργασίας στους χώρους αυτούς. Τηρεί υψηλά επίπεδα προσωπικής υγιεινής και ακολουθεί συγκεκριμένο πρόγραμμα ιατρικών εξετάσεων.

5.3.9 Παρασκευή διαλύματος

Λόγω της φύσης του ενέσιμου προϊόντος και προς αποφυγή επιμολύνσεων των σκευών μετά την αποστείρωσή τους και πριν τη χρησιμοποίησή τους, όλα τα σκεύη που θα έρθουν σε επαφή με το διάλυμα ξεπλένονται με ζεστό ενέσιμο νερό. Σε ανοξείδωτο διπλότοιχο καζάνι ανάμειξης, συλλέγεται η απαραίτητη ποσότητα ζεστού νερού (60-80 °C), το νερό έρχεται σε θερμοκρασία 20-25 °C με ανακυκλοφορία νερού στο διπλότοιχο καζάνι ανάμειξης, προσθέτονται η δραστική και τα έκδοχα στο καζάνι με ανάδευση, ρυθμίζεται το pH του διαλύματος με διάλυμα NaOH ή HCl και συμπληρώνεται ο όγκος του διαλύματος με νερό στο επιθυμητό επίπεδο. Πριν την τελική άσηπτη διήθηση του διαλύματος, εκτελούνται ποιοτικοί έλεγχοι. Με αυτό το τρόπο αποφεύγεται το γέμισμα των περιεκτών με διάλυμα εκτός προδιαγραφών.

5.3.10 Άσηπτη διήθηση διαλύματος

Πριν την άσηπτη διήθηση του διαλύματος και μετά το πέρας της διήθησης, προς αποφυγή μικροβιακής επιμόλυνσης εκτελείται έλεγχος ακεραιότητας του φίλτρου που χρησιμοποιείται κατά τη διήθηση. Η διήθηση του διαλύματος μέσω φίλτρου 0,2μm επιτυγχάνει αποστείρωση του διαλύματος. Το αποστειρωμένο πλέον διάλυμα περνάει στο χώρο του γεμίσματος καθαρότητας A/B (grade A/B).

5.3.11 Γέμισμα διαλύματος στους περιέκτες

Κατά τη διάρκεια του γεμίσματος, ακολουθούνται όλες οι άσηπτες διαδικασίες. Προς έλεγχο της τυχόν μικροβιακής επιμόλυνσεως κατά τη διαδικασία γεμίσματος, στο τέλος αυτής της διαδικασίας ελέγχεται το μικροβιακό φορτίο των στολών των χειριστών, καθώς επίσης και των επιφανειών της γεμιστικής μηχανής.

Επιπλέον, προς αποφυγή πληρώσεως των περιεκτών με όγκο μικρότερο του ονομαστικού, γίνεται έλεγχος της γεμισμένης ποσότητας ανά 30 λεπτά.

5.3.12 Έλεγχος στεγανότητας περιεκτών

Στα γεμισμένα και σφραγισμένα φιαλίδια εκτελείται έλεγχος στεγανότητας σε ειδικό θάλαμο κενού. Με αυτό το τρόπο ελέγχεται το ερμητικό κλείσιμο των φιαλιδίων.

5.3.13 Οπτικός έλεγχος γεμισμένων περιεκτών

Μετά την ολοκλήρωση του ελέγχου στεγανότητας και πριν τη τελική συσκευασία εκτελείται ο οπτικός έλεγχος των περιεκτών κατά τον οποίον κάθε ένα φιαλίδιο ελέγχεται για ύπαρξη ξένων σωματιδίων στο διάλυμα, σπασίματα και για το σωστό κλείσιμο του κυαθίου στο φιαλίδιο.

5.3.14 Καραντίνα ημιέτοιμου προϊόντος

Τα γεμισμένα φιαλίδια παραμένουν στην καραντίνα μέχρι την ολοκλήρωση των προβλεπόμενων ελέγχων (φυσικοχημικός και μικροβιολογικός). Κατά τη διάρκεια παραμονής στην καραντίνα, προς αποφυγή υποβαθμίσεως της ποιότητας του προϊόντος, ελέγχονται και καταγράφονται οι συνθήκες αποθήκευσης.

5.3.15 Ετικετάρισμα

Επικολλάται ετικέτα επάνω στο γεμισμένο φιαλίδιο με τα απαραίτητα στοιχεία. Προς αποφυγή αναγραφής λανθασμένων στοιχείων στην ετικέτα επισήμανσης, μόλις ρυθμιστεί η ετικετέζα και στοιχειοθετηθούν ο αριθμός παρτίδας και οι ημερομηνίες παραγωγής και λήξεως, ετικετάρονται μερικά φιαλίδια τα οποία ελέγχονται από εξουσιοδοτημένο προσωπικό. Προκειμένου να αποφευχθεί η απορρύθμιση της ετικετέζας με αλλοιώσεις των αναγραφόμενων στοιχείων, γίνεται τακτικός έλεγχος της ποιότητας και της ορθότητας των στοιχείων εκτύπωσης.

5.3.16 Συσκευασία σε τελικό περιέκτη

Τα γεμισμένα φιαλίδια, μετά την επικόλληση των ετικετών τοποθετούνται στα χάρτινα κουτιά μαζί με το φύλλο οδηγιών. Προς αποφυγή χρήσης λανθασμένων υλικών συσκευασίας, το εξουσιοδοτημένο προσωπικό ελέγχει το κάθε κουτί πριν αυτό κλεισθεί σε τακτικά χρονικά διαστήματα.

5.3.17 Αποθήκευση τελικού προϊόντος

Κατά τη διάρκεια παραμονής στην αποθήκη, προς αποφυγή υποβαθμίσεως της ποιότητας του τελικού προϊόντος, ελέγχονται και καταγράφονται οι συνθήκες αποθήκευσης.

5.3.18 Αποδέσμευση προϊόντος

Αφού πραγματοποιηθούν όλοι οι προβλεπόμενοι έλεγχοι, χημικοί και μικροβιολογικοί, και αποδειχθεί ότι το προϊόν πληροί τις προδιαγραφές, το εξουσιοδοτημένο προσωπικό (Qualified Person, QP) ελέγχει τα δελτία παραγωγής και ελέγχου αν συμμορφώνονται με τον εγκεκριμένο φάκελο του προϊόντος και προχωράει στην αποδέσμευσή του. Εκδίδει πιστοποιητικό καταλληλότητας καθώς και πιστοποιητικό ανάλυσης του προϊόντος, τα οποία πιστοποιούν την ποιότητά του.

6. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΟΥ ΣΤΕΙΡΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

6.1 Εισαγωγικά στοιχεία

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η αναγνώριση, εκτίμηση και έλεγχος των πιθανών κινδύνων σε όλα τα στάδια της παραγωγής στείρου ενέσιμου προϊόντος που περιεγράφηκε στο κεφάλαιο 5 (έως τη καραντίνα του ημιτέτοιμου προϊόντος).

Η υλοποίηση της ανάλυσης ξεκινά από την περιγραφή του παραγομένου προϊόντος για να καταλήξει σε μέτρα ελέγχου των κρίσιμων σημείων για τον περιορισμό της επίδρασης των πιθανών κινδύνων.

Η επιλογή των κρίσιμων σημείων και του βαθμού κρισιμότητας θα γίνει αφού αξιολογηθούν όλα τα στάδια παραγωγής ένα προς ένα. Ένα σημείο ελέγχου χαρακτηρίζεται κρίσιμο (Critical Control Point) όταν σε περίπτωση παρέκκλισης από τα όριά του το προϊόν γίνεται επικίνδυνο στη χρήση του. Τα υπόλοιπα σημεία ελέγχου τα οποία επηρεάζουν μία ή περισσότερες ποιοτικές παραμέτρους του προϊόντος, καθιστώντας το μη ανταποκρινόμενο στις προδιαγραφές της άδειας κυκλοφορίας του, χωρίς όμως να το καθιστούν επικίνδυνο στη χρήση του χαρακτηρίζονται απλώς ως σημεία ελέγχου (Control Point).

Η ομάδα διαχείρισης και αξιολόγησης κινδύνων που συστάθηκε από τη διεύθυνση του εργοστασίου, είχε ως στόχο αρχικά να αναγνωρίσει τους πιθανούς κινδύνους και στη συνέχεια να τους αξιολογήσει μέσω της Μελέτης Αστοχίας κατά την παραγωγή (PFMEA).

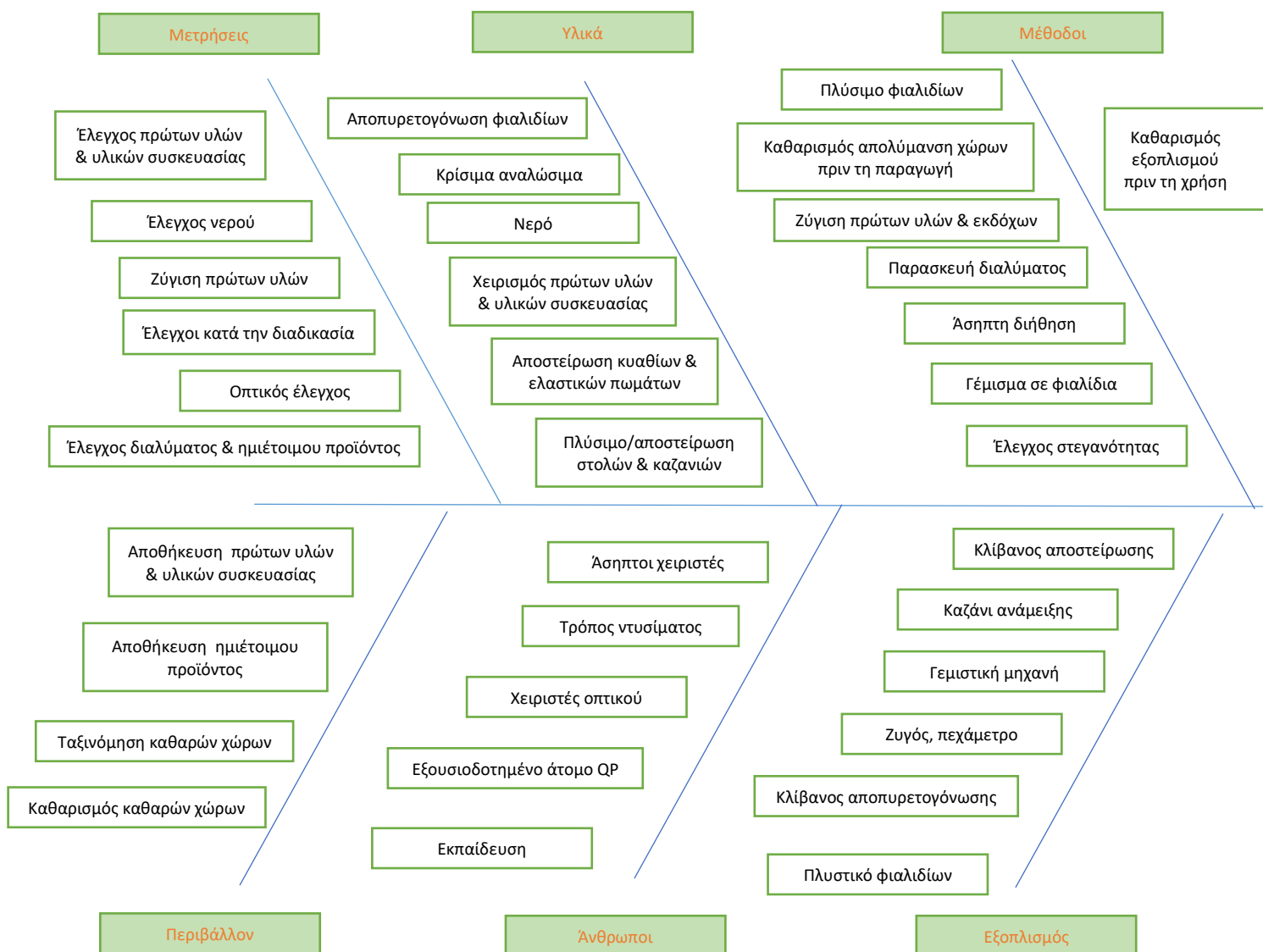
6.2 Αναγνώριση πιθανών κινδύνων

Θεωρούμε ότι υπάρχουν πολλοί κίνδυνοι στο σύστημα παραγωγής και υπάρχουν επίσης πολλές προκλήσεις για τη δημιουργία στρατηγικών και ελέγχων που θα έχουν σχεδιαστεί για τη διαχείριση των κινδύνων, ενώ αναζητάμε την επίτευξη του στόχου παραγωγής. (Wu, D., 2013)

Η συνοπτική ανάλυση της παραγωγικής διαδικασίας ανά στάδιο έδειξε πως η μικροβιακή επιμόλυνση του προϊόντος και η τελική στείριότητα αυτού εξαρτώνται από πλήθος παραμέτρων που έχουν να κάνουν με το μικροβιακό φορτίο των πρώτων υλών, το

μικροβιακό φορτίο του χρησιμοποιούμενου ενέσιμου νερού, τον ορθό χειρισμό των πρώτων υλών και των υλικών συσκευασιών, την αποτελεσματική αποστείρωση του εξοπλισμού παραγωγής, των στολών του προσωπικού και των άδειων φιαλιδίων, την ορθή λειτουργία των εγκαταστάσεων άσηπτης παραγωγής και την τήρηση των προβλεπόμενων σχετικών διαδικασιών από το ειδικευμένο προσωπικό κατά την εργασία στους άσηπτους χώρους παραγωγής.

Η ομάδα διαχείρισης και αξιολόγησης κινδύνων, προκειμένου να αναγνωρίσει όλους τους πιθανούς κινδύνους χρησιμοποίησε το εργαλείο διαγράμματος αιτίας-αποτελέσματος και προέκυψε το παρακάτω διάγραμμα.



Εικόνα 6-1: Διάγραμμα αιτίας – αποτελέσματος, παραγωγής του στείρου φαρμάκου κακής ποιότητας

6.3 Μελέτη αστοχίας παραγωγής (PFMEA)

Για την μελέτη αστοχίας κατά την παραγωγή, θα εξεταστούν ένα προς ένα τα στάδια παραγωγής του φαρμάκου, από την έκδοση του δελτίου παραγωγής έως τη καραντίνα του ημιτέτοιμου προϊόντος, που απεικονίζονται στο διάγραμμα ροής (εικόνα 5.2), προκειμένου να αναγνωρισθούν οι πιθανοί κίνδυνοι και στη συνέχεια να επιλεγούν τα κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP).

Έχοντας υπόψη πως το προϊόν είναι ένα στείρο ενέσιμο διάλυμα που προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση και όπως ήδη προαναφέρθηκε, ένα σημείο ελέγχου χαρακτηρίζεται κρίσιμο (Critical Control Point) όταν σε περίπτωση παρέκκλισης από τα όριά του το προϊόν γίνεται επικίνδυνο στη χρήση του, τα κρίσιμα σημεία ελέγχου για το ενέσιμο προϊόν είναι εκείνα τα οποία σχετίζονται:

- α) με το μικροβιακό φορτίο και τη στειρότητα του τελικού προϊόντος,
- β) με την απουσία / ύπαρξη ξένων σωματιδίων στο φιαλίδιο του τελικού προϊόντος

Ακολουθεί η μελέτη αστοχίας κατά την παραγωγή, σε όλα τα στάδια που περιεγράφηκαν στη παράγραφο 5.3, ώστε να ανιχνευτούν οι πιθανές αστοχίες, να υπολογιστεί ο αρχικός δείκτης RPN, να οριστούν διορθωτικές ενέργειες και να υπολογιστεί στη συνέχεια ο νέος δείκτης RPN μετά την εφαρμογή των διορθωτικών ενεργειών.

Αναλυτικά στον πίνακα 6.1 καταγράφεται η πηγή του πιθανού σφάλματος και το στάδιο παραγωγής στο οποίο εντοπίζεται, όπως παρουσιάστηκαν στο διάγραμμα αιτίας-αποτελέσματος (εικόνα 6.1). Στη συνέχεια δομείται ο πίνακας με όλες τις πληροφορίες που προκύπτουν από το έργο της ομάδας διαχείρισης και αξιολόγησης κινδύνων. Η ομάδα πλέον αποκτά δράση και συμπληρώνει το πίνακα με τις πιθανές αστοχίες που μπορεί να υπάρξουν και τις επιπτώσεις αυτών. Στη συνέχεια απαντώντας στην ερώτηση «Γιατί συμβαίνει η κάθε αστοχία;» εντοπίζεται η αιτία. Ακολουθεί η καταγραφή των υφιστάμενων τρόπων ελέγχου των αστοχιών που ακολουθούνται κατά την παραγωγική διαδικασία. Το επόμενο βήμα είναι η ποσοτικοποίηση των τριών παραγόντων, της πιθανότητας/εμφάνισης της αστοχίας (O), της κρισιμότητας της αστοχίας (S) και της πιθανότητας ανίχνευσης της αστοχίας (D). Η ποσοτικοποίηση των παραγόντων γίνεται σύμφωνα με τα κριτήρια κατάταξης που παρουσιάζονται στη παράγραφο 4.3 και συμπληρώνονται στις αντίστοιχες

στήλες του πίνακα 6.1. Υπολογίζεται ο αριθμός προτεραιότητας κινδύνου (RPN) πολλαπλασιάζοντας τους τρεις παράγοντες. Διακρίνονται οι αστοχίες με μη αποδεκτό αριθμό προτεραιότητας κινδύνου (>200) και σε αυτές προτείνονται διορθωτικές ενέργειες ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος που προέρχεται από αυτές καθώς και οι υπεύθυνοι τμημάτων της επιχείρησης που είναι υπεύθυνοι για την υλοποίηση τους. Ο αποδεκτός αριθμός προτεραιότητας κινδύνου, RPN, έχει οριστεί από την ομάδα διαχείρισης και αξιολόγησης κινδύνων.

Στη δεύτερη φάση της μελέτης και αφού έχουν εφαρμοστεί οι διορθωτικές ενέργειες, επαναλαμβάνεται η ποσοτικοποίηση των τριών παραγόντων και ξανά υπολογίζεται ο αριθμός προτεραιότητας κινδύνου. Τα νέα στοιχεία καταγράφονται στις τελευταίες 4 στήλες του πίνακα. Οπότε συγκρίνεται η παρούσα με την προηγούμενη κατάσταση της παραγωγικής διαδικασίας. Με αυτό το τρόπο αξιολογείται η αποτελεσματικότητα των διορθωτικών ενεργειών και εφαρμόζεται η συνεχής βελτίωση που πρεσβεύει η φιλοσοφία του PFMEA.

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΤΟΧΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ (PFMEA)

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
1	Μετρήσεις	Έλεγχος πρώτων υλών & υλικών συσκευασίας	Μη αξιόπιστα αποτελέσματα	Εισαγωγή μη συμμορφούμενων υλικών	9	Μη έλεγχος των υλικών ή Μη αξιόπιστα αποτελέσματα	5	Κάθε παρτίδα υλικού ελέγχεται σύμφωνα με τις προδιαγραφές και το σχήμα δειγματοληψίας που περιγράφεται στη σχετική διαδικασία ελέγχου ποιότητας.	9	405	Ειδικά για τις πρώτες ύλες, η δειγματοληψία γίνεται από όλους τους περιέκτες και ελέγχονται για να ταυτοποιηθούν. Αναθεώρηση διαδικασίας.	Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας	9	3	6	162
2		Έλεγχος νερού	Μη αξιόπιστα αποτελέσματα	Χρήση ακατάλληλης ποιότητας νερού	10	Μη έλεγχος του νερού ή Μη αξιόπιστα αποτελέσματα	5	Η ποιότητα του ενέσιμου νερού ελέγχεται περιοδικά από το εργαστήριο, βάση σύμφωνα με τις απαιτήσεις της διαδικασίας.	8	400	Να εκτελείται σε ετήσια βάση η ανάλυση τάσεων για την παρακολούθηση της μετατόπισης των αποτελεσμάτων και τη λήψη μέτρων όταν απαιτείται. Αναθεώρηση διαδικασίας. Χρήση επικυρωμένων μεθόδων ανάλυσης.	Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας. Τμήμα Προμηθειών Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας	10	3	2	60

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
											Τοποθέτηση και on-line μετρητών για συνεχή μέτρηση των κρίσιμων παραμέτρων					
3		Ζύγιση πρώτων υλών	Λανθασμένη ζύγιση πρώτων υλών	Παραγωγή προϊόντος μη συμμορφούμενου με την εγκεκριμένη φόρμουλα	9	Σφάλμα ζυγού, σφάλμα χειριστή, κακή πρακτική αποθήκευσης ή της ζυγισμένης ύλης.	5	Ο ζυγός διακριβώνεται ετήσια. Η ζύγιση των πρώτων υλών για αποστειρωμένα προϊόντα πραγματοποιείται σε χώρο με ελεγχόμενες συνθήκες (κάθετη ροή αέρα, θερμοκρασίας, υγρασίας). Τα ζυγισμένα υλικά τοποθετούνται σε πλαστικές σακούλες μιας χρήσης, επισημαίνονται ανάλογα και μεταφέρονται για χρήση στην παραγωγή. Εκπαίδευση χειριστών.	4	180	Έλεγχος καλής λειτουργίας του ζυγού πριν τη χρήση με πρότυπα βάρη. Επιβεβαίωση βάρους ζύγισης από 2 ^ο άτομο ή σύνδεση ζυγού με εκτυπωτή.	Τμήμα Παραγωγή. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας	9	3	4	108

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
4		Έλεγχος κατά την διαδικασία	Μη παρακολούθηση του προϊόντος κατά την παραγωγή του	Παραγωγή προϊόντος μη συμμορφούμενου. Επίπτωση στο χρήστη.	10	Μη ικανοποιητικός έλεγχος.	3	Έλεγχος κατά τη διαδικασία παραγωγής πραγματοποιούνται από το τμήμα παραγωγής. Το τμήμα Ποιοτικού Ελέγχου εκτελεί επίσης δοκιμές στην αρχή, στη μέση και στο τέλος των εργασιών παραγωγής. Οι κατάλληλες οδηγίες περιλαμβάνονται στα αρχεία παραγωγής των παρτίδων.	5	150	Αποδεκτό RPN	NA	N A	N A	N A	NA
5		Οπτικός έλεγχος	Ελευθέρωση φιαλιδίου με ξένα σωματίδια στο διάλυμα ή σπασίματα ή μη σωστό κλείσιμο του κυathίου στο φιαλίδιο.	Παραγωγή προϊόντος μη συμμορφούμενου. Επίπτωση στο χρήστη.	8	Σφάλμα χειριστή	5	Όλα τα γεμισμένα φιαλίδια είναι 100% οπτικά ελεγμένα. Το προσωπικό που διενεργεί οπτικό έλεγχο έχει τα προσόντα σύμφωνα με τις απαιτήσεις της διαδικασίας.	6	240	Επιπλέον εκτέλεση, από άτομο του Ελέγχου Ποιότητας, στατιστικού ελέγχου AQL σύμφωνα με το GII (γενικά επίπεδα επιθεώρησης, II) ISO 2859-1 για όλα τα φιαλίδια που έχουν περάσει επιτυχώς τον οπτικό έλεγχο.	Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας. Τμήμα προσωπικού.	8	3	4	96

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
											Διενέργεια ετήσιου οφθαλμολογικού ελέγχου του προσωπικού που εκτελεί οπτικό έλεγχο.					
6		Έλεγχος διαλύματος & έτοιμου προϊόντος	Λανθασμένα αποτελέσματα φυσικοχημικών και μικροβιολογικών ελέγχων	Παραγωγή και ελευθέρωση προϊόντος μη συμμορφούμενου. Επίπτωση στο χρήστη.	10	Ανθρώπινο λάθος, μη αντιπροσωπευτικό δείγμα, μη κατάλληλη μέθοδος.	4	Το τελικό διάλυμα πριν από τη διήθηση ελέγχεται φυσικοχημικά και μικροβιολογικά σύμφωνα με τις εγκεκριμένες μεθόδους & προδιαγραφές. Το τελικό προϊόν ελέγχεται σύμφωνα με τις προδιαγραφές απελευθέρωσης. Ακολουθείται η διαδικασία δειγματοληψίας. Με την ολοκλήρωση των δοκιμών εκδίδεται Πιστοποιητικό Ανάλυσης από το	8	320	Χρήση στατιστικού πακέτου παρακολούθησης τάσεων των κρίσιμων χαρακτηριστικών ποιότητας. Διασφαλίζοντας έτσι την αναγνώριση τάσεων ώστε να αντιμετωπιστούν έγκαιρα, πριν τον εντοπισμό και τον χειρισμό εκτός προδιαγραφών αποτελεσμάτων.	Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας. Τμήμα προμηθειών.	10	2	8	160

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
								Τμήμα Ποιοτικού Ελέγχου. Όλες οι αναλυτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι επικυρωμένες. Οποιαδήποτε αποτελέσματα εκτός προδιαγραφών μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια όλων των προαναφερθέντων βημάτων, αντιμετωπίζονται μέσω της πολιτικής αποκλίσεων.								
7	Υλικά	Χειρισμός πρώτων υλών & υλικών συσκευασίας	Παραλαβή υλικών από μη αξιολογημένο υς προμηθευτές. Χρήση μη απελευθερωμένων υλικών.	Πρώτες ύλες και υλικά συσκευασίας μη αποδεκτής ποιότητας.	8	Ανθρώπινο λάθος. Ελλιπής διαδικασία.	6	Όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή στείρων προϊόντων παραλαμβάνονται στις εγκαταστάσεις του εργοστασίου. Κατά την παραλαβή επαληθεύεται ότι ο	9	432	Κατά την παραλαβή να επαληθεύεται ότι ο προμηθευτής υλικού είναι στη λίστα εγκεκριμένων προμηθευτών και να συνοδεύονται με πιστοποιητικά ανάλυσης.	Τμήμα Αποθήκης. Τμήμα Προμηθειών. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	8	3	5	120

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
								προμηθευτής υλικού είναι στη λίστα εγκεκριμένων προμηθευτών και συνοδεύονται με τα πιστοποιητικά του. Όλες οι παρτίδες υλικών καταχωρούνται στο ηλεκτρονικό σύστημα παρακολούθησης.			Να επισημανθεί ο χώρος αποθήκευσης υλικών που βρίσκονται σε καραντίνα. Να επισημανθεί ο χώρος αποθήκευσης απελευθερωμένων υλικών.					
								Όλα τα υλικά ελέγχονται και απελευθερώνονται πριν από τη χρήση. Τα υλικά κατά την παραλαβή τίθενται αυτόματα σε κατάσταση καραντίνας και φέρουν μια κίτρινη ετικέτα καραντίνας. Μια πράσινη ετικέτα τοποθετείται στα υλικά κατά τη δοκιμή και την απελευθέρωση. Η δειγματοληψία, ο έλεγχος και η			Χειρισμός της ελευθέρωσης υλικών μέσω ηλεκτρονικού συστήματος					
											Εκπαίδευση προσωπικού.					

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
								απελευθέρωση των υλικών γίνονται από το Τμήμα Ποιοτικού Ελέγχου. Όλα τα υλικά ακολουθούν τη αξιολογημένη ροή υλικών κατά τις διαδικασίες παραγωγής στείρων προϊόντων.								
8		Κρίσιμα αναλώσιμα	Αγορά και χρήση μη κατάλληλων αναλωσίμων.	Κρίσιμα αναλώσιμα μη αποδεκτής ποιότητας. Επίπτωση στα ποιοτικά χαρακτηριστικά του προϊόντος	8	Ανθρώπινο λάθος. Ελλιπής διαδικασία.	4	Κάθε αναλώσιμο που μπορεί να επηρεάσει άμεσα ή έμμεσα την ποιότητα του τελικού προϊόντος ελέγχεται σύμφωνα με τις απαιτήσεις της οδηγίας "χειρισμός κρίσιμων αναλωσίμων"	10	320	Έκδοση λίστας κρίσιμων αναλωσίμων, με αναφορά προμηθευτή και κωδικό αναλωσίμου.	Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας. Τμήμα προμηθειών.	8	2	10	160
											Αξιολόγηση μέσω επιθεώρησης των εγκεκριμένων προμηθευτών					

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
9		Νερό	Μικροβιολογική επιμόλυνση του δικτύου νερού	Νερό μη αποδεκτής ποιότητας. Επίπτωση στη στείριότητα του προϊόντος. Μη ασφαλές προϊόν για το χρήστη.	10	Κακή συντήρηση δικτύου νερού.	6	Το νερό κυκλοφορεί συνεχώς στο δίκτυο σε θερμοκρασία 85 °C ώστε να αποφευχθεί η δημιουργία στάσιμων σημείων και μικροβιακής επιμόλυνσης. Ακολουθείται τακτικός έλεγχος των σημείων παροχής νερού με μικροβιολογικούς και χημικούς ελέγχους.	4	240	Καθαρισμός και απολύμανση δικτύου κάθε 3 μήνες.	Τμήμα συντηρήσεω ν. Τμήμα προμηθειών. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	10	3	2	60
											Τοποθέτηση on-line μετρητών ποιότητας νερού στο δίκτυο.					
10		Αποστείρωση κυathίων & ελαστικών πωμάτων	Μη αποστείρωση κυathίων & ελαστικών πωμάτων	Επίπτωση στη στείριότητα του προϊόντος. Μη ασφαλές προϊόν για το χρήστη.	10	Ελλιπής διαδικασία.	5	Τα υλικά συσκευασίας (πώματα και κυathία) αποστειρώνονται μέσω ξηρού κλιβάνου, με αξιολογημένα φορτία. Οι παράμετροι αποστείρωσης παρακολουθούνται για να προσδιοριστεί η επιτυχία της αποστείρωσης	8	400	Επαναξιολόγηση κύκλων αποστείρωσης κλιβάνου ανά χρόνο.	Τμήμα συντηρήσεω ν. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	10	2	8	160
											Τακτική συντήρηση κλιβάνου, εισαγωγή του στη λίστα περιοδικής συντήρησης.					

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
11		Πλύσιμο / αποστείρωση στολών & καζανιών	Βρώμικα ή μη αποστειρωμένα ρούχα & καζάνια.	Επίπτωση στη στείριότητα του προϊόντος. Μη ασφαλές στολές και καζάνια για τη παραγωγή του προϊόντος.	10	Ελλιπής διαδικασία.	6	Οι στολές του προσωπικού που εισέρχεται στους χώρους παραγωγής πλένονται και αποστειρώνονται σε κλίβανο πριν από τη χρήση τους. Το πλύσιμο και η αποστείρωση των στολών πραγματοποιείται σύμφωνα με τις απαιτήσεις της σχετικής διαδικασίας. Η διαδικασία περιγράφει επίσης το χειρισμός και τη ροή του καθαρού & αποστειρωμένου ρουχισμού στους χώρους παραγωγής. Πραγματοποιείται εκπαίδευση των χειριστών κατά την πρόσληψη τους.	8	480	Να επικυρωθούν οι κύκλοι καθαρισμού ώστε να αποδειχθεί η ικανότητα αφαίρεσης βρωμιάς και δραστικών ουσιών οι οποίες προέρχονται από τη παραγωγική διαδικασία των προϊόντων.	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας..	10	2	8	160
											Επανεπικύρωση της μεθόδου καθαρισμού κάθε 2 χρόνια. Επανεπικύρωση της μεθόδου αποστείρωσης κάθε 2 χρόνια.					
											Να επικυρωθεί ο χρόνος διατήρησης των αποστειρωμένων ενδυμάτων αρχικά και στη συνέχεια μία φορά το χρόνο.					
											Η αποτελεσματικότητα καθαρισμού του εξοπλισμού					

a/a	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
12		Αποπυρετογόνωση φιαλιδίων	Αποτυχία της αποπυρετογόνωσης των φιαλιδίων.	Επίπτωση στη στείριότητα του προϊόντος. Μη ασφαλές προϊόν για το χρήστη.	10	Ελλιπής διαδικασία ή/και βλάβη του κλιβάνου	6	Ο τρόπος πλυσίματος του εξοπλισμού παραγωγής πραγματοποιείται σύμφωνα με τις απαιτήσεις της σχετικής διαδικασίας. Όλος ο εξοπλισμός, μετά το πλύσιμο του, ξεπλένεται με WFI πριν από τη χρήση/αποστείρωση του, σύμφωνα με το QP_016. Η αποστείρωση του πραγματοποιείται σε κλίβανο ατμού. Η διαδικασία αποστείρωσης έχει επικυρωθεί.	8	480	πολλαπλών χρήσεων έχει αποδειχθεί. Όμως η επικύρωση καθαρισμού να επαναλαμβάνεται κάθε 2 χρόνια.	Τμήμα συντηρήσεων ν. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	10	2	8	160
											Η διαδικασία αποστείρωσης να επικυρώνεται σε ετήσια βάση					
12		Αποπυρετογόνωση φιαλιδίων	Αποτυχία της αποπυρετογόνωσης των φιαλιδίων.	Επίπτωση στη στείριότητα του προϊόντος. Μη ασφαλές προϊόν για το χρήστη.	10	Ελλιπής διαδικασία ή/και βλάβη του κλιβάνου	6	Τα γυάλινα φιαλίδια αποπυρογονώνονται μέσω του ξηρού κλιβάνου διπλής πόρτας σε κατάλληλα φορτία. Οι παράμετροι φορτίου παρακολουθούνται σε κάθε φορτίο για να προσδιοριστεί η	8	480	Επανεπικύρωση των φορτίων του κλιβάνου σε ετήσια βάση.	Τμήμα συντηρήσεων ν. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	10	2	8	160
											Εισαγωγή του κλιβάνου στο πρόγραμμα συντηρήσεων.					

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
								επιτυχία της αποπυρετογόνωσης.								
13	Μέθοδοι	Ζύγιση πρώτων υλών και εκδόχων	Επιμόλυνση πρώτων υλών και εκδόχων. Λάθος τιμή ζύγισης	Υποβάθμιση ποιότητας πρώτων υλών και εκδόχων. Λανθασμένη φόρμουλα παραγόμενου προϊόντος.	9	Ελλιπής διαδικασία	7	Ο ζυγιστής φοράει στολή μιας χρήσεως, αποστειρωμένα γάντια και μάσκα. Οι περιέκτες ανοίγονται και ζυγίζονται οι ποσότητες σε ελεγχόμενο περιβάλλον. Επικολλάτε ετικέτα ταυτοποίησης στις ζυγισμένες ύλες. Μετά την απομάκρυνση των περιεκτών ο χώρος καθαρίζεται σύμφωνα με την εγκεκριμένη διαδικασία.	8	504	Εγκατάσταση ζυγού με εκτυπωτή ώστε να διασφαλίζεται η ιχνηλασιμότητα των ζυγίσεων. Εισαγωγή των ζυγισμένων ποσοτήτων στο ηλεκτρονικό σύστημα παρακολούθησης αποθεμάτων Έλεγχος εκτύπωσης ζυγού από προϊστάμενο παραγωγής. Εκπαίδευση προσωπικού στις ορθές πρακτικές παραγωγής Επικύρωση διαδικασίας	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα προμηθειών. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	9	4	1	36

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
											καθαρισμού του ζυγιστηρίου.					
14		Παρασκευή διαλύματος	Παρασκευή διαλύματος εκτός των προδιαγραφών	Επίπτωση στη ποιότητα του προϊόντος.	9	Ελλιπής διαδικασία	6	Η προετοιμασία του διαλύματος πραγματοποιείται στο παρασκευαστήριο καθαρότητας class C. Ακολουθείται η παραγωγική διαδικασία που περιγράφεται στο δελτίο παραγωγής. Ο τελικός όγκος του διαλύματος πραγματοποιείται μέσω βαθμονομημένης ράβδου. Το τελικό διάλυμα ελέγχεται για φυσικοχημικές και μικροβιολογικές παραμέτρους σύμφωνα με τον εγκεκριμένο φάκελο του προϊόντος.	10	540	<p>Συνεχής παρακολούθηση θερμοκρασίας/υγρασίας του παρασκευαστηρίου.</p> <p>Έλεγχος του δελτίου παραγωγής ως προς τη συμμόρφωση με τον εγκεκριμένο φάκελο και έγκριση του από εξουσιοδοτημένο άτομο.</p> <p>Δημιουργία αρχείου παρακολούθησης των πρότυπων δελτίου παραγωγής και της αναθεώρησής τους.</p> <p>Διακρίβωση της βαθμονομημένης ράβδου και ορισμός χρονικών διαστημάτων επαναδιακρίβωσης.</p>	Τμήμα διακριβώσεων. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας. Τμήμα προμηθειών.	9	3	6	162

a/a	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
											Ορισμός σχήματος δειγματοληψίας του τελικού προς έλεγχο διαλύματος.					
15		Καθαρισμός εξοπλισμού πριν τη χρήση τους	Μη σωστός καθαρισμός	Επιμόλυνση προϊόντος	10	Ανθρώπινο λάθος	4	Καταγεγραμμένη διαδικασία καθαρισμού	4	160	Εκπαίδευση προσωπικού Επικύρωση διαδικασίας καθαρισμού	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	10	2	4	80
16		Καθαρισμός απολύμανση χώρων πριν τη παραγωγή	Βρώμικος και/ή μη αποστειρωμένος χώρος πριν από την παραγωγή	Επίπτωση στη ποιότητα του προϊόντος. Μη ασφαλές προϊόν για το χρήστη.	10	Ελλιπής διαδικασία	4	Όλοι οι χώροι παραγωγής καθαρίζονται και απολυμαίνονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις των καθαριστικών, των απολυμαντικών και της διαδικασίας καθαρισμού και απολύμανσης των χώρων παραγωγής. Η επάρκεια της διαδικασίας	4	160	Συνεχής επαλήθευση καθαρισμού και απολύμανσης των χώρων δύο φορές το χρόνο.	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	10	2	4	80

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
								καθαρισμού έχει πιστοποιηθεί κατά την αρχική πιστοποίηση απόδοσης των αποστειρωμένων χώρων. Υπάρχει μικροβιολογική παρακολούθηση των καθαρών αποστειρωμένων χώρων παραγωγής. Η παρακολούθηση πραγματοποιείται σε όλη τη διαδικασία παραγωγής κάθε παρτίδας προϊόντος. Οι τάσεις περιβαλλοντικής παρακολούθησης εξασφαλίζουν επαρκή έλεγχο της καθαριότητας της περιοχής.			Επιπλέον, συνεχής παρακολούθηση των διαφορικών πιέσεων, θερμοκρασίας και υγρασίας και σωματιδίων, προκειμένου να διασφαλιστεί η σωστή λειτουργία του συστήματος θέρμανσης, εξαερισμού και κλιματισμού HVAC (Heating, ventilation, and air conditioning).					

a/a	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
17		Έλεγχος στεγανότητας	Αποδοχή μη στεγανών γεμισμένων και σφραγισμένων φιαλιδίων	Επίπτωση στη στείριότητα του προϊόντος. Μη ασφαλές προϊόν για το χρήστη.	10	Ελλιπής διαδικασία	7	Τα γεμισμένα και σφραγισμένα φιαλίδια προωθούνται σε δοκιμή διαρροής σε θάλαμο κενού και ακολουθεί 100% έλεγχος προϊόντος με απομάκρυνση των σκάρτων. Ο φούρνος κενού είναι διακριβωμένος και οι κρίσιμες παράμετροι κάθε κύκλου παρακολουθούνται σε όλη τη διάρκεια του κύκλου λειτουργίας.	1	70	Χωρίς ενέργειες. Ο κίνδυνος είναι αποδεκτός.	NA	N A	N A	N A	NA
18		Γέμισμα σε φιαλίδια	Επίδραση της μεθόδου πλήρωσης στο προϊόν με αποτέλεσμα την παραγωγή προϊόντος εκτός προδιαγραφών .	Διακυβεύεται η στείριότητα και η φυσικοχημική ή σταθερότητας του προϊόντος. Κίνδυνος για το χρήστη.	10	Ελλιπής διαδικασία	6	Η διαδικασία πλήρωσης σε γυάλινα φιαλίδια εκτελείται στη μηχανή πλήρωσης και σφράγισης σύμφωνα με τις απαιτήσεις του δελτίου παραγωγής. Κατά τη διαδικασία πλήρωσης, υπάρχει συνεχής μικροβιολογική παρακολούθηση.	8	480	Επιπλέον, συνεχής παρακολούθηση των διαφορικών πιέσεων, θερμοκρασίας και υγρασίας και σωματιδίων, προκειμένου να διασφαλιστεί η σωστή λειτουργία του συστήματος θέρμανσης, εξαερισμού και κλιματισμού HVAC	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	10	2	8	160

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
								Υπάρχει μικροβιολογική παρακολούθηση των καθαρών αποστειρωμένων χώρων πλήρωσης. Η παρακολούθηση πραγματοποιείται σε όλη τη διαδικασία πλήρωσης κάθε παρτίδας προϊόντος.			<div>κατά τη διαδικασία πλήρωσης.</div> <div>Μικροβιολογική παρακολούθηση των χειριστών με δειγματοληψία των γαντιών τους και των στολών τους κατά την έξοδο τους από το χώρο πλήρωσης.</div> <div>Αξιολόγηση του χρόνου λειτουργίας του χώρου και παραμονής χειριστών στο χώρο πλήρωσης ώστε να διατηρείται / επαληθεύεται η στείριότητα και φυσικοχημική σταθερότητα του τελικού προϊόντος.</div> <div>Επικύρωση της διαδικασίας πλήρωσης ώστε να πιστοποιείται η στείριότητα και φυσικοχημική σταθερότητα του</div>					

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
											τελικού προϊόντος σύμφωνα με τις εγκεκριμένες προδιαγραφές.					
19		Άσηπτη διήθηση	Χρήση μη ακέραιου φίλτρου.	Διακυβεύεται η στείριότητα και η φυσικοχημική ή σταθερότητας του προϊόντος. Κίνδυνος για το χρήστη.	10	Ελλιπής διαδικασία	5	Η άσηπτη διήθηση του διαλύματος σε καζάνι συλλογής) πραγματοποιείται με χρήση φίλτρου 0,22μm. Υπάρχει αντίστοιχη μελέτη επικύρωσης φίλτρου ως μέρος της ανάπτυξης του προϊόντος. Το κάθε φίλτρο αντιστοιχεί σε συγκεκριμένο προϊόν και επαναχρησιμοποιείται .	8	400	Τα φίλτρα 0,22μm να ελέγχονται για την ακεραιότητα τους πριν από την αποστείρωση τους και μετά από το τέλος της άσηπτης διήθησης. Αξιολόγηση του αριθμού χρήσεων του κάθε φίλτρου πριν την απόρριψη του.	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	10	2	2	40
20		Πλύσιμο φιαλιδίων	Ανεπαρκές πλύσιμο	Ανεπαρκές πλύσιμο με αποτέλεσμα την παρουσία μολυσματικών ουσιών στο τελικό προϊόν	10	Ελλιπής διαδικασία	5	Το πλύσιμο των φιαλιδίων πραγματοποιείται σε πλυντήριο φιαλιδίων. Το πλυντήριο είναι διακριβωμένο.	6	300	Αξιολόγηση της απόδοσης του κάθε κύκλου πλυσίματος του πλυντηρίου αρχικά και επαναξιολόγηση σε ετήσια βάση.	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	10	3	6	180

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
								Πραγματοποιείται 100% οπτικός έλεγχος των γεμισμένων φιαλιδίων πριν την απελευθέρωση του προϊόντος για την ανίχνευση ορατών σωματιδίων.			Κλείδωμα του προγράμματος πλυσίματος κάθε τύπου φιαλιδίου και πρόσβαση χειρισμού σε εξουσιοδοτημένα άτομα. Έλεγχος του καταγραφικού του πλυντηρίου από εξουσιοδοτημένα άτομα.					
21	Περιβάλλον	Ταξινόμηση καθαρών χώρων	Μη τήρηση της ταξινόμησης χώρων βάση του σχεδίου κατασκευής τους.	Επιμόλυνση των καθαρών χώρων. Διακυβεύεται η στεριότητα του προϊόντος. Κίνδυνος για το χρήστη.	8	Ελλιπής διαδικασία	4	Ο σχεδιασμός της εγκατάστασης έχει ήδη πιστοποιηθεί κατά την αρχική λειτουργία της εγκατάστασης και παρακολουθείται κάθε χρόνο σύμφωνα με τις απαιτήσεις του γενικού πλάνου επικύρωσης (VMP, Validation Master Plan).	8	256	Η δοκιμή διαρροής φίλτρων HEPA να εκτελείται κάθε έξι μήνες.	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	8	2	8	128
22		Καθαρισμός καθαρών χώρων	Αποτυχία επίτευξης της απαιτούμενης καθαριότητας	Επιμόλυνση των καθαρών χώρων. Διακυβεύεται η στεριότητα	8	Ελλιπής διαδικασία	5	Μικροβιολογική παρακολούθηση καθαρών αποστειρωμένων περιοχών. Η	8	320	Συνεχής περιβαλλοντική παρακολούθηση των διαφορικών πιέσεων, θερμοκρασίας και		8	4	4	128

a/a	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
				του προϊόντος. Κίνδυνος για το χρήστη.				παρακολούθηση πραγματοποιείται σε όλη τη διαδικασία πλήρωσης κάθε μεμονωμένης παρτίδας. Οι τάσεις περιβαλλοντικής παρακολούθησης εξασφαλίζουν επαρκή έλεγχο της καθαριότητας της περιοχής.			υγρασίας και σωματιδίων, κατά τη διαδικασία πλήρωσης και άμεση αντίδραση σε εκτός προδιαγραφών συνθήκες.					
23		Αποθήκευση πρώτων υλών & υλικών συσκευασίας	Ακατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης	Πρώτες ύλες και υλικά συσκευασίας μη αποδεκτής ποιότητας.	9	Ελλιπής διαδικασία. Κατασκευαστικές παραλήψεις.	7	Όλα τα υλικά αποθηκεύονται σε ελεγχόμενες αποθήκες, για τις οποίες υπάρχει περιβαλλοντική παρακολούθηση. Κάθε παρτίδα υλικού αποθηκεύεται σε διαφορετικές παλέτες ή χρησιμοποιούνται διαχωριστές παλετών, ανάλογα με την περίπτωση.	4	252	Στο ηλεκτρονικό σύστημα παρακολούθησης των αποθηκών να ορίζεται η ακριβής θέση αποθήκευσης κάθε παρτίδας υλικού. Να τοποθετηθούν κουρτίνες στις πόρτες των αποθηκών ώστε να μειώνεται η διακύμανση της θερμοκρασίας/υγρασίας κατά το άνοιγμα των πορτών.	Τμήμα αποθήκης. Τμήμα προμηθειών. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	9	3	4	108

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
											Τοποθέτηση ηχητικού συναγερμού σε περίπτωση ανοίγματος πόρτας για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από το αξιολογημένο. Σύνταξη και εφαρμογή προγράμματος απεντόμωσης και μυοκτονίας στους χώρους					
24		Αποθήκευση ημιέτοιμου προϊόντος	Ακατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης	Αλλοίωση ποιότητας ημιέτοιμου προϊόντος.	9	Ελλιπής διαδικασία. Κατασκευαστικές παραλήψεις	7	Το τελικό συσκευασμένο προϊόν (ημιέτοιμο) αποθηκεύεται στους χώρους καραντίνας που παρέχουν τόσο κανονικές όσο και ψυχόμενες συνθήκες, έως ότου πραγματοποιηθεί έλεγχος ποιότητας. Οι χώροι καραντίνας παρακολουθούνται για θερμοκρασία και υγρασία.	4	252	Στο ηλεκτρονικό σύστημα παρακολούθησης των αποθηκών να ορίζεται η ακριβής θέση αποθήκευσης κάθε παρτίδας υλικού. Να τοποθετηθούν κουρτίνες στις πόρτες των αποθηκών ώστε να μειώνεται η διακύμανση της θερμοκρασίας/υγρασίας κατά το άνοιγμα των πορτών.	Τμήμα αποθήκης. Τμήμα προμηθειών. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	9	3	4	108

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
								Οποιοσδήποτε αποκλίσεις μπορεί να προκύψουν αντιμετωπίζονται μέσω της πολιτικής αποκλίσεων.			Τοποθέτηση ηχητικού συναγερμού σε περίπτωση ανοίγματος πόρτας για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από το αξιολογημένο. Έλεγχος της κατανομής θερμοκρασίας/υγρασί ας στα διάφορα σημεία του χώρου σε εξαμηνιαία βάση. Κατά τον θερμότερο και ψυχρότερο μήνα του χρόνου. Σύνταξη και εφαρμογή προγράμματος απεντόμωσης και μυοκτονίας στους χώρους					
25	Άνθρωποι	Άσηπτοι χειριστές	Ανάρμοστη συμπεριφορά στους καθαρούς χώρους.	Επιμόλυνση των καθαρών χώρων. Διακυβεύεται η στείριότητα του προϊόντος.	10	Ελλιπής διαδικασία	6	Οι χειριστές άσηπτων διαδικασιών εκπαιδεύονται σε άσηπτες πρακτικές και ακολουθούν πρόγραμμα πιστοποίησης άσηπτων χειριστών.	8	480	Επαναξιολόγηση των άσηπτων χειριστών ετησίως.	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	10	3	4	120

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
				Κίνδυνος για το χρήστη.				Η παρακολούθηση των άσηπτων χειριστών πραγματοποιείται επίσης ως μέρος της περιβαλλοντικής/ μικροβιολογικής παρακολούθησης για κάθε παραγόμενη παρτίδα προϊόντος.								
26		Τρόπος ντυσίματος και ροή προσωπικού	Αστοχία στο τρόπο ενδυμασίας προσωπικού. Επιμόλυνση ανάμεσα σε διαφορετικής καθαρότητας χώρους.	Επιμόλυνση των καθαρών χώρων. Διακυβεύεται η στείριότητα του προϊόντος. Κίνδυνος για το χρήστη.	10	Ανθρώπινο λάθος.	5	Η «Ροή προσωπικού» υπάρχει σε τοιχοκολλημένες οδηγίες για την είσοδο, την έξοδο και τη μετακίνηση προσωπικού εντός των καθαρών περιοχών. Όλο το προσωπικό παραγωγής φορά ρόμπες που κατάλληλες για την ταξινόμηση της περιοχής στην οποία εργάζονται. Όλοι οι άσηπτοι χειριστές είναι	4	200	Συνεχής εκπαίδευση.	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	10	3	4	120

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
								καταρτισμένοι στην τεχνική άσηπτης ενδυμασίας. Η παρακολούθηση του προσωπικού πραγματοποιείται μετά από κάθε παρέμβαση που εκτελείται κατά τη διάρκεια προσομοιώσεων άσηπτης διεργασίας.								
27		Χειριστές οπτικού	Αποτυχία ανίχνευσης ελαττωματικών φιαλιδίων	Ελευθέρωση προϊόντος μη συμμορφούμενου. Επίπτωση στο χρήστη.	9	Ανθρώπινο λάθος, ελλιπής μέθοδος ελέγχου.	6	Μετά την ολοκλήρωση του ελέγχου στεγανότητας, όλα τα φιαλίδια ελέγχονται 100% οπτικά. Το προσωπικό που εκτελεί οπτικό έλεγχο έχει πιστοποιηθεί κατάλληλα.	10	540	Στατιστικός επανέλεγχος για όλα τα φιαλίδια που έχουν περάσει επιτυχώς τον αρχικό έλεγχο.	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα προμηθειών. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	9	3	4	108
											Ετήσιος οφθαλμολογικός έλεγχος των χειριστών οπτικού.					
											Επαναξιολόγηση της ικανότητας των χειριστών.					
28		Εξουσιοδοτημένο άτομο QP	Μη συμμορφούμενη αξιολόγηση και ελευθέρωση παρτίδας	Ελευθέρωση προϊόντος μη συμμορφούμενου. Επίπτωση στο χρήστη.	9	Ανθρώπινο λάθος, ελλιπής μέθοδος ελέγχου.	3	Για την παραγωγή κάθε παρτίδας προϊόντος, συμπληρώνεται το αρχείο παραγωγής με	10	270	Συνεχής εκπαίδευση.	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	9	2	10	180

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας				
													S	O	D	RPN	
								<div>βάση τα εγκεκριμένα κύρια έγγραφα.</div> <div>Μετά την ολοκλήρωση της παραγωγής και των δοκιμών, το Εξουσιοδοτημένο άτομο συλλέγει όλη την τεκμηρίωση παρτίδας (παραγωγή, δοκιμές, αναφορές αποκλίσεων κατά περίπτωση) και προχωρά σε λεπτομερή εξέταση τους.</div> <div>Εκδίδεται ένα Πιστοποιητικό συμμόρφωσης για κάθε παρτίδα προϊόντος και οι ετικέτες αποδέσμευσης τοποθετούνται στο προϊόν. Το προϊόν μπορεί να προχωρήσει στη τελική συσκευασία του και</div>									

α/α	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
								να αποσταλεί στον πελάτη.								
29		Εκπαίδευση	Μη τήρηση των cGMPs και των διαδικασιών και πολιτικών της εταιρείας.	Παραγωγή και ελευθέρωση προϊόντος μη συμμορφούμε νου. Επίπτωση στο χρήστη.	9	Ελλιπής μέθοδος εκπαίδευσης	4	Το προσωπικό ακολουθεί το πρόγραμμα υγιεινής που απαιτείται στην Πολιτική Ποιότητας. Όλο το προσωπικό είναι εκπαιδευμένο, σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Πολιτικής Ποιότητας. Επιπλέον, οι άσηπτοι χειριστές έχουν τα προσόντα για συμμετοχή σε άσηπτες διαδικασίες.	10	360	Επανεκπαίδευση του προσωπικού σε τακτά χρονικά διαστήματα. Τα χρονικά διαστήματα θα οριστούν σύμφωνα με τη κρισιμότητα των διαδικασιών.	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα προμηθειών. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	9	2	10	180
	Καθορισμός συστήματος αξιολόγησης των αποτελεσμάτων/αποδοτικότητας της εκπαίδευσης.															
30	Εξοπλισμ ός	Κλίβανος αποστείρωσ ης	Αποτυχία αποστείρωσης	Επίπτωση στη στειρότητα	10	Ελλιπής διαδικασία	4	Η αρχική πιστοποίηση του εξοπλισμού έχει τεθεί σε ισχύ και η επανεξέταση πραγματοποιείται σε ετήσια βάση σύμφωνα με τις απαιτήσεις του VMP	8	320	Πρόγραμμα προληπτικής συντήρησης	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα συντηρήσεων Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	10	2	8	160

a/a	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
31		Κλίβανος αποπυρετογόνωσης	Αποτυχία αποπυρετογόνωσης	Επίπτωση στη στείριότητα	10	Ελλιπής διαδικασία	4	Η αρχική πιστοποίηση του εξοπλισμού έχει τεθεί σε ισχύ και η επανεξέταση πραγματοποιείται σε ετήσια βάση σύμφωνα με τις απαιτήσεις του VMP	8	320	Πρόγραμμα προληπτικής συντήρησης	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα συντήρησης ν. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	10	2	8	160
32		Πλυστικό μηχάνημα φιαλιδίων	Αποτυχία πλυσίματος φιαλιδίων	Επίπτωση στη καθαρότητα των φιαλιδίων	9	Ελλιπής διαδικασία	4	Η αρχική πιστοποίηση του εξοπλισμού έχει τεθεί σε ισχύ και η επανεξέταση πραγματοποιείται σε ετήσια βάση σύμφωνα με τις απαιτήσεις του VMP	6	216	Πρόγραμμα προληπτικής συντήρησης	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα συντήρησης ν. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	9	2	6	108
33		Καζάνι ανάμειξης	Ακατάλληλο υλικό καζανιού	Μετανάστευση επικίνδυνων ουσιών στο προϊόν	10	Ελλιπής διαδικασία	10	Πιστοποιητικό κατασκευαστή για χρήση ανοξείδωτου στο καζάνι.	10	1000	Έλεγχος μετανάστευσης επικίνδυνων ουσιών στο διάλυμα του προϊόντος.	Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	10	1	10	100
34		Βαθμονομημένη μεταλλική ράβδος	Αλλοίωση της κλίμακας	Επίπτωση στα ποιοτικά χαρακτηριστικά του διαλύματος.	9	Φθορά της ράβδου	5	Κατά την αρχική της χρήση βαθμονομήθηκε το ύψος της.	7	315	Έλεγχος της βαθμονόμησης σε ετήσια βάση. Έλεγχος μετανάστευσης επικίνδυνων ουσιών από τη ράβδο στο	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	9	2	7	126

a/a	Πηγή Σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή Αστοχία	Πιθανές επιπτώσεις αστοχίας	S	Πιθανή Αιτία Αστοχίας	O	Υφιστάμενοι τρόποι ελέγχου	D	RPN	Διορθωτική ενέργεια	Υπεύθυνος	Αποτελέσματα διορθωτικής ενέργειας			
													S	O	D	RPN
											διάλυμα του προϊόντος.					
35		Ζυγός, πεχάμετρο (κατά τη παραγωγή του διαλύματος)	Λανθασμένη ένδειξη	Ποιοτική επίπτωση στο προϊόν	9	Λανθασμένη μέτρηση	6	Διακρίβωση ανά έτος	8	432	Έλεγχος καλής λειτουργίας πριν τη χρήση με πρότυπα βάρη και πρότυπα διαλύματα αντίστοιχα. Καθαρισμός μετά τη χρήση	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	9	2	8	144
36		Γεμιστική - σφραγιστική μηχανή	Αποτυχία γεμίσματος και ερμητικού κλεισίματος φιαλιδίων	Επίπτωση στη στείριότητα	10	Λανθασμένη ρύθμιση και/ή βλάβη μηχανής	6	Δειγματοληπτικός έλεγχος γεμισμένων/σφραγισμένων φιαλιδίων και την αρχή, μέση και τέλος διαδικασίας.	8	480	Κλειδωμένα προγράμματα λειτουργίας για πλήρωση και σφράγιση κάθε φιαλιδίου. Δειγματοληπτικός έλεγχος γεμισμένων/σφραγισμένων φιαλιδίων κάθε 20 λεπτά. Πρόγραμμα προληπτικής συντήρησης. Έλεγχος καλής λειτουργίας πριν το ξεκίνημα του γεμίσματος.	Τμήμα παραγωγής. Τμήμα Συντηρήσεων. Τμήμα Διαχείρισης Ποιότητας.	10	4	4	160

Πίνακας 6-1: Ανάλυση, Αξιολόγηση και Έλεγχος Κινδύνων με τη χρήση PFMEA

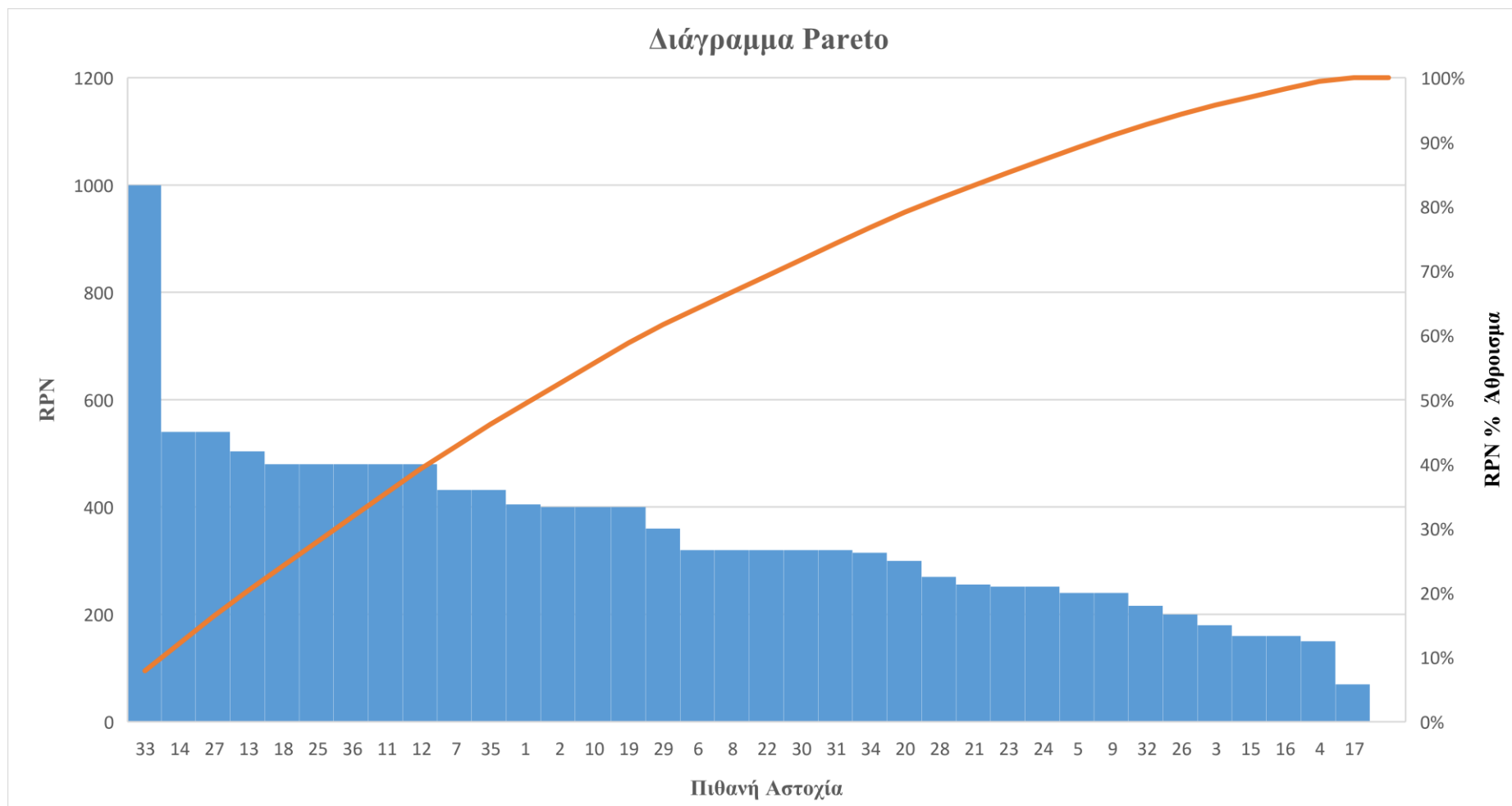
6.4 Αξιολόγηση των δεδομένων της μελέτης αστοχίας με Διάγραμμα Pareto

Για τον εντοπισμό των σημαντικών πηγών αστοχιών με βάση το δείκτη RPN, θα κατασκευαστεί διάγραμμα Pareto με τα στάδια παραγωγής στα οποία εμφανίζονται πιθανές αστοχίες, αρχικά και μετά τη λήψη των προτεινόμενων διορθωτικών ενεργειών.

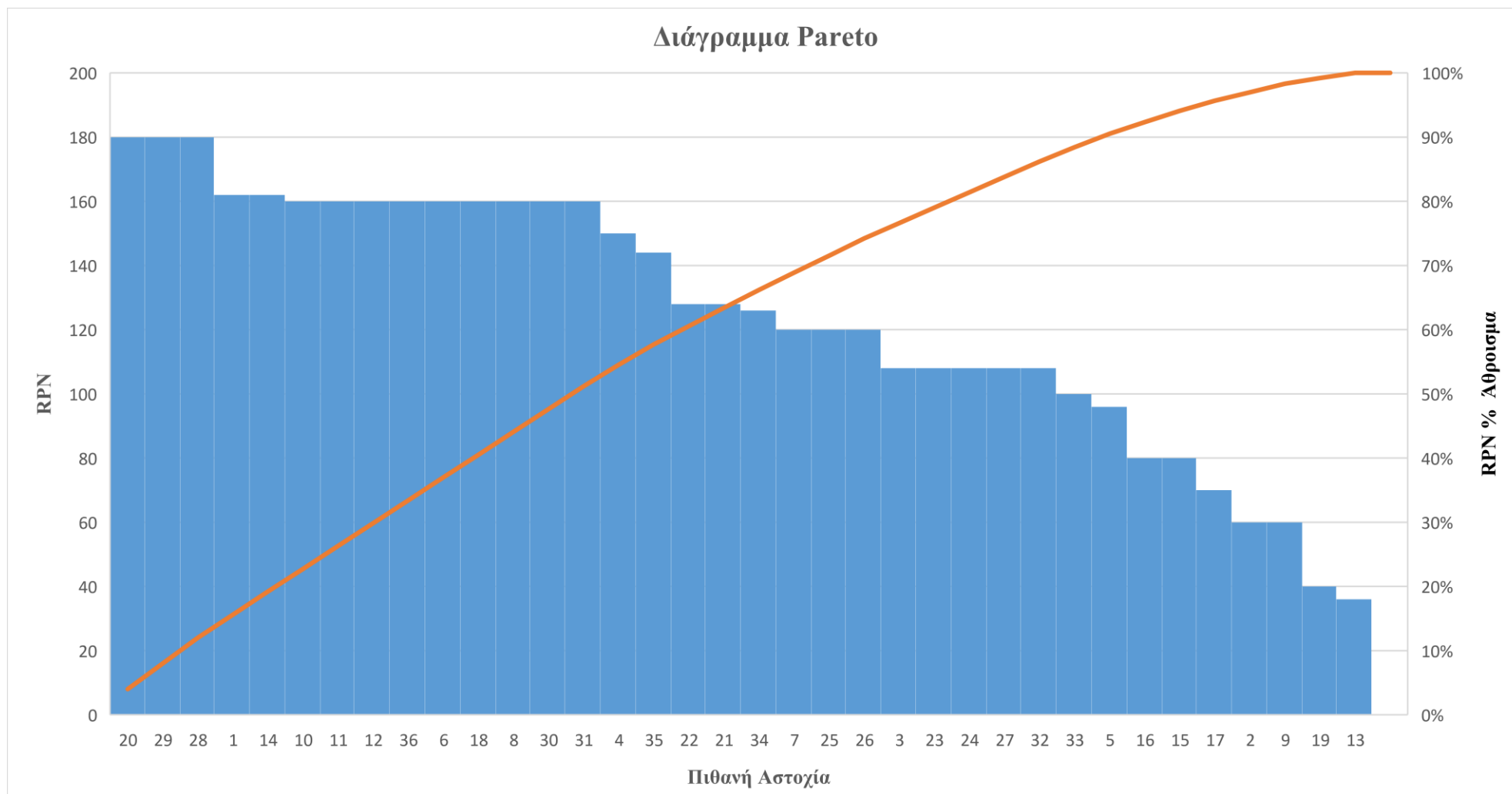
Στον άξονα των ψ παρουσιάζονται οι τιμές του δείκτη RPN και στον άξονα x οι αύξοντες αριθμοί των πιθανών αστοχιών (α/α) όπως φαίνονται στο Πίνακα 6-1.

Ο Vilfredo Pareto ήταν στα τέλη του δέκατου ένατου αιώνα που πρώτος παρατήρησε, ότι περίπου το 80 % του πλούτου ήταν συγκεντρωμένο στο 20 % περίπου του πληθυσμού. Αυτή είναι η βάση για αυτό που τώρα ονομάζουμε Αρχή Pareto. Ο J. M. Juran, ένας από τους κορυφαίους της στατιστικής ποιοτικού ελέγχου έδωσε το όνομά του στην αρχή Pareto. Η Αρχή Pareto του Juran είναι μερικές φορές γνωστή ως ο κανόνας του 80/20. Στη διασφάλιση ποιότητας, επαγγελματίες όπως ο Juran και ο Dr. Deming βρήκαν την αρχή εξαιρετικά πολύτιμη για τον εντοπισμό προβλημάτων και την κατάταξη αυτών των προβλημάτων από τα πιο σημαντικά—αυτά το 20% που προκαλούν το 80% των ποιοτικών αστοχιών—στα πολλά μικρότερης σημασίας προβλήματα, που αντιπροσωπεύουν μόνο το 20 % των προβλημάτων ποιότητας. Μόλις εντοπίσει κανείς τα λίγα προβλήματα που αντιπροσωπεύουν το 80 τοις εκατό της ποιότητας, το χρήμα μπορεί να επικεντρώσει τις προσπάθειες στην αναζήτηση λύσεων για αυτά τα λίγα προβλήματα αντί να προσπαθήσει να αντιμετωπίσει ολόκληρη τη γκάμα προβλημάτων ταυτόχρονα. Προφανώς αυτή η εφαρμογή του Κανόνα έχει εξαιρετική λογική και ο αντίκτυπός του στην ποιότητα δύσκολα μπορεί να αγνοηθεί. (Sanders, R., 1987)

Οπότε με τη χρήση του διαγράμματος Pareto, κατατάσσονται οι αστοχίες σύμφωνα με τη σημαντικότητά τους ώστε να διακρίνουμε τις σημαντικότερες αιτίες και να δώσουμε προτεραιότητα σε διορθωτικές ενέργειες αυτών. Αυτή η τακτική έχει ως αποτέλεσμα τη συστηματική διαχείριση των κινδύνων και όχι την τυχαία, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ασφάλειας και της ποιότητας του παραγόμενου προϊόντος.



Εικόνα 6-2: Διάγραμμα Pareto πριν την εφαρμογή των διορθωτικών ενεργειών



Εικόνα 6-3: Διάγραμμα Pareto μετά την εφαρμογή των διορθωτικών ενεργειών

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο κανόνας 80/20 δεν ισχύει στα παραπάνω διαγράμματα Pareto. Δηλαδή το 80% των αστοχιών δεν προκαλείται από το 20% των αιτιών. Αυτό συμβαίνει ίσως γιατί υπάρχει μεγάλος αριθμός αστοχιών στις οποίες επιμερίζεται το ποσοστό.

Στο διάγραμμα Pareto, πριν την εφαρμογή των διορθωτικών ενεργειών, διακρίνονται οι σημαντικότερες αστοχίες οι οποίες απαιτούν προτεραιότητα στις διορθωτικές ενέργειες. Οι σημαντικότερες αστοχίες παρουσιάζονται στο πίνακα 6-2, με φθίνουσα σειρά, στις οποίες η βιομηχανία πρέπει να λάβει άμεσα διορθωτικές ενέργειες, ώστε να περιοριστεί ο κίνδυνος.

α/α	Πηγή σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή αστοχία	Πιθανή αιτία αστοχίας
33	Εξοπλισμός	Καζάνι ανάμειξης	Ακατάλληλο υλικό καζανιού.	Ελλιπής διαδικασία.
14	Μέθοδοι	Παρασκευή διαλύματος	Παρασκευή διαλύματος εκτός των προδιαγραφών.	Ελλιπής διαδικασία.
27	Ανθρωποι	Χειριστές οπτικού	Αποτυχία ανίχνευσης ελαττωματικών φιαλιδίων.	Ανθρώπινο λάθος, ελλιπής μέθοδος ελέγχου.
13	Μέθοδοι	Ζύγιση πρώτων υλών και εκδόχων	Επιμόλυνση πρώτων υλών και εκδόχων. Λάθος τιμή ζύγισης.	Ελλιπής διαδικασία.
18	Μέθοδοι	Γέμισμα σε φιαλίδια	Επίδραση της μεθόδου πλήρωσης στο προϊόν με αποτέλεσμα την παραγωγή προϊόντος εκτός προδιαγραφών.	Ελλιπής διαδικασία.
25	Ανθρωποι	Άσηπτοι χειριστές	Ανάρμοστη συμπεριφορά στους καθαρούς χώρους.	Ελλιπής διαδικασία.
36	Εξοπλισμός	Γεμιστική - σφραγιστική μηχανή	Αποτυχία γεμίσματος και ερμητικού κλεισίματος φιαλιδίων	Λανθασμένη ρύθμιση και/ή βλάβη εξοπλισμού.
11	Υλικά	Πλύσιμο / αποστείρωση στολών & καζανιών	Βρώμικα ή μη αποστειρωμένα ρούχα & καζάνια.	Ελλιπής διαδικασία.
12	Υλικά	Αποπυρετογόνωση φιαλιδίων	Αποτυχία της αποπυρετογόνωσης των φιαλιδίων.	Ελλιπής διαδικασία ή/και βλάβη του κλιβάνου
7	Υλικά	Χειρισμός πρώτων υλών & υλικών συσκευασίας	Παραλαβή υλικών από μη αξιολογημένους προμηθευτές. Χρήση μη απελευθερωμένων υλικών.	Ανθρώπινο λάθος. Ελλιπής διαδικασία.

Πίνακας 6-2: Σημαντικότερες αστοχίες οι οποίες απαιτούν προτεραιότητα στις διορθωτικές ενέργειες.

Η αστοχία με το μεγαλύτερο αριθμό προτεραιότητας κινδύνου, RPN, είναι το ακατάλληλο υλικό καζανιού παρασκευής του διαλύματος του φαρμάκου. Απαιτείται να διεξαχθεί στοιχειακή ανάλυση ώστε να μετρήσουμε ποσοτικά την παρουσία ακαθαρσιών μέσα στο προϊόν οι οποίες προέρχονται από το υλικό του καζανιού. Οι προσμείξεις μπορεί να είναι τοξικές, να προκαλέσουν παρενέργειες ή να επηρεάσουν τη διάρκεια ζωής ή τη σταθερότητα του φαρμάκου. Επομένως, όλα τα χημικά στοιχεία που μπορεί να εκλυθούν παρακολουθούνται στενά και υπάρχουν σαφείς οδηγίες και κανονισμοί για την αξιολόγηση, τον έλεγχο και τα επιτρεπόμενα όρια για κάθε στοιχείο στην οδηγία του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, «ICH Q3D Elemental impurities».

Οι επόμενες τρεις σημαντικές αστοχίες προέρχονται από τη μέθοδο παρασκευής του διαλύματος, από την αποτυχία ανίχνευσης ελαττωματικών φιαλιδίων από τον άνθρωπο κατά την εκτέλεση του οπτικού ελέγχου και από τη μέθοδο ζύγισης πρώτων υλών και εκδόχων.

Με σχεδόν ίση βαθμολογία ακολουθούν η μέθοδος γεμίσματος του προϊόντος στα φιαλίδια, η ανάρμοστη συμπεριφορά των ανθρώπων μέσα στους καθαρούς χώρους, η αποτυχία γεμίσματος και ερμητικού κλεισίματος φιαλιδίων η οποία οφείλεται στον εξοπλισμό, η χρήση βρώμικων ή μη αποστειρωμένων ρούχων & καζανιών και η αποτυχία της αποπυρετογόνωσης των φιαλιδίων.

Στην τελευταία θέση της δεκάδας των σημαντικότερων αστοχιών βρίσκεται ο χειρισμός πρώτων υλών & υλικών συσκευασίας.

Παρατηρούμε ότι στις σημαντικότερες αστοχίες, τα σφάλματα οφείλονται σε 4 κύριες κατηγορίες του διαγράμματος αιτίας-αποτελέσματος (εικόνα 6-1), τον εξοπλισμό, τη μέθοδο, τον άνθρωπο και τα υλικά. Γι' αυτό το λόγο οι διορθωτικές ενέργειες επικεντρώνονται στην εκπαίδευση του προσωπικού, τη συντήρηση και περιοδικό έλεγχο του εξοπλισμού, τη συγγραφή εμπεριστατωμένων μεθόδων και στο ορθό χειρισμό των υλικών.

Μετά τη λήψη των διορθωτικών ενεργειών ο αριθμός προτεραιότητας κινδύνου, RPN, πέφτει κάτω από το 180 για όλες τις πιθανές αστοχίες. Οπότε οι διορθωτικές ενέργειες αποδείχτηκαν αποτελεσματικές. Στο διάγραμμα Pareto, μετά την εφαρμογή των διορθωτικών ενεργειών, διακρίνονται οι σημαντικότερες αστοχίες οι οποίες όμως έχουν αποδεκτό αριθμό προτεραιότητας κινδύνου (<200). Ο αποδεκτός αριθμός προτεραιότητας

κινδύνου, RPN, έχει οριστεί από την ομάδα διαχείρισης και αξιολόγησης κινδύνων της βιομηχανίας στην αρχή της μελέτης.

Οι σημαντικότερες αστοχίες μετά την εφαρμογή των διορθωτικών ενεργειών, παρουσιάζονται στο πίνακα 6-3, με φθίνουσα σειρά.

α/α	Πηγή σφάλματος	Στάδιο παραγωγής	Πιθανή αστοχία	Πιθανή αιτία αστοχίας
20	Μέθοδοι	Πλύσιμο φιαλιδίων	Ανεπαρκές πλύσιμο	Ελλιπής διαδικασία
29	Ανθρωποι	Εκπαίδευση	Μη τήρηση των cGMPs και των διαδικασιών και πολιτικών της εταιρείας.	Ελλιπής μέθοδος εκπαίδευσης.
28	Ανθρωποι	Εξουσιοδοτημένο άτομο QP	Μη συμμορφούμενη αξιολόγηση και ελευθέρωση παρτίδας	Ανθρώπινο λάθος, ελλιπής μέθοδος ελέγχου.
1	Μετρήσεις	Έλεγχος πρώτων υλών & υλικών συσκευασίας	Μη αξιόπιστα αποτελέσματα	Μη έλεγχος των υλικών ή Μη αξιόπιστα αποτελέσματα
14	Μέθοδοι	Παρασκευή διαλύματος	Παρασκευή διαλύματος εκτός των προδιαγραφών	Ελλιπής διαδικασία
10	Υλικά	Αποστείρωση κυathίων & ελαστικών πωμάτων	Μη αποστείρωση κυathίων & ελαστικών πωμάτων	Ελλιπής διαδικασία.
11	Υλικά	Πλύσιμο / αποστείρωση στολών & καζανιών	Βρώμικα ή μη αποστειρωμένα ρούχα & καζάνια.	Ελλιπής διαδικασία.
12	Υλικά	Αποπυρετογόνωση φιαλιδίων	Αποτυχία της αποπυρετογόνωσης των φιαλιδίων.	Ελλιπής διαδικασία ή/και βλάβη του κλιβάνου
36	Εξοπλισμός	Γεμιστική - σφραγιστική μηχανή	Αποτυχία γεμίσματος και ερμητικού κλεισίματος φιαλιδίων	Λανθασμένη ρύθμιση και/ή βλάβη μηχανής
6	Μετρήσεις	Έλεγχος διαλύματος & έτοιμου προϊόντος	Λανθασμένα αποτελέσματα φυσικοχημικών και μικροβιολογικών ελέγχων	Ανθρώπινο λάθος, μη αντιπροσωπευτικό δείγμα, μη κατάλληλη μέθοδος

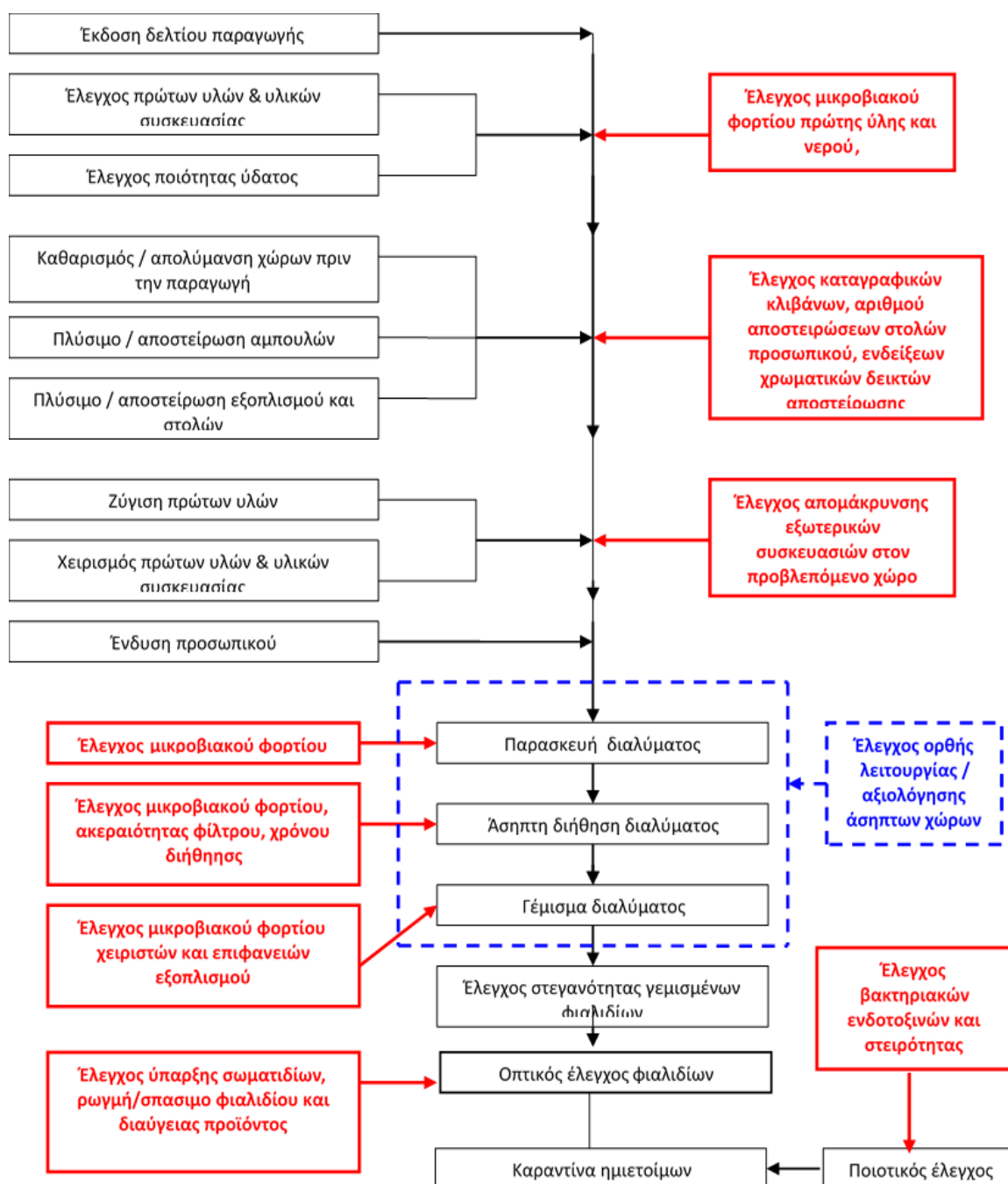
Πίνακας 6-3: Σημαντικότερες αστοχίες μετά την εφαρμογή των διορθωτικών ενεργειών.

6.5 Καθορισμός κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP) της παραγωγικής διαδικασίας

Εφόσον αναγνωρίστηκαν οι πιθανοί κίνδυνοι και οι διορθωτικές ενέργειες οι οποίες απαιτούνται, θα επιλεγούν τα κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP) της παραγωγικής διαδικασίας όπως περιεγράφηκε στην αρχή της παραγράφου 6.5. Τονίζεται ότι τα κρίσιμα σημεία ελέγχου για το στείρο προϊόν είναι εκείνα που σχετίζονται με το μικροβιακό φορτίο, τη στειρότητα και την απουσία / ύπαρξη ξένων σωματιδίων στο προϊόν.

Η ανάλυση της παραγωγικής διαδικασίας ανά στάδιο έδειξε πως η μικροβιακή επιμόλυνση του προϊόντος και η τελική στειρότητα αυτού εξαρτώνται από πλήθος παραμέτρων που έχουν να κάνουν με το μικροβιακό φορτίο των πρώτων υλών, το μικροβιακό φορτίο του χρησιμοποιούμενου νερού, το σωστό χειρισμό των πρώτων υλών και των υλικών συσκευασιών, την αποτελεσματική αποστείρωση του εξοπλισμού παραγωγής, των στολών του προσωπικού και των κενών φιαλιδίων, την ορθή λειτουργία των εγκαταστάσεων άσηπτης παραγωγής και την τήρηση των προβλεπόμενων σχετικών διαδικασιών από το ειδικευμένο προσωπικό κατά την εργασία στους άσηπτους χώρους παραγωγής.

Στο διάγραμμα ροής της παραγωγικής διαδικασίας που ακολουθεί έχουν προστεθεί με κόκκινο χρώμα τα κρίσιμα σημεία και οι αντίστοιχοι έλεγχοι που εκτελούνται κατά την παραγωγική διαδικασία κάθε παρτίδας προϊόντος, ενώ με μπλε χρώμα αναφέρονται και οι προβλεπόμενοι έλεγχοι ορθής λειτουργίας και αξιολόγησης των άσηπτων χώρων παραγωγής.



Εικόνα 6-4: Διάγραμμα ροής παραγωγικής διαδικασίας, με τα κρίσιμα σημεία και οι προβλεπόμενοι έλεγχοι ορθής λειτουργίας και αξιολόγησης των άσηπτων χώρων παραγωγής.

Η παρακολούθηση των κρίσιμων σημείων και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των ελέγχων αυτών δίνουν τις κατευθυντήριες γραμμές για την εφαρμογή μέτρων μείωσης της επικινδυνότητάς. Όσον αφορά τα κρίσιμα σημεία τα σχετιζόμενα με τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης του προϊόντος σημειώνονται τα ακόλουθα:

- το μικροβιακό φορτίο της δραστικής ουσίας του προϊόντος ελέγχεται σε κάθε παραλαμβανόμενη παρτίδα δραστικής. Πιο συγκεκριμένα, σε κάθε παρτίδα δραστικής διενεργείται πλήρης φυσικοχημικός και μικροβιολογικός έλεγχος
- ελέγχεται το μικροβιακό φορτίο του νερού που χρησιμοποιείται στην παραγωγική διαδικασία του διαλύματος αλλά και στην παρασκευή του αναγκαίου για τη ρύθμιση του pH διαλύματος. Συγκεκριμένα, σε καθημερινή βάση γίνεται πλήρης φυσικοχημικός και μικροβιολογικός έλεγχος της ποιότητας του ύδατος.
- για την αποτελεσματική αποστείρωση των κενών φιαλιδίων, των στολών του προσωπικού και του εξοπλισμού παραγωγής ελέγχονται τα καταγραφικά των διακριβωμένων κλιβάνων και οι χρωματικοί δείκτες αποστείρωσης.
- σε όλα τα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας εντός των άσηπτων χώρων διενεργούνται μετρήσεις μικροβιακού φορτίου με τρυβλία και με αναρρόφηση αέρα.
- στο τέλος της πλήρωσης γίνεται έλεγχος μικροβιακού φορτίου στους χειριστές και τις επιφάνειες της γεμιστικής μηχανής.
- στο τελικό προϊόν γίνεται έλεγχος στείριότητας.
- στους άσηπτους χώρους εργάζεται ειδικευμένο προσωπικό κατάλληλα εκπαιδευμένο.
- κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας ελέγχεται η συμμόρφωση του προσωπικού με τις εγκεκριμένες διαδικασίες λειτουργίας
- στα διάφορα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας επιτελούνται προδιαγεγραμμένοι έλεγχοι για τη διασφάλιση της ελάχιστης μικροβιακής επιμόλυνσης του παραγομένου προϊόντος (π.χ. έλεγχοι διαφορικής πίεσης, ακεραιότητας φίλτρου, διάρκειας διήθησης κλπ.).
- Ως προς τα κρίσιμα σημεία που έχουν να κάνουν με την τυχόν ύπαρξη σωματιδίων υάλου ή άλλου αιωρούμενου σωματιδίου, ρωγμής ή σπασίματος στο φιαλίδιο, θόλωμα ή μη σωστή διαύγεια του περιεχομένου εντός του γεμισμένου φιαλιδίου προϊόντος υπογραμμίζεται πως γίνεται πλήρης οπτικός έλεγχος των φιαλιδίων ετοιμού προϊόντος τα αποτελέσματα του οποίου καταγράφονται στο δελτίο παραγωγής και αξιολογούνται κατά την ετήσια έκθεση ποιότητας του προϊόντος. Ως προς τον ανθρώπινο παράγοντα, η κατάλληλη εκπαίδευση και αξιολόγηση του εμπλεκόμενου ειδικευμένου προσωπικού διασφαλίζουν ελεγχόμενες συνθήκες παραγωγής και περιορισμό των σχετικών κινδύνων.

Επιπλέον, για την ορθή λειτουργία των άσηπτων χώρων διενεργούνται, στα προβλεπόμενα από τη νομοθεσία χρονικά όρια, μετρήσεις και αξιολόγηση αυτών ώστε να πιστοποιηθεί ότι οι χώροι ικανοποιούν τις απαιτήσεις της κλάσης καθαρότητάς τους. Αναλυτικότερα αναφέρεται πως γίνονται:

- μετρήσεις ταχύτητας αέρα (παροχών), θερμοκρασίας, υγρασίας και διαφορικών πιέσεων
- μετρήσεις σωματιδιακού φορτίου αέρα χώρων σε κατάσταση ετοιμότητας (at rest)
- μετρήσεις σωματιδιακού φορτίου αέρα χώρων σε κατάσταση λειτουργίας (in operation)
- μετρήσεις ακεραιότητας και διαρροών φίλτρων
- μετρήσεις αποκατάστασης χώρων (recovery test)
- έλεγχος ροής αέρα (smoke test).

Η αξιολόγηση των ευρημάτων της παρακολούθησης των κρίσιμων σημείων στη ρουτίνα της παραγωγής αποτελεί τη βάση για τη λήψη μέτρων αντιμετώπισης ή ελαχιστοποίησης της επικινδυνότητάς τους.

7. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ ΤΩΝ ΔΙΟΡΘΩΤΙΚΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

Προκειμένου να αναγνωρισθεί η αποτελεσματικότητα των διορθωτικών ενεργειών που προέκυψαν από την ανάλυση PFMEA και υλοποιήθηκαν από την επιχείρηση καθώς και της επιλογής των κρίσιμων σημείων ελέγχου (CCP) κατά την παραγωγική διαδικασία, θα παρουσιαστούν τα ποιοτικά παράπονα που ελήφθησαν ανά χρονιά.

Παράπονο ορίζεται ως δήλωση ότι κάτι δεν πάει καλά ή δεν είναι αρκετά καλό. Γενικά στη φαρμακοβιομηχανία τα παράπονα αφορούν την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Τα παράπονα μπορεί να αφορούν το υλικό συσκευασίας, όπως «η φιάλη έχει διαρροή», «το πώμα ανοίγει δύσκολα», «το χρώμα της ετικέτας ξεθωριάζει», ή σχετικά με την όψη και το αποτέλεσμα του προϊόντος, όπως «δεν υπάρχει αποτέλεσμα», «το χρώμα του διαλύματος είναι διαφορετικό», και ούτω καθεξής. Ότι και να αφορά, ένα παράπονο δείχνει τη δυσαρέσκεια των πελατών για ένα προϊόν και, κατά συνέπεια, για μια εταιρεία. (Braga, G. K., 2007)

Τα παράπονα πελατών είναι μια πραγματικότητα στην επιχείρηση και η αντιμετώπισή τους είναι σημαντικό μέρος της διατήρησης της ικανοποίησης των πελατών και της φήμης της εταιρείας. (Santosh, J., 2015)

Το σύστημα ποιότητας που εφαρμόζει η βιομηχανία που μελετάται, ορίζει ότι η διαχείριση κάθε παραπόνου το οποίο λαμβάνεται για τα προϊόντα τα οποία παράγονται στην παραγωγική της μονάδα, ακολουθεί συγκεκριμένη διαδικασία.

Οι διαδικασίες, που περιγράφουν τον χειρισμό όλων των γραπτών και προφορικών παραπόνων σχετικά με ένα φαρμακευτικό προϊόν, περιλαμβάνουν την επανεξέταση, οποιασδήποτε καταγγελίας που αφορά την πιθανή αποτυχία ενός φαρμακευτικού προϊόντος να πληρεί οποιαδήποτε από τις προδιαγραφές του καθώς και τον προσδιορισμό της ανάγκης για διερεύνηση. Αυτές οι διαδικασίες περιλαμβάνουν διατάξεις για επανεξέταση για να καθοριστεί εάν η καταγγελία αντιπροσωπεύει μια σοβαρή και απροσδόκητη ανεπιθύμητη αντένδειξη η οποία απαιτείται να αναφερθεί στις ρυθμιστικές αρχές. (Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων, 21 CFR § 211.198)

Όλα τα παράπονα κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με την κρισιμότητά τους:

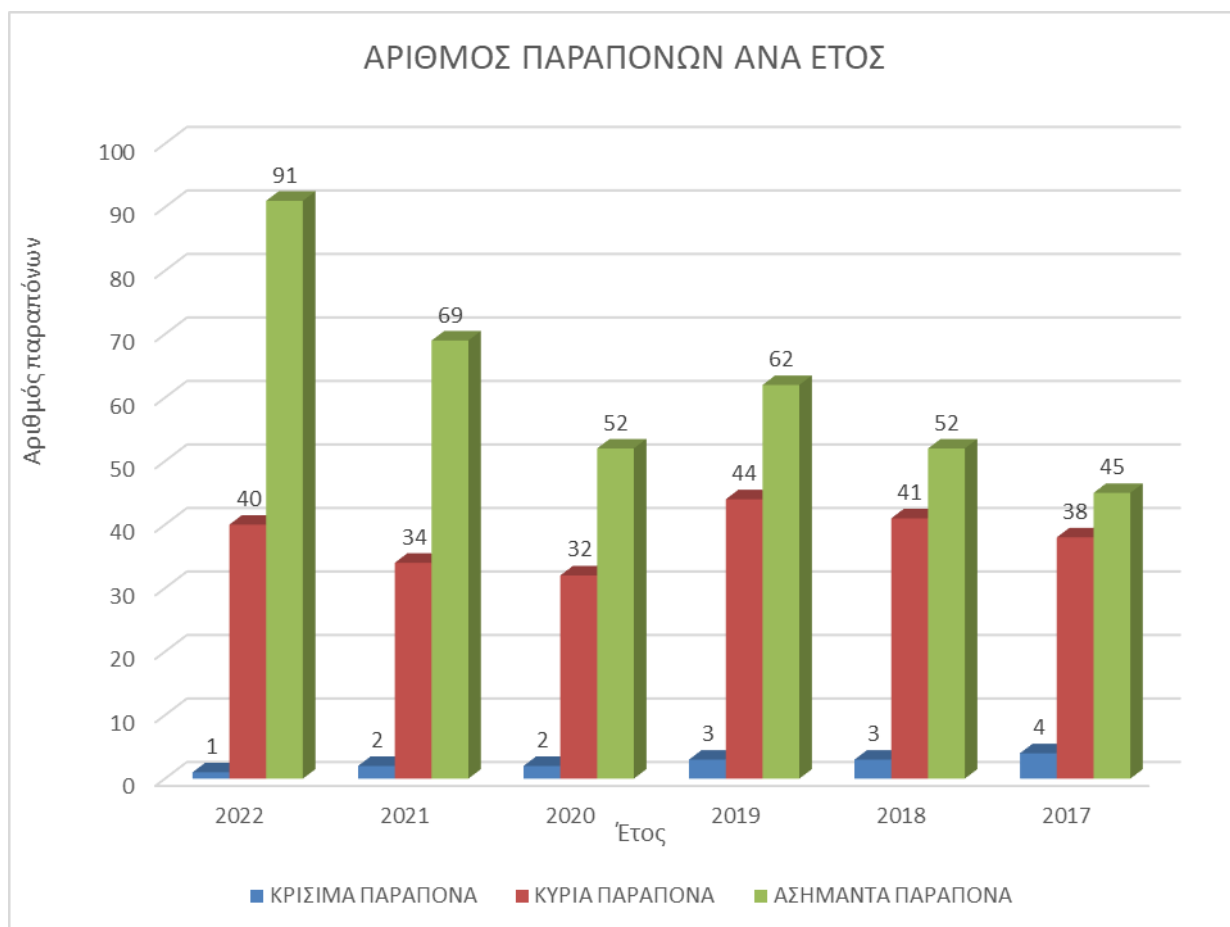
- i. Κρίσιμο παράπονο (critical): σχετίζεται με κρίσιμη μη συμμόρφωση στην ποιότητα του προϊόντος, η οποία μπορεί έχει συνέπεια στην υγεία του χρήστη ή να σχετίζεται με τη νομοθεσία. Κατά τη διερεύνηση του εξετάζεται αν απαιτείται να σταματήσουν οι λειτουργίες οι οποίες μπορεί να έχουν προκαλέσει το συγκεκριμένο παράπονο.
- ii. Κύριο παράπονο (major): σχετίζεται με μη συμμόρφωση του προϊόντος, η οποία δεν έχει συνέπεια στην υγεία του χρήστη ή δεν σχετίζεται με τη νομοθεσία, αλλά αποτελεί σημαντική απόκλιση του συστήματος ποιότητας. Μπορεί να σχετίζεται και με μη συμμόρφωση ως προς τις προδιαγραφές του προϊόντος χωρίς όμως επίδραση στην υγεία του χρήστη.
- iii. Ασήμαντο παράπονο (minor): σχετίζεται με μη συμμόρφωση που δεν έχει συνέπεια στην υγεία του χρήστη ή δεν σχετίζεται με τη νομοθεσία ή δεν αποτελεί σημαντική απόκλιση του συστήματος ποιότητας.

Στον πίνακα 7-1 παρουσιάζονται τα παράπονα που έλαβε η βιομηχανία ανά έτος, κατατάσσοντας τα στις τρεις κατηγορίες.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΡΙΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΠΑΡΑΠΟΝΟΥ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΑΠΟΝΩΝ 2022	% ΕΠΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ ΤΩΝ ΠΑΡΑΠΟΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΑΠΟΝΩΝ 2021	% ΕΠΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ ΤΩΝ ΠΑΡΑΠΟΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΑΠΟΝΩΝ 2020	% ΕΠΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ ΤΩΝ ΠΑΡΑΠΟΝΩΝ
ΚΡΙΣΙΜΟ (CRITICAL)	1	0,8	2	1,9	2	2,3
ΚΥΡΙΟ (MAJOR)	40	30,3	34	32,4	32	37,2
ΑΣΗΜΑΝΤΟ (MINOR)	91	68,9	69	65,7	52	60,5
ΣΥΝΟΛΟ ΠΑΡΑΠΟΝΩΝ / ΕΤΟΣ	132	100,0	105	100,0	86	100,0
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΡΙΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΠΑΡΑΠΟΝΟΥ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΑΠΟΝΩΝ 2019	% ΕΠΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ ΤΩΝ ΠΑΡΑΠΟΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΑΠΟΝΩΝ 2018	% ΕΠΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ ΤΩΝ ΠΑΡΑΠΟΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΑΠΟΝΩΝ 2017	% ΕΠΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ ΤΩΝ ΠΑΡΑΠΟΝΩΝ
ΚΡΙΣΙΜΟ (CRITICAL)	3	2,8	3	3,1	4	4,6
ΚΥΡΙΟ (MAJOR)	44	40,4	41	42,7	38	43,7
ΑΣΗΜΑΝΤΟ (MINOR)	62	56,9	52	54,2	45	51,7
ΣΥΝΟΛΟ ΠΑΡΑΠΟΝΩΝ / ΕΤΟΣ	109	100,0	96	100,0	87	100,0

Πίνακας 7-1: Παράπονα που έλαβε η βιομηχανία ανά κατηγορία μέσα σε κάθε έτος.

Στην εικόνα 7-1 παρουσιάζεται ο αριθμός των παραπόνων που έλαβε η βιομηχανία ανά έτος, σε ραβδόγραμμα.



Εικόνα 7-1: Διάγραμμα παραπόνων ανά κατηγορία μέσα σε κάθε έτος

Σε αυτό το σημείο χρειάζεται να διευκρινιστεί ότι η μελέτη αστοχίας που προηγήθηκε καθώς και οι διορθωτικές ενέργειες που προέκυψαν από την ανάλυση PFMEA, υλοποιήθηκαν από τη βιομηχανία μέσα στο 2018.

Με μια πρώτη ματιά φαίνεται ότι το σύνολο των παραπόνων αυξήθηκε από το 2017 έως το 2022. Αυτό όμως δεν είναι αντιπροσωπευτικό για την αποτελεσματικότητα της ανάλυσης κινδύνων που πραγματοποιήθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια. Ο αριθμός των παραπόνων σχετίζεται και με τον αριθμό των παραγόμενων παρτίδων ανά έτος.

Βέβαια μπορούμε να διακρίνουμε ότι τα κρίσιμα παράπονα, μειώθηκαν από τα 3 το 2018 στο 1 το 2022. Καθώς και τα κύρια παράπονα μειώθηκαν από τα 41 το 2018 στα 40 το 2022. Αντίθετα τα ασήμαντα παράπονα αυξήθηκαν από τα 52 το 2018 στα 91 το 2022. Τα

ασήμαντα παράπονα κυρίως οφείλονται σε ανθρώπινο λάθος το οποίο δεν σχετίζεται με την ασφάλεια του προϊόντος ή τη συμμόρφωση με τη νομοθεσία όπως αναφέρθηκε και παραπάνω.

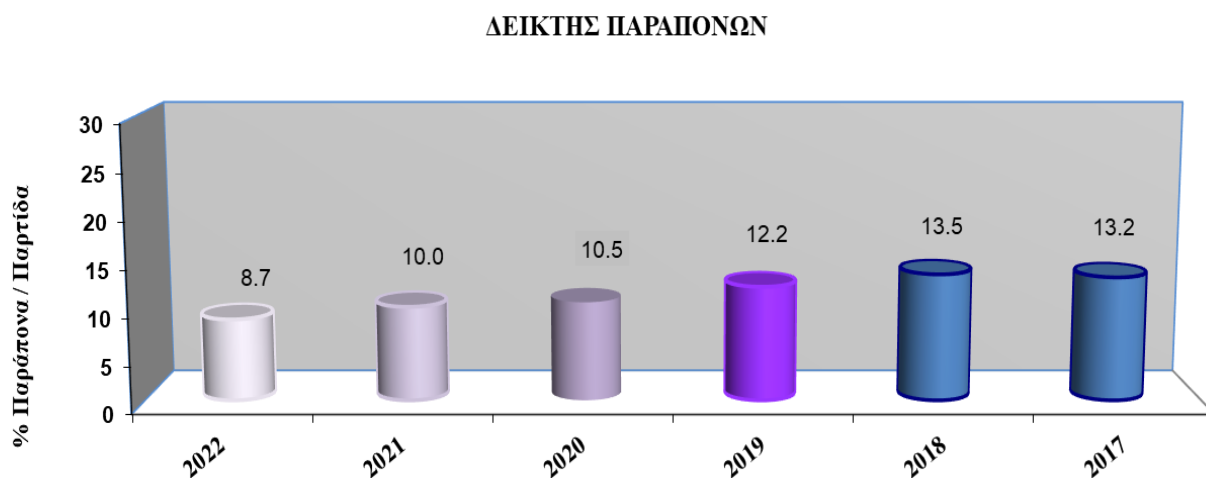
Για την αποτελεσματικότητα της ανάλυσης κινδύνων που πραγματοποιήθηκε, θα χρησιμοποιηθεί ο αριθμός των παραπόνων ανά παραγόμενη παρτίδα ανά έτος. Στον πίνακα 7-2 παρουσιάζονται τα παράπονα που έλαβε η βιομηχανία και ο αριθμός των παραγόμενων παρτίδων προϊόντος ανά έτος. Για να μπορούν να συγκριθούν τα δεδομένα ανάμεσα στα έτη, έχει υπολογιστεί ο % δείκτης των παραπόνων.

$$\% \text{ Δείκτης} = (\text{Αριθμός Παραπόνων} / \text{Αριθμός παρτίδων}) \cdot 100$$

ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΑΡΑΠΟΝΩΝ						
	2022	2021	2020	2019	2018	2017
ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΩΝ	1520	1047	818	896	712	661
ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΑΠΟΝΩΝ	132	105	86	109	96	87
% ΔΕΙΚΤΗΣ	8,7	10,0	10,5	12,2	13,5	13,2

Πίνακας 7-2: Παράπονα που έλαβε η βιομηχανία και ο αριθμός των παραγόμενων παρτίδων προϊόντος ανά έτος.

Ακολουθεί η παρουσίαση του δείκτη παραπόνων σε ραβδόγραμμα.



Εικόνα 7-2: Ραβδόγραμμα του δείκτη παραπόνων

Από το διάγραμμα της εικόνας 7-2, προκύπτει ότι μετά το 2018 ο δείκτης ποιοτικών παραπόνων παρουσιάζει φθίνουσα πορεία. Αυτό είναι μια σημαντική ένδειξη ότι οι διορθωτικές ενέργειες και τα κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP) τα οποία παρακολουθούνται συνεχώς κατά την παραγωγική διαδικασία συνεισφέρουν στη βελτίωση της ποιότητας και ασφάλειας των προϊόντων.

Τέλος, θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι τα κέρδη που προκύπτουν από την ανάλυση κινδύνου, με χρήση εργαλείων όπως το FMEA, φαίνεται πως θα είναι μακροπρόθεσμα εάν η βιομηχανία υποστηρίζει συνεχώς τα αποτελέσματα της ανάλυσης.

Σε αυτό το σημείο κρίνεται σκόπιμο να παρακολουθηθεί και η εκπαίδευση των εργαζομένων που απαιτήθηκε ώστε η βιομηχανία να βελτιώσει τη ποιότητα και ασφάλεια των προϊόντων της και να μειώσει τα ποιοτικά παράπονα. Παρακάτω παρουσιάζονται οι ώρες και τα χρηματικά ποσά που δαπανήθηκαν για την εκπαίδευση των στελεχών και των υπαλλήλων.

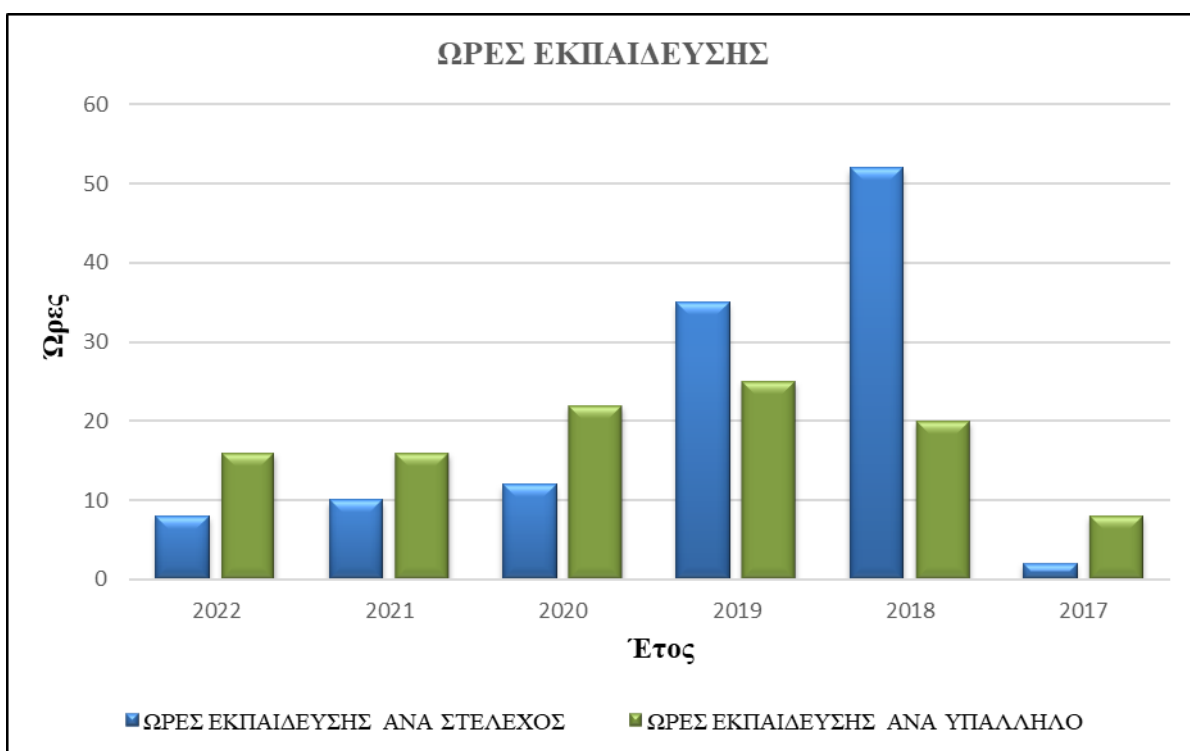
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΕΛΕΧΩΝ						
	2022	2021	2020	2019	2018	2017
ΩΡΕΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΑΝΑ ΣΤΕΛΕΧΟΣ	8	10	12	35	52	2
ΚΟΣΤΟΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΑΝΑ ΣΤΕΛΕΧΟΣ (€)	240	250	300	650	1550	50

Πίνακας 7-3: Ώρες και κόστος εκπαίδευσης στελεχών

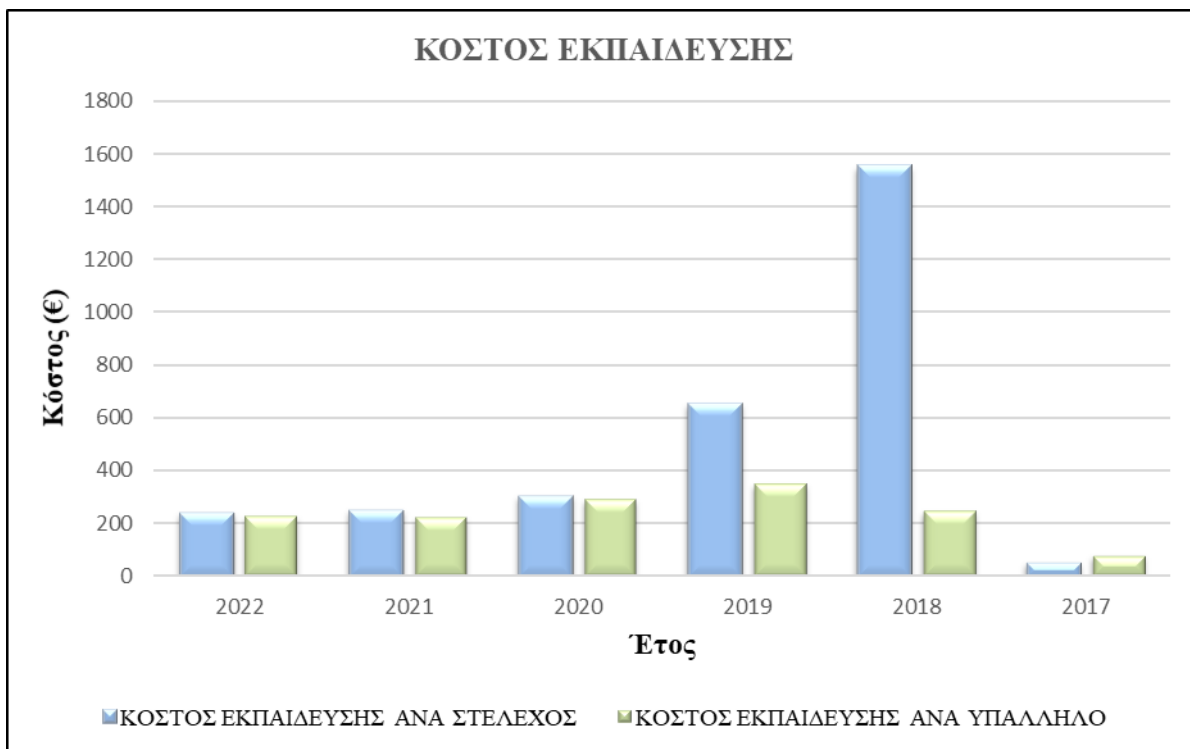
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΥΠΑΛΛΗΛΩΝ						
	2022	2021	2020	2019	2018	2017
ΩΡΕΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΑΝΑ ΥΠΑΛΛΗΛΟ	16	16	22	25	20	8
ΚΟΣΤΟΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΑΝΑ ΥΠΑΛΛΗΛΟ (€)	230	224	290	350	250	80

Πίνακας 7-4: Ώρες και κόστος εκπαίδευσης υπαλλήλων

Ακολουθεί η παρουσίαση της εκπαίδευσης στελεχών και υπαλλήλων σε ραβδογράμματα.



Εικόνα 7-3: Ραβδόγραμμα ωρών εκπαίδευσης



Εικόνα 7-4: Ραβδόγραμμα κόστους εκπαίδευσης

Από τα διαγράμματα των εικόνων 7-3 και 7-4, προκύπτει ότι κατά το 2018, έτος κατά το οποίο υλοποιήθηκαν από την επιχείρηση η ανάλυση PFMEA και οι διορθωτικές ενέργειες, δαπανήθηκαν οι περισσότερες ώρες και το μεγαλύτερο κόστος εκπαίδευσης ανά στέλεχος. Αυτό συμβαίνει διότι τα στελέχη τα οποία ήταν επιφορτισμένα με τη διαχείριση και αξιολόγηση των κινδύνων στη παραγωγική διαδικασία χρειαζόνταν εξειδικευμένη εκπαίδευση πάνω στην ανάλυση PFMEA. Από το 2019 και μετά, οι ώρες εκπαίδευσης και το κόστος των στελεχών μειώνονται εφόσον πλέον είχαν αποκτήσει τις εξειδικευμένες γνώσεις. Το μόνο που απαιτούνταν ήταν λιγότερες ώρες εκπαίδευσης για την επιμόρφωσή τους σε νέες εξελίξεις ώστε να επιτύχουν τη συνεχή επικαιροποίηση της μελέτης.

Όσον αφορά τους υπαλλήλους, δαπανήθηκαν οι περισσότερες ώρες και το μεγαλύτερο κόστος εκπαίδευσης το 2019. Έτος κατά το οποίο άρχισαν να εφαρμόζονται οι ενέργειες που προέκυψαν από την ανάλυση PFMEA και να παρακολουθούνται τα κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP) κατά την παραγωγική διαδικασία.

Στην εικόνα 7-5 παρουσιάζεται σε ραβδόγραμμα ο αριθμός των παράπονων ανά παρτίδα που έλαβε η βιομηχανία και οι ώρες εκπαίδευσης, ώστε να παρατηρήσουμε τη συσχέτιση μεταξύ τους.



Εικόνα 7-5: Ραβδόγραμμα αριθμού παράπονων ανά παρτίδα και ωρών εκπαίδευσης

Από το διάγραμμα της εικόνας 7-5, φαίνεται ότι τα παράπονα ακολουθούν φθίνουσα πορεία όπως και οι ώρες εκπαίδευσης, για τα στελέχη μετά το 2018 και για τους υπαλλήλους μετά το 2019. Επισημαίνεται για άλλη μια φορά ότι το 2018 υλοποιήθηκαν από την επιχείρηση η ανάλυση PFMEA και οι διορθωτικές ενέργειες. Πριν την υλοποίηση της μελέτης τα παράπονα ήταν αυξημένα και οι ώρες εκπαίδευσης ελάχιστες. Οπότε υπάρχει μείωση των παραπόνων μετά την εφαρμογή των ενεργειών που προέκυψαν από την ανάλυση PFMEA και ταυτόχρονα απαιτούνται λιγότερες ώρες εκπαίδευσης των εργαζομένων. Αποδεικνύεται και από αυτή τη σύγκριση η επιτυχία της μελέτης κινδύνων που πραγματοποιήθηκε.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

8.1 Συμπεράσματα εργασίας

Στα φαρμακευτικά προϊόντα, αν και υπάρχει μια ποικιλία ενδιαφερομένων, συμπεριλαμβανομένων των ιατρών και ασθενών, καθώς και τις κυβερνήσεις και τις βιομηχανίες, η ασφάλεια του ασθενούς, με τη διαχείριση του κινδύνου για την ποιότητα, θα πρέπει να θεωρείται πρωταρχικής σημασίας. (V. V. Reddy, 2014)

Η Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας είναι μια συστηματική διαδικασία αξιολόγησης, ελέγχου, επικοινωνίας και αναθεώρησης των κινδύνων για την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος σε όλο τον κύκλο ζωής του προϊόντος. Η αποτελεσματική διαχείριση κινδύνων ποιότητας μπορεί να είναι η βάση για καλύτερες και πιο εύστοχες αποφάσεις και μπορεί να παρέχει στις ρυθμιστικές αρχές μεγαλύτερη βεβαιότητα για την ικανότητα μιας εταιρείας να αντιμετωπίζει πιθανούς κινδύνους και μπορεί να επηρεάσει την έκταση και το επίπεδο της άμεσης ρυθμιστικής εποπτείας. (V. V. Reddy, 2014)

Ο σκοπός της εργασίας, ο εντοπισμός, η αξιολόγηση και η διαχείριση των πιθανών κινδύνων κατά την παραγωγή στειρού φαρμακευτικού προϊόντος, εφόσον υλοποιηθεί, οδηγεί στη μείωση του κινδύνου παραγωγής ακατάλληλου προϊόντος, στη βελτίωση των διαδικασιών παραγωγής, τη συμμόρφωση με τη νομοθεσία, την ικανοποίηση των πελατών με μείωση των παραπόνων, στην αύξηση των κερδών και της αξίας του ονόματος της επιχείρησης. Συγκεκριμένα κατά τη μελέτη περίπτωσης για τη διαχείριση και αξιολόγηση των κινδύνων κατά την παραγωγή στειρού φαρμάκου εφαρμόστηκε η μέθοδος της ανάλυσης τρόπων αστοχίας και επιπτώσεων κατά τη παραγωγή (PFMEA). Η μελέτη εφαρμόστηκε σε κάθε στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας, εντοπίζοντας του πιθανούς κινδύνους, προτείνοντας συγκεκριμένες διορθωτικές ενέργειες και καθόρισε κρίσιμα σημεία ελέγχου (CCP) στη παραγωγική διαδικασία. Για το σκοπό της μελέτης κατασκευάστηκαν διαγράμματα Pareto ώστε να ιεραρχηθούν οι αστοχίες βάση το δείκτη RPN.

Η χρήση του εργαλείου PFMEA αποδείχτηκε ότι πέτυχε το σκοπό της παρούσας εργασίας, ο οποίος τέθηκε στις αρχικές παραγράφους. Οι αιτίες των πιθανών αστοχιών συνδέθηκαν επιτυχώς με συγκεκριμένες διορθωτικές ενέργειες, αναγνωρίστηκαν οι σημαντικότερες

αιτίες κινδύνων και η διοίκηση της επιχείρησης επικεντρώθηκε στην υλοποίηση αυτών με αποτέλεσμα τη μείωση των ποιοτικών παραπόνων.

Οι φαρμακοβιομηχανίες προσπαθούν συνεχώς να βελτιώνουν τις διαδικασίες τους με σκοπό την μείωση των κινδύνων. Για να επιτευχθεί αυτό απαιτούνται οικονομικοί πόροι, χρόνος και εξειδικευμένο προσωπικό. Όμως γνωρίζουν καλά ότι αυτή η προσπάθεια θα τους επιφέρει κέρδος μακροπρόθεσμα. Συνεπώς η διαχείριση και αξιολόγηση των κινδύνων είναι ομαδική και συνεχής προσπάθεια η οποία σκοπεύει και επιτυγχάνει θετικά αποτελέσματα στην επιχείρηση και στους αποδέκτες των προϊόντων.

8.2 Εφαρμογές της έρευνας

Η παρασκευή και η χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των συστατικών του, περιλαμβάνει κάποιο βαθμό κινδύνου. Μια αποτελεσματική προσέγγιση διαχείρισης και αξιολόγησης κινδύνων μπορεί να διασφαλίσει περαιτέρω την υψηλή ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος στον ασθενή με τον εντοπισμό και τον έλεγχο πιθανών ζητημάτων ποιότητας κατά την ανάπτυξη και τη παρασκευή. Η χρήση της μπορεί να βελτιώσει τη λήψη αποφάσεων εάν προκύψει πρόβλημα ποιότητας. (V. V. Reddy, 2014)

Η συγκεκριμένη μελέτη αποδεικνύει ότι μια τεχνική αξιολόγησης κινδύνου, η PFMEA, η οποία δεν προέρχεται από τη φαρμακευτική βιομηχανία, μπορεί εύκολα να εφαρμοστεί στο κομμάτι της παραγωγικής διαδικασίας στείρου φαρμάκου. Με τη χρήση του PFMEA, το σύστημα παραγωγής έχει εξεταστεί για πιθανούς κινδύνους, τη σοβαρότητα αυτών των κινδύνων, την πιθανότητα εμφάνισης αυτών των κινδύνων στην πράξη και τα μέσα ανίχνευσης. Αν και η προσέγγιση PFMEA εφαρμόστηκε σε ένα κομμάτι της φαρμακευτικής παραγωγής, η γενική προσέγγιση μπορεί να εφαρμοστεί σε όλα τα τμήματα της βιομηχανίας, όπως η συσκευασία, η διανομή, το εργαστήριο ελέγχου ποιότητας κ.α.. Ως εκ τούτου, μια ανάλυση FMEA μπορεί να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για τη φαρμακευτική βιομηχανία, για την εξέταση των δικών της συστημάτων και την προετοιμασία ενός ελέγχου από τους ρυθμιστικούς φορείς.

Η πρόβλεψη πιθανών αστοχιών είναι πάντα μια επικίνδυνη μελέτη, ειδικά σε έναν τόσο περίπλοκο τομέα όπως η ανάλυση κινδύνου και η διαχείριση κινδύνων. Αναμένουμε ότι η ανησυχία του κοινού σχετικά με τον κίνδυνο θα συνεχίσει να αυξάνεται. Μέρος αυτού

οφείλεται στη μεταβαλλόμενη φύση των κινδύνων που αντιμετωπίζει η βιομηχανία, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης του αριθμού των «μυστηριωδών» κινδύνων.

Οι βελτιωμένες επιστημονικές, τεχνικές και μηχανικές ικανότητες θα πρέπει να οδηγήσουν σε σταθερές βελτιώσεις στην ικανότητά μας να ελέγχουμε, να μειώνουμε ή να εξαλείφουμε τους κινδύνους. Το ίδιο σύνολο δυνατοτήτων αναμένεται επίσης να οδηγήσει σε σταθερές αυξήσεις στον αριθμό των εντοπισμένων κινδύνων. Βραχυπρόθεσμα, περιμένουμε οι βελτιωμένες δυνατότητες διαχείρισης κινδύνου να ξεπεραστούν από τις βελτιωμένες δυνατότητες αναγνώρισης κινδύνου. (Covello V. T., 1985)

8.3 Περιορισμοί της έρευνας

Καμία μέθοδος εκτίμησης κινδύνου, ούτε και η FMEA, δεν μπορεί να εγγυηθεί την απόλυτη ασφάλεια των διαδικασιών, αλλά η αξιολόγηση κινδύνου μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων όταν χρησιμοποιείται συνεχώς μια αναλυτική τεχνική για τον εντοπισμό και την αντιμετώπιση των τρόπων αποτυχίας σε υψηλό κινδύνου διαδικασίες. (Chiozza, M. L., & Ponzetti, C., 2009)

Η μέθοδος FMEA παρόλο που βοηθάει στην μείωση της εμφάνισης αστοχιών, απαιτεί μεγάλο χρονικό διάστημα για την ολοκλήρωση της. Επίσης υπάρχει το ενδεχόμενο η ομάδα εργασίας να μην μπορέσει να αναγνωρίσει όλες τις πιθανές αστοχίες και να μην αξιολογηθούν κατά την υλοποίηση του έργου της. Επιπλέον, η ποσοτικοποίηση των τριών παραγόντων, της πιθανότητας/εμφάνισης της αστοχίας (O), της κρισιμότητας της αστοχίας (S) και της πιθανότητας ανίχνευσης της αστοχίας (D), γίνεται υποκειμενικά από την ομάδα σύμφωνα με τη εμπειρία και τις γνώσεις της. Τέλος η λεπτομερής ανάλυση που πραγματοποιήθηκε δεν μπορεί να γενικευτεί και να εφαρμοστεί σε όλες τις παραγωγικές επιχειρήσεις. Μπορεί να εφαρμοστεί σε παραγωγές στείρων φαρμάκων αλλά επειδή η κάθε παραγωγική μονάδα παρουσιάζει τις δικές τις ιδιαιτερότητες θα πρέπει να προσαρμοστεί στη κάθε μία.

8.4 Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Στη συγκεκριμένη εργασία χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση PFMEA για τον εντοπισμό των πιθανών κινδύνων κατά τη παραγωγική διαδικασία ενός κρίσιμου φαρμάκου, ενός στείρου

σκευάσματος. Προκειμένου να πραγματοποιηθεί σύγκριση των αποτελεσμάτων κρίνεται σκόπιμο να πραγματοποιηθούν νέες περιπτωσιολογικές μελέτες, κατά την παραγωγή άλλων στείρων φαρμάκων, για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα τέτοιων πρακτικών.

Επίσης θα ήταν επιθυμητό η ανάλυση των κινδύνων να επεκταθεί και στα υπόλοιπα τμήματα της επιχείρησης, εκτός του τμήματος της παραγωγής, ώστε να διασφαλίζεται η μείωση των πιθανών κινδύνων σε ολόκληρη την επιχείρηση με σκοπό πάντα την διάθεση ποιοτικών και ασφαλών προϊόντων. Η ολοκληρωμένη διαχείριση και αξιολόγηση των κινδύνων συστήνεται να ενταχθεί στη διαχείριση ολικής ποιότητας.

Η διαχείριση ολικής ποιότητας (TQM) είναι φιλοσοφία που τονίζει μια συστηματική, ολοκληρωμένη και συνεπής προοπτική που θα εμπλέκει τους πάντες και τα πάντα στον οργανισμό (Isaac G, 2004). Το TQM είναι μια φιλοσοφία διαχείρισης που χτίζει έναν πελατοκεντρικό οργανισμό που μαθαίνει και είναι αφοσιωμένος στη συνολική ικανοποίηση των πελατών μέσω της συνεχούς βελτίωσης της αποτελεσματικότητας και της αποδοτικότητας του οργανισμού και των αντίστοιχων διαδικασιών του (Corrigan J, 1995). Το TQM είναι ευρέως γνωστό για τη βελτίωση της ποιότητας και άλλων επιδόσεων όπως η παραγωγικότητα, το κέρδος, το μερίδιο αγοράς και το ανταγωνιστικό πλεονέκτημα των διαφόρων τύπων οργανισμών (Isaac G., 2004).

Βιβλιογραφία

Ακολουθούν οι βιβλιογραφικές αναφορές (πηγές) της Εργασίας.

Βιβλία

1. Daimler Chrysler Corporation, Ford Motor Company, General Motors Corporation, Reference Manual by Adare Carwin Limited. (2001, April). Potential Failure Mode and Effects Analysis (FMEA).
2. Stamatis, D., H. (2003). Failure mode and effect analysis: FMEA from theory to execution. 2nd edition, ASQ Quality Press, Milwaukee, Wisconsin.
3. World Health Organization. (2007). Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Good manufacturing practices and inspection (Vol. 2).

Διαδικτυακοί τόποι

1. Quality Control Templates. Smartsheet (2021, October 26). Ανακτήθηκε από www.smartsheet.com/content/quality-control-templates
2. What is Process Mapping. Lucidchart (2023) Ανακτήθηκε από <https://www.lucidchart.com/pages/process-mapping>
3. Business Process Mapping (BPM). Retrieved from Toolshero. (2023, January 03). Ανακτήθηκε από <https://www.toolshero.com/quality-management/business-process-mapping/>
4. Δελτίο εξελίξεων στη Βιομηχανία, IOBE. (2022, October 14). Ανακτήθηκε από http://iobe.gr/research_dtl.asp?RID=269
5. The Pharmaceutical Industry in Figures, Key data 2022. EFPIA. (2022). Ανακτήθηκε από <https://www.efpia.eu/media/637143/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2022.pdf>
6. EU GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products (2023). Ανακτήθηκε από <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/eu-gmp-annex-1-manufacture-of-sterile-medicinal-products>
7. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Part 211, Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals, §211.198

- Complaint files. (2023). Ανακτήθηκε από <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211/subpart-J/section-211.198>
8. Pharmaceuticals Manufacturing in Greece. South-East European Industrial Market. (2020, August 31). Ανακτήθηκε από <https://www.see-industry.com/en/pharmaceuticalsmanufacturing-in-greece/2/1946/>
9. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE, QUALITY RISK MANAGEMENT, Q9. (2005, November). Ανακτήθηκε από <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
10. ICH guideline Q3D (R2) on elemental impurities. (2022, May). Ανακτήθηκε από <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3d-elemental-impurities-scientific-guideline#current-effective-version-section>
11. WHO guidelines on quality risk management, Annex 2. (2023). Ανακτήθηκε από <https://www.who.int/publications/m/item/who-good-manufacturing-practices-for-pharmaceutical-products-main-principles-a>
12. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 11th Edition. (2023). Ανακτήθηκε από <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>
13. Εγκύκλιος 32600/19-05-2008 ΕΟΦ. (2008, May 19) Ανακτήθηκε από https://www.eof.gr/web/guest/announcementsgeneral?p_p_id=62_INSTANCE_SK2n&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_62_INSTANCE_SK2n_struts_action=%2Fjournal_articles%2Fview&_62_INSTANCE_SK2n_groupId=12225&_62_INSTANCE_SK2n_articleId=16671&_62_INSTANCE_SK2n_version=1.0
14. Κλαδική μελέτη: Ελληνική Φαρμακοβιομηχανία, Εθνική Τράπεζα. (2022, Απρίλιος). Ανακτήθηκε από <https://www.nbg.gr/el/omilos/meletes-oikonomikes-analuseis/reports/pharma-2022>

Ελληνική βιβλιογραφία

1. Δέσποινα Κόντη, Business & Finance (2022, April 22). Ελληνική φαρμακοβιομηχανία: Πώς θα διπλασιάσει τις πωλήσεις της σε πέντε χρόνια. <https://www.moneyreview.gr/business-and-finance/74776/elliniki-farmakoviomichania-pos-tha-di-plasiasei-tis-poliseis-tis-se-pente-chronia/>

2. Κολιοφώτης, Γ. (2017). Εργαλεία βελτίωσης ποιότητας και διαχείρισης κινδύνου σε βιομηχανική και εμπορική επιχείρηση (Doctoral dissertation, University of Piraeus (Greece)).
3. R. DAN REIDNADA R. SANDERS. Διοίκηση ολικής ποιότητας, Μετάφραση: Αριστείδης Χραπαλος. Εκδόσεις Κριτική
<https://kritiki.gr/microsites/dioikisi-epixeirisiakwn-leitourgiwn/chapter/ch5#@about>

Ξένη Βιβλιογραφία

1. Braga, G. K. (2007). Complaint handling in pharmaceutical companies. The Quality Assurance Journal: The Quality Assurance Journal for Pharmaceutical, Health and Environmental Professionals, 11(1), 16-21.
2. Chiozza, M. L., & Ponzetti, C. (2009). FMEA: a model for reducing medical errors. Clinica chimica acta, 404(1), 75-78.
3. Corrigan, J. (1995). The art of TQM. Quality Progress Vol. 28.
4. Covello, V. T., & Mumpower, J. (1985). Risk analysis and risk management: an historical perspective. Risk analysis, 5(2), 103-120.
5. Franceschini, F., & Galetto, M. (2001). A new approach for evaluation of risk priorities of failure modes in FMEA. International Journal of Production Research, 39(13), 2991-3002.
6. Gips, J., & Stiny, G. (1980). Production systems and grammars: a uniform characterization. Environment and Planning B: Planning and Design, 7(4), 399-408.
7. Haleem, R. M., Salem, M. Y., Fatahallah, F. A., & Abdelfattah, L. E. (2015). Quality in the pharmaceutical industry—A literature review. Saudi pharmaceutical journal, 23(5), 463-469.
8. Issac, G., Rajendran, C., & Anantharaman, R. N. (2004). Significance of quality certification: The case of the software industry in India. Quality Management Journal, 11(1), 8-27.
9. Kai, W. (2009). Study on Risk Assessment Method Based on Fault Tree Analysis in Long Pipelines. Wuhan University of Technology.
10. Larson, K. (2004). FDA to prescribe new drug manufacturing standards.

11. Lipol, L. S., & Haq, J. (2011). Risk analysis method: FMEA/FMECA in the organizations. *International Journal of Basic & Applied Sciences*, 11(5), 74-82.
12. Luo, T., Wu, C., & Duan, L. (2018). Fishbone diagram and risk matrix analysis method and its application in safety assessment of natural gas spherical tank. *Journal of Cleaner Production*, 174, 296-304.
13. Martin, K. C., & Perez, A. (2008). GAMP 5 quality risk management approach. *Pharmaceutical Engineering*, 28(3), 24.
14. McDermott, R., Mikulak, R. J., & Beauregard, M. (1996). *The basics of FMEA*. SteinerBooks.
15. Monostori, L. (2014). Cyber-physical production systems: Roots, expectations and R&D challenges. *Procedia Cirp*, 17, 9-13.
16. Onofrio, R., Piccagli, F., & Segato, F. (2015). Failure mode, effects and criticality analysis (FMECA) for medical devices: does standardization foster improvements in the practice? *Procedia Manufacturing*, 3, 43-50.
17. Patel, K. T., & Chotai, N. P. (2008). Pharmaceutical GMP: past, present, and future—a review. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 63(4), 251-255.
18. Rana, S., & Belokar, R. M. (2017). Quality improvement using FMEA: A short review. *International Research Journal of Engineering and Technology*, 4(6), 263-267.
19. Rantanen, J., & Khinast, J. (2015). The future of pharmaceutical manufacturing sciences. *Journal of Pharmaceutical sciences*, 104(11), 3612-3638.
20. Reddy, V. V., Gupta, N. V., Raghunandan, H. V., & Kashyap, U. N. (2014). Quality risk management in pharmaceutical industry: a review. *Int. J. Pharm. Tech. Res*, 6(1), 908-914.
21. Sanders, R. (1987). The Pareto principle: its use and abuse. *Journal of Services Marketing*, 1(2), 37-40.
22. Sandle, T. (2003). The use of a risk assessment in the pharmaceutical industry—the application of FMEA to a sterility testing isolator: a case study. *European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences*, 8(2), 43-49.
23. Santosh, J., Audumbar, M., Ritesh, B., Ashpak, T., & Jyotiram, S. (2015). Systematic Approach for Complaint Handling in Pharmaceutical Industries-An Updated Review. *PharmaTutor*, 3(3), 24-30.

24. Senders, J. W. (2004). FMEA and RCA: the mantras; of modern risk management. *BMJ Quality & Safety*, 13(4), 249-250.
25. Serafini, A., Troiano, G., Franceschini, E., Calzoni, P., Nante, N., & Scapellato, C. (2016). Use of a systematic risk analysis method (FMECA) to improve quality in a clinical laboratory procedure. *Ann Ig*, 28(4), 288-295.
26. Solanki, A. B., Rathod, A., Thakkar, J., & Shah, G. (2021). Application of quality tools to reduce in rejection of ice cream cones: A case in ice cream cone making company. *Materials Today: Proceedings*, 47, 5781-5787.
27. Woodcock, J. (2004). The concept of pharmaceutical quality. *American Pharmaceutical Review*, 7(6), 10-15.
28. Wu, D. D., Olson, D. L., & Birge, J. R. (2013). Risk management in cleaner production. *Journal of Cleaner Production*, 53, 1-6.

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.