

Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
Διοίκηση, Τεχνολογία και Ποιότητα

Μεταπτυχιακή Διατριβή



Διοίκηση Ολικής Ποιότητας στον Κλάδο της
Φαρμακοβιομηχανίας-Μελέτη Περίπτωσης σε Ελληνική
Φαρμακοβιομηχανία

Ελένη Μπατσικώστα

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
Δρ. Ευανθία Βορριά

Μάϊος 2018

Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών

Διοίκηση, Τεχνολογία και Ποιότητα

Μεταπτυχιακή Διατριβή

**Διοίκηση Ολικής Ποιότητας στον Κλάδο της
Φαρμακοβιομηχανίας-Μελέτη Περίπτωσης σε Ελληνική
Φαρμακοβιομηχανία**

Ελένη Μπατσικώστα

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
Δρ. Ευανθία Βορριά**

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

Μάϊος 2018

Περίληψη

Στόχος της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι η εφαρμογή ενός κατάλληλου εργαλείου διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας, και συγκεκριμένα της ανάλυσης FMEA, για τη διερεύνηση του τρόπου μείωσης των δυνητικών κινδύνων που μπορεί προκύπτουν κατά την εγκατάσταση ενός συστήματος παρακολούθησης περιβαλλοντικών συνθηκών στους χώρους παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων.

Η μέθοδος διερεύνησης του προβλήματος περιλαμβάνει αρχικά την θεωρητική προσέγγιση μέσω βιβλιογραφικής ανασκόπησης σχετικά με την ισχύουσα νομοθεσία και τις μεθόδους διαχείρισης κινδύνου στην φαρμακοβιομηχανία καθώς και τις εφαρμογές της FMEA σε προβλήματα του κλάδου. Επίσης, αναλύονται οι κύριες παράμετροι των περιβαλλοντικών συνθηκών που ελέγχονται και παρακολουθούνται στους χώρους παραγωγής και εντοπίζεται μία συστηματική μεθοδολογία εγκατάστασης συστημάτων παρακολούθησης των συνθηκών αυτών. Στη συνέχεια ακολουθεί η πρακτική εφαρμογή των μεθόδων που αναλύθηκαν στο θεωρητικό μέρος μέσω μιας μελέτης περίπτωσης σε ελληνική φαρμακοβιομηχανία, όπου εφαρμόζεται η μέθοδος FMEA για την εγκατάσταση ενός νέου συστήματος παρακολούθησης περιβαλλοντικών συνθηκών στους χώρους παραγωγής φαρμάκων.

Από την εφαρμογή των παραπάνω μεθόδων προκύπτει ότι η FMEA είναι ένα ευρέως διαδεδομένο εργαλείο στον κλάδο της φαρμακοβιομηχανίας και ενδείκνυται για την ανάλυση πολύπλοκων συστημάτων, όπως ο εξοπλισμός παρακολούθησης των περιβαλλοντικών συνθηκών, στα επιμέρους υποσυστήματα. Με την εφαρμογή του εργαλείου ήταν εύκολος ο εντοπισμός των πιθανών μηχανισμών αστοχίας, καθώς και των αιτίων και αποτελεσμάτων των μηχανισμών που εντοπίστηκαν. Τέλος, διαπιστώθηκε πως η εφαρμογή της FMEA κατά το στάδιο της εγκατάστασης του εξοπλισμού βοηθά στην αποτελεσματικότερη διενέργεια ελέγχων επαλήθευσης όλων των τμημάτων του συστήματος και μειώνει σημαντικά τους δυνητικούς κινδύνους, πριν ο νέος εξοπλισμός τεθεί σε λειτουργία.

Summary

The aim of the present M.A. dissertation is the implementation of a suitable quality risk management tool and particularly the FMEA analysis, for the investigation of potential risk reduction during the installation of an environmental monitoring system in pharmaceutical production facilities.

The methods of investigation followed, include a theoretical approach through a literature review of the current legislation and risk management practices in the pharmaceutical industry as well as applications of the FMEA tool in industry problems. Also, an analysis of the main environmental conditions parameters monitored in production areas is performed and a systematic approach for the installation of environmental monitoring systems is identified. A practical application of the analyzed methods follows by conducting a case study in a Greek pharmaceutical industry where the FMEA method is applied for the installation of a new monitoring environmental system in production areas.

The application of the above methods shows that FMEA is one of the most known tools in the pharmaceutical industry and is suitable for the division of complex systems such as environmental monitoring systems, in their subsystems. By implementing the tool, it was easy to identify possible failure modes, as well as the causes and effects of the failure modes identified. Implementation of FMEA during the equipment installation process helps to perform more effective verification checks of all parts of the system and significantly reduces the potential risks before the new equipment is put into operation.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα Καθηγήτρια Δρ. Ε. Βορριά για την βοήθεια και καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Διεύθυνση της Φαρμακοβιομηχανίας όπου διεξήχθη η μελέτη περίπτωσης για την παροχή των απαραίτητων δεδομένων και την υποστήριξη, καθώς και τον κ. Ν. Σ. καθώς η εμπειρία του στη χρήση εργαλείων διαχείρισης ποιότητας συνέβαλε με ουσιαστικό τρόπο στην διεξαγωγή της έρευνας.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια και τους φίλους μου, που στήριξαν από την πλευρά τους την ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Περιεχόμενα

1	Εισαγωγή.....	1
2	Η Ποιότητα στον Κλάδο της Φαρμακοβιομηχανίας.....	4
2.1	Το ισχύον κανονιστικό και νομοθετικό πλαίσιο στον κλάδο της Φαρμακοβιομηχανίας.....	4
2.2	Το κανονιστικό πλαίσιο σχετικά με τη διαχείριση κινδύνου ποιότητας στην φαρμακοβιομηχανία.....	8
2.2.1	Η κατευθυντήρια γραμμή του ICH Q9 για την διαχείριση του κινδύνου ποιότητας.....	8
2.2.2	Η μεθοδολογία για την διαχείριση του κινδύνου ποιότητας σύμφωνα με το πρότυπο ICH Q9.....	10
2.2.3	Συνήθη εργαλεία για τη διαχείριση του κινδύνου ποιότητας σύμφωνα με το πρότυπο ICH Q9.....	16
2.2.4	Τομείς εφαρμογής του ICH Q9.....	22
3	Η Μέθοδος FMEA για τη Διαχείριση του Κινδύνου Ποιότητας.....	28
3.1	Η μέθοδος FMEA κατά το πρότυπο IEC 60812:2006.....	28
3.2	Αρχές της μεθόδου FMEA.....	32
3.2.1	Προαπαιτούμενα για την εφαρμογή της μεθόδου.....	32
3.2.2	Στοιχεία της ανάλυσης FMEA.....	33
3.2.3	Μηχανισμοί αστοχίας.....	33
3.2.4	Αίτια Αστοχίας.....	34
3.2.5	Αποτελέσματα αστοχίας.....	34
3.2.6	Ανίχνευση αστοχίας.....	35
3.2.7	Εκτίμηση του κινδύνου.....	35
3.3	Εφαρμογές της FMEA στη φαρμακοβιομηχανία.....	36
4	Η Παρακολούθηση των Περιβαλλοντικών Συνθηκών στους Χώρους Παραγωγής Φαρμακευτικών Προϊόντων.....	38
4.1	Οι παράμετροι που καθορίζουν τις περιβαλλοντικές συνθήκες στους χώρους παραγωγής.....	38
4.1.1	Η παρακολούθηση της θερμοκρασίας στους χώρους παραγωγής.....	39
4.1.2	Η υγρασία στους χώρους παραγωγής.....	41
4.1.3	Η διαφορική πίεση μεταξύ των χώρων παραγωγής και ο έλεγχος των αιωρούμενων σωματιδίων στον αέρα.....	42
4.2	Η διαδικασία επιλογής και εγκατάστασης του εξοπλισμού παρακολούθησης περιβαλλοντικών συνθηκών στους χώρους παραγωγής φαρμάκων βάσει των μεθόδων διαχείρισης κινδύνου.....	43
5	Μελέτη Περίπτωσης.....	50
5.1	Εισαγωγή.....	50
5.2	Αντικείμενο της Μελέτης Περίπτωσης-Περιγραφή του προβλήματος.....	50
5.3	Εφαρμογή της μεθόδου FMEA για την διαχείριση του κινδύνου.....	51
5.3.1	Προσδιορισμός των κύριων λειτουργιών/πηγών αστοχίας του συστήματος.....	51
5.3.2	Προσδιορισμός των πιθανών μηχανισμών αστοχίας.....	53
5.3.3	Προσδιορισμός πιθανών αποτελεσμάτων των μηχανισμών που ανιχνεύτηκαν.....	53
5.3.4	Αναγνώριση των αιτίων αστοχίας.....	53
5.3.5	Υπολογισμός της πιθανότητας εμφάνισης της αστοχίας (Occurrence-O).....	54
5.3.6	Υπολογισμός της βαρύτητας της αστοχίας σε περίπτωση που εκδηλωθεί (Severity-S).....	54
5.3.7	Υπολογισμός της πιθανότητας ανίχνευσης της αστοχίας (Detectability- D).....	55

5.3.8	Υπολογισμός του Αριθμού Προτεραιότητας Κινδύνου (Risk Priority Number-RPN).....	55
5.3.9	Προσδιορισμός προληπτικών δράσεων ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος και επανυπολογισμός του RPN.....	64
6	Επίλογος	68
6.1	Σύνοψη.....	68
6.2	Συμπεράσματα.....	68
	Βιβλιογραφία.....	70
	Γλωσσάριο.....	72
Παραρτήματα		
A	Εργαλεία Εφαρμογής της Μεθόδου FMEA στη Μελέτη Περίπτωσης...	73
A.1	Υπολογιστικό φύλλο για την εισαγωγή των στοιχείων εισόδου και την εφαρμογή της FMEA.....	73
A.2	Συγκεντρωτικό υπολογιστικό φύλλο με τα αποτελέσματα κατά την εφαρμογή της μεθόδου FMEA.....	74

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια ο κλάδος της φαρμακοβιομηχανίας έχει στραφεί σε μεγάλο βαθμό στην βελτίωση της ποιότητας του φαρμακευτικού προϊόντος, αφενός για τη συμμόρφωση προς τις ολοένα αυστηρότερες νομοθετικές διατάξεις και αφετέρου λόγω του αυξανόμενου ανταγωνισμού στον κλάδο. Ο έλεγχος των περιβαλλοντικών συνθηκών των χώρων παραγωγής φαρμάκων αποτελεί μία από τις κύριες συνιστώσες της διασφάλισης ποιότητας του φαρμακευτικού προϊόντος και οι σύγχρονες επιχειρήσεις επενδύουν ολοένα και περισσότερο προς την κατεύθυνση αυτή. Ωστόσο, η ενσωμάτωση των κατάλληλων διαδικασιών στο σύστημα ποιότητας της κάθε επιχείρησης καθώς και η εγκατάσταση του κατάλληλου εξοπλισμού παρακολούθησης των περιβαλλοντικών συνθηκών είναι μία πολύπλοκη διαδικασία και μπορεί να επιφέρει κίνδυνο στις υφιστάμενες διαδικασίες παραγωγής.

Πολλές επιχειρήσεις, και κυρίως όσες στρέφονται στις διεθνείς αγορές, προσπαθούν να ενσωματώσουν συστήματα παρακολούθησης περιβαλλοντικών συνθηκών στους χώρους παραγωγής. Για την επιτυχή εγκατάσταση των συστημάτων αυτών έχει διαπιστωθεί πως απαιτείται η επιλογή και εγκατάσταση του κατάλληλου εξοπλισμού η οποία θα πρέπει να προκύπτει από μία δομημένη διαδικασία διαχείρισης κινδύνου.

Ο σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι η εφαρμογή ενός κατάλληλου εργαλείου ποιότητας, και συγκεκριμένα της ανάλυσης FMEA, για τη διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο μπορεί να μειωθούν οι δυνητικοί κίνδυνοι που προκύπτουν κατά την εγκατάσταση ενός συστήματος παρακολούθησης περιβαλλοντικών συνθηκών στους χώρους παραγωγής.

Με την εφαρμογή του εργαλείου FMEA για την ανάλυση των δυνητικών μηχανισμών αστοχίας, διαπιστώθηκε σαφής μείωση του κινδύνου κατά την εγκατάσταση του

συστήματος και συνεπώς αποτελεσματικότερη παρακολούθηση των περιβαλλοντικών συνθηκών των χώρων παραγωγής. Επίσης συμπεραίνεται πως η χρήση εργαλείων όπως η FMEA κατά το στάδιο της εγκατάστασης του εξοπλισμού βοηθά στην αποτελεσματικότερη διενέργεια ελέγχων επαλήθευσης όλων των τμημάτων του συστήματος.

Καθώς η μελέτη περίπτωσης αφορά ένα συγκεκριμένο σύστημα παρακολούθησης περιβαλλοντικών συνθηκών, τα συμπεράσματα είναι περιορισμένα και θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να εξετάζονται οι ειδικές συνθήκες του κάθε προβλήματος. Επίσης, λόγω περιορισμένων περιπτώσεων εφαρμογής παρόμοιων συστημάτων σε ελληνικές επιχειρήσεις, τα δεδομένα της βιβλιογραφίας στηρίζονται κυρίως στη διεθνή εμπειρία του κλάδου.

Για τη διερεύνηση του προβλήματος γίνεται αρχικά μία ανασκόπηση στη βιβλιογραφία σχετικά με τις μεθόδους διαχείρισης κινδύνου στη φαρμακοβιομηχανία και τα αντίστοιχα εργαλεία. Επίσης, για την κατανόηση του προβλήματος, γίνεται μια αναζήτηση σχετικά με τις κύριες συνιστώσες των περιβαλλοντικών συνθηκών στους χώρους παραγωγής καθώς και την διαδικασία επιλογής και εγκατάστασης συστημάτων παρακολούθησης των συνθηκών αυτών. Στη συνέχεια γίνεται μία προσπάθεια εφαρμογής των εργαλείων που κρίνονται κατάλληλα για την εγκατάσταση ενός τέτοιου συστήματος στην πράξη.

Συνοπτικά το μεταπτυχιακής διατριβής διαρθρώνεται στα ακόλουθα κεφάλαια:

Στο κεφάλαιο 1 γίνεται μία εισαγωγή για την περιγραφή του προβλήματος και παρουσιάζεται η δομή της μεταπτυχιακής διατριβής.

Στο κεφάλαιο 2 γίνεται μία εκτενής παρουσίαση της ισχύουσας νομοθεσίας που διέπει τον κλάδο της φαρμακοβιομηχανίας με έμφαση στην διαχείριση του κινδύνου ποιότητας.

Στο κεφάλαιο 3 γίνεται παρουσίαση του εργαλείου FMEA για τη διαχείριση του κινδύνου ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων.

Στο κεφάλαιο 4 περιγράφονται οι διαδικασίες που ακολουθούνται στον κλάδο της φαρμακοβιομηχανίας για την παρακολούθηση των περιβαλλοντικών συνθηκών και

εντοπίζεται μία μέθοδος εγκατάστασης συστημάτων παρακολούθησης των συνθηκών αυτών στους χώρους παραγωγής φαρμάκων.

Στο κεφάλαιο 5 παρουσιάζεται μία μελέτη περίπτωσης κατά την οποία εφαρμόζεται η μέθοδος FMEA για την εγκατάσταση ενός συστήματος παρακολούθησης περιβαλλοντικών συνθηκών σε ελληνική βιομηχανία παραγωγής φαρμάκων.

Τέλος, στο κεφάλαιο 6 παρουσιάζονται τα συμπεράσματα της μεταπτυχιακής διατριβής.

Κεφάλαιο 2

Η Ποιότητα στον Κλάδο της Φαρμακοβιομηχανίας

2.1 Το ισχύον κανονιστικό και νομοθετικό πλαίσιο στον κλάδο της Φαρμακοβιομηχανίας

Η φαρμακοβιομηχανία είναι ένας από τους πιο ισχυρά νομοθετημένους κλάδους σήμερα και η ποιότητα είναι ο κύριος παράγοντας που καθορίζει το σύστημα παραγωγής των φαρμακευτικών επιχειρήσεων (Boltic, et al., 2015). Για την επίτευξη της βιωσιμότητας οι φαρμακευτικές επιχειρήσεις αναλύουν και επανεξετάζουν τακτικά την απόδοσή τους βάσει των στόχων και της στρατηγικής τους, στα πλαίσια συμμόρφωσης με τις ισχύουσες πολιτικές και νομοθεσίες.

Οι σημαντικότεροι κανονισμοί που εφαρμόζονται σήμερα διεθνώς στον κλάδο της Φαρμακοβιομηχανίας και θέτουν τις κατευθυντήριες γραμμές για την ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων είναι (Haleem, et al., 2013):

1. Οι οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization-WHO). Πιο συγκεκριμένα, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει δημοσιεύσει ένα εγχειρίδιο σχετικά με τους Κανόνες Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής (Good Manufacturing Practices-GMP) με τίτλο «Διασφάλιση ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων, βασικές κατευθυντήριες γραμμές και σχετικό υλικό, Τόμος 2: Κανόνες Ορθής Παρασκευαστικής Πρακτικής και Επιθεώρηση» (Quality assurance of pharmaceuticals, a compendium of guidelines and related materials, Volume 2: good manufacturing practices and inspection). Το εγχειρίδιο αποτελείται από 6 κεφάλαια που καλύπτουν την εξής θεματολογία:
 - ο Κεφάλαιο 1: Κανόνες ορθής παρασκευαστικής του παγκόσμιου οργανισμού υγείας: βασικές αρχές για φαρμακευτικά προϊόντα

- Κεφάλαιο 2: Κανόνες ορθής παρασκευαστικής πρακτικής: πρώτες ύλες
- Κεφάλαιο 3: Κανόνες ορθής παρασκευαστικής πρακτικής: φαρμακευτικά προϊόντα
- Κεφάλαιο 4: Επιθεώρηση
- Κεφάλαιο 5: Ανάλυση κινδύνου στα φαρμακευτικά προϊόντα
- Κεφάλαιο 6: Διαδικασίες δειγματοληψίας

2. Οι κώδικες του Οργανισμού Φαρμάκων και Τροφίμων των Η.Π.Α. (Food & Drug Administration-FDA). Οι βασικότερες οδηγίες του FDA που αφορούν στην ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων εκφράζονται στους ομοσπονδιακούς κώδικες CFR (Codes of Federal Regulations) και συγκεκριμένα στους εξής:

- 21CFR Part 210: Στο κεφάλαιο αυτό περιέχονται οι γενικές κατευθύνσεις των Κανόνων ορθής παρασκευαστικής πρακτικής σχετικά με τις μεθόδους που πρέπει να ακολουθούνται ώστε να διασφαλίζεται η ασφάλεια του φαρμάκου καθώς και η ταυτότητά του.
- 21CFR Part 211: Στο κεφάλαιο αυτό περιέχονται οι ελάχιστες απαιτήσεις των Κανόνων ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που πρέπει να εφαρμόζονται κατά την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων. Οι κανόνες αυτοί περιγράφονται στα εξής μέρη (Subparts) του κώδικα:
 - Μέρος 1: Γενικές Οδηγίες
 - Μέρος 2: Οργανισμός και προσωπικό
 - Μέρος 3: Κτίρια και Εγκαταστάσεις
 - Μέρος 4: Εξοπλισμός
 - Μέρος 5: Έλεγχος συστατικών και υλικών συσκευασίας
 - Μέρος 6: Έλεγχος παραγωγής και διαδικασιών
 - Μέρος 7: Έλεγχος συσκευασίας και σήμανσης
 - Μέρος 8: Αποθήκευση και διανομή
 - Μέρος 9: Εργαστηριακοί Έλεγχοι
 - Μέρος 10: Εγγραφές και αναφορές
 - Μέρος 11: Φαρμακευτικά προϊόντα προς επιστροφή ή/και απόρριψη

3. Οι ευρωπαϊκές οδηγίες (EU guidelines). Η Ευρωπαϊκή ένωση έχει δημιουργήσει το EudraLex (European drug regulation lexicon) που αποτελεί μια συλλογή όλων των κανόνων και κανονισμών που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση. Το EudraLex αποτελείται από 10 τόμους εκ των οποίων οι τόμοι 1 και 5 περιέχουν την επίσημη νομοθεσία περί φαρμακευτικών προϊόντων. Η επίσημη αυτή νομοθεσία υποστηρίζεται από τους υπόλοιπους τόμους 2, 3,4,6,7,8,9 και 10 οι οποίοι περιέχουν περαιτέρω οδηγίες και κανόνες. Αναλυτικότερα, το περιεχόμενο των επιμέρους τόμων περιγράφεται ως εξής:

- Τόμος 1 - Φαρμακευτική νομοθεσία της ΕΕ για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση
- Τόμος 2 - Ανακοίνωση στους αιτούντες και κατευθυντήριες γραμμές για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση
- Τόμος 3 - Επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές για τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση
- Τόμος 4 - Κατευθυντήριες γραμμές για ορθές πρακτικές παρασκευής για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση
- Τόμος 5 - Φαρμακευτική νομοθεσία της ΕΕ για φαρμακευτικά προϊόντα για κτηνιατρική χρήση
- Τόμος 6 - Ανακοίνωση στους αιτούντες και κατευθυντήριες γραμμές για κτηνιατρικά φάρμακα
- Τόμος 7 - Επιστημονικές οδηγίες για τα φαρμακευτικά προϊόντα για κτηνιατρική χρήση
- Τόμος 8 - Μέγιστα όρια καταλοίπων
- Τόμος 9 - Κατευθυντήριες γραμμές για τη φαρμακοεπαγρύπνηση των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση
- Τόμος 10- Οδηγίες για τις κλινικές δοκιμές

4. Οι οδηγίες του Διεθνούς Συμβουλίου για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα Ανθρώπινης Χρήσης (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH). Ο ICH ιδρύθηκε το 1990 και αποτελεί την τριμερή εκπροσώπηση των ρυθμιστικών φορέων της ΕΕ, της Ιαπωνίας και των ΗΠΑ με στόχο την εναρμόνιση των κατευθυντήριων γραμμών και απαιτήσεων των

φαρμακευτικών προϊόντων. Οι οδηγίες που έχουν εκδοθεί χωρίζονται σε 4 βασικές κατηγορίες:

- Οδηγίες για την ποιότητα
- Οδηγίες για την ασφάλεια
- Κατευθυντήριες γραμμές για την αποτελεσματικότητα
- Πολυτομεακές κατευθυντήριες γραμμές.

Σχετικά με την ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων, οι κατευθυντήριες γραμμές του ICH χωρίζονται στις επόμενες ενότητες:

- Q1A-Q1F: Σταθερότητα (Stability)
- Q2: Αναλυτικός έλεγχος καταλληλότητας (Analytical Validation)
- Q3A - Q3D: Προσμίξεις (Impurities)
- Q4 - Q4B: Φαρμακοποιίες (Pharmacopoeias)
- Q5A - Q5E: Ποιότητα βιοτεχνολογιών προϊόντων (Quality of Biotechnological Products)
- Q6A- Q6B: Προδιαγραφές (Specifications)
- Q7: Κανόνες ορθής παρασκευαστικής πρακτικής (Good Manufacturing Practice)
- Q8: Φαρμακευτική ανάπτυξη (Pharmaceutical Development)
- Q9: Διαχείριση επικινδυνότητας στην Ποιότητα (Quality Risk Management)
- Q10: Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας (Pharmaceutical Quality System)
- Q11: Ανάπτυξη και παραγωγή φαρμακευτικών ουσιών (Development and Manufacture of Drug Substances)
- Q12: Διαχείριση κύκλου ζωής (Lifecycle Management)
- Θέματα γενικού ενδιαφέροντος (Cross-cutting Topics)

Στην Ελλάδα οι κατευθυντήριες γραμμές της E.E. εφαρμόστηκαν με την υπ'αριθμ. 0-833/18η/6-10-2008 απόφαση ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ 135B/24-1-2009) περί καθορισμού των Κατευθυντηρίων Γραμμών της Ε. Ε. σχετικά με τις «Αρχές και τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα Φάρμακα και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης» (ΕΟΦ, 2009) και τις σχετικές τροποποιήσεις βάσει των αποφάσεων:

- υπ'αριθμ. 23022 απόφαση, ΦΕΚ Β'779/29-04-2009
- υπ'αριθμ. 69251 απόφαση, ΦΕΚ Β'2255/20-10-2009
- υπ'αριθμ. 62060 απόφαση, ΦΕΚ Β'1586/30-09-2010
- υπ'αριθμ. 0-209/7 απόφαση, ΦΕΚ Β'2115/22-09-2011
- υπ'αριθμ. 0-379/73η απόφαση, ΦΕΚ Β'1631/10-05-2012
- υπ'αριθμ. 0-9/1η/21-1-2013 απόφαση, ΦΕΚ Β'351/19-2-2013
- υπ'αριθμ. 0-156/3η/13-3-2014 απόφαση, ΦΕΚ Β'1200/12-5-2014
- υπ'αριθμ. 0-379/12η/15-9-2014 απόφαση, ΦΕΚ Β'2857/23-10-2014
- υπ'αριθμ. 0-121/3η/27-4-2015 απόφαση, ΦΕΚ Β'978/28-5-2015
- υπ'αριθμ. 0-347/10η/4-11-2015 απόφαση, ΦΕΚ Β'2961/31-12-2015

2.2 Το κανονιστικό πλαίσιο σχετικά με τη διαχείριση κινδύνου ποιότητας στην φαρμακοβιομηχανία

2.2.1 Οι κατευθυντήρια γραμμή του ICH Q9 για την διαχείριση του κινδύνου ποιότητας

Η ενότητα Q9 του ICH-διαχείριση του κινδύνου ποιότητας (Quality Risk Management)-αποτελεί την κύρια κατευθυντήρια γραμμή που προσφέρει μια συστηματική προσέγγιση για τη διαχείριση του κινδύνου ποιότητας και παρέχει καθοδήγηση σχετικά με τις αρχές και τα εργαλεία της διαχείρισης κινδύνου ποιότητας που εφαρμόζονται σε διάφορες πτυχές του κλάδου της φαρμακοβιομηχανίας. Οι πτυχές αυτές περιλαμβάνουν την ανάπτυξη, την παραγωγή και τη διανομή του προϊόντος καθώς και τις διαδικασίες επιθεώρησης και κυκλοφορίας/επανεξέτασής του. Η υιοθέτηση του ICH Q9 σε πολλές κατευθυντήριες οδηγίες διεύρυνε τα τελευταία χρόνια την εφαρμογή διαδικασιών διαχείρισης κινδύνου στην ανάπτυξη και παραγωγή του φαρμακευτικού προϊόντος με στόχο την συστηματική εφαρμογή τους για την διασφάλιση της ποιότητας σε όλο τον κύκλο ζωής του (Gervais & D'Arcy, 2014). Η δημοσίευση του ICH Q9 σε συνδυασμό με τα ICH Q8 και ICH Q10, είχε σαν στόχο την μετάβαση από τις εμπειρικές μεθόδους σε διαδικασίες βασισμένες στη συστηματική γνώση και σε επιστημονικές μεθόδους.

Όπως αναφέρει και ο Savin (2017), η δημοσίευση του τελικού εγγράφου του Q9 ολοκληρώθηκε τον Νοέμβριο του 2005, μόλις 2 χρόνια από την δημιουργία του αρχικού κειμένου. Οι ΗΠΑ ενέκριναν τις κατευθυντήριες γραμμές τον Ιούνιο του 2006 ενώ στην Ευρώπη το κείμενο εγκρίθηκε ως παράρτημα με νομοθετική ισχύ από τον Μάρτιο του

2008. Η εφαρμογή της Ευρωπαϊκής Νομοθεσίας στην Ελλάδα έγινε με την εφαρμογή του ΦΕΚ 135B/24-1-2009 (Παράρτημα 20: Διαχείριση κινδύνου στην Ποιότητα).

Από την εφαρμογή του Q9 έως σήμερα, έχουν γίνει σημαντικές προσπάθειες από τον κλάδο της φαρμακοβιομηχανίας για την εφαρμογή διαδικασιών βασισμένων στην ανάλυση κινδύνων. Προς την κατεύθυνση αυτή οι νομοθετικές αρχές έχουν λάβει πλήθος πρωτοβουλιών για την επικαιροποίηση των GMP και άλλων κανονισμών ώστε να συμπεριληφθούν οι μέθοδοι διαχείρισης κινδύνου (O'Donnell, 2015). Τον Ιούνιο του 2011 έγινε επανέκδοση των κατευθυντήριων γραμμών του κεφ.4 των Ευρωπαϊκών οδηγιών και οι διαδικασίες διαχείρισης κινδύνου περιεγράφηκαν με πιο αυστηρό τρόπο (Savin, 2017). Τον Ιανουάριο του 2013 οι κατευθυντήριες γραμμές της ΕΕ για τους κανόνες ορθής παρασκευαστικής πρακτικής ενημερώθηκαν, καθώς το παράρτημα 20 αποσύρθηκε και το πλήρες κείμενο του Q9 εγκρίθηκε στο μέρος III των κατευθυντήριων γραμμών της ΕΕ.

Οι δύο βασικές αρχές της διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας είναι (ICH, 2005):

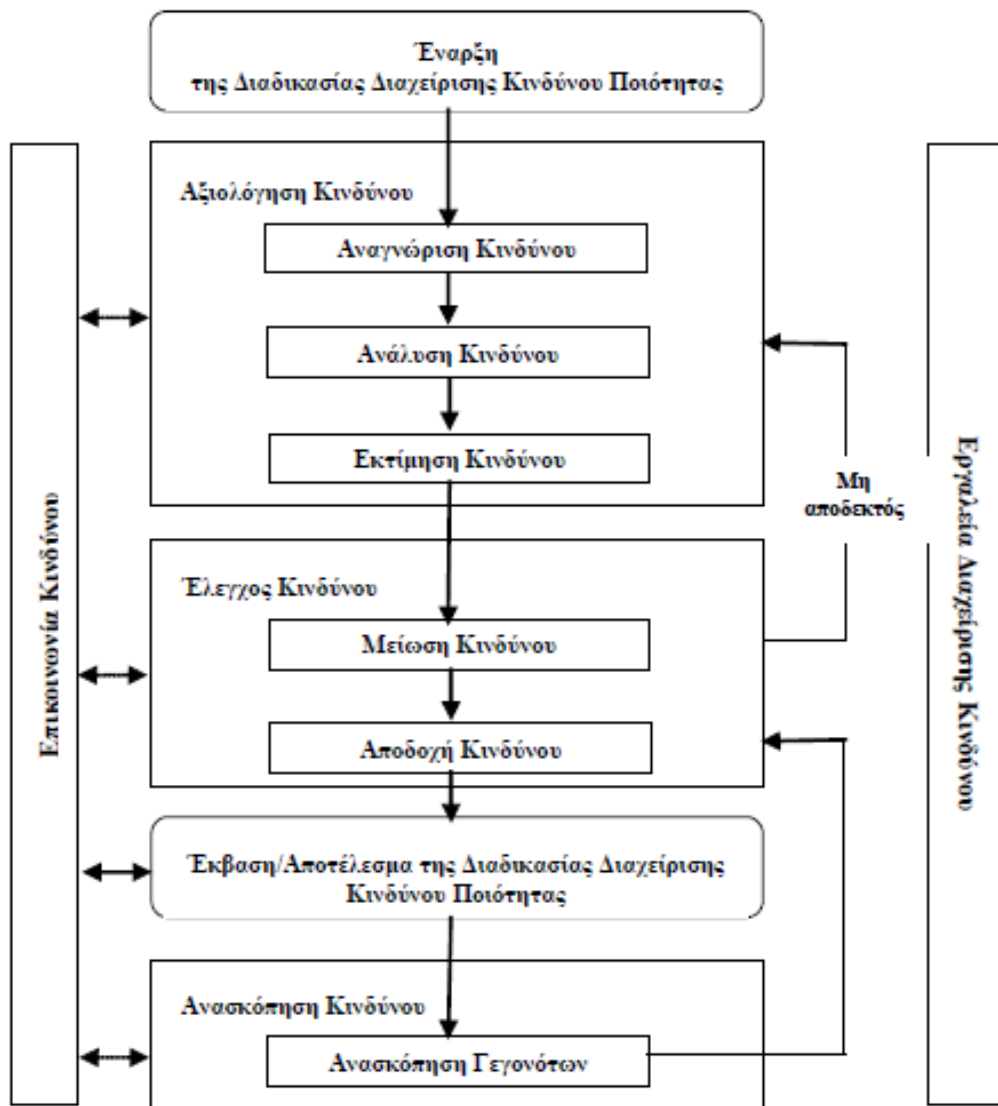
1. Η αξιολόγηση του κινδύνου για την ποιότητα πρέπει να βασίζεται σε επιστημονικές γνώσεις και εν τέλει να συνδέεται με την προστασία του τελικού χρήστη-ασθενούς. Όπως επισημαίνεται και από τον Savin (2017), οι άνθρωποι είναι εκείνοι που οδηγούν την διαδικασία της διαχείρισης κινδύνων και προκειμένου να διαχειριστούν σωστά τους κινδύνους, θα πρέπει να έχουν την απαραίτητη εμπειρία και βαθιά γνώση του τρόπου λειτουργίας του φαρμάκου, των προϊόντων που χρησιμοποιούνται, των διαδικασιών και της εγκατάστασης παραγωγής. Πιο συγκεκριμένα, ο ίδιος υπογραμμίζει ότι οι άνθρωποι που λαμβάνουν αποφάσεις, βάσει των αναλύσεων κινδύνου, θα πρέπει οπωσδήποτε να κατανοούν (Savin, 2017):
 - Τα βασικά χαρακτηριστικά του προϊόντος που έχουν άμεσες επιπτώσεις στην ασφάλεια, την ποιότητα και την αποτελεσματικότητά του.
 - Τις διαδικασίες της παραγωγικής διαδικασίας που έχουν άμεση επίδραση στην ποιότητα των προϊόντων, τα λεγόμενα 'κρίσιμα σημεία ελέγχου'.

Μόνο υπό αυτές τις συνθήκες μπορεί να διασφαλιστεί ότι η θεμελιώδης αρχή της διαχείρισης κινδύνου για την ποιότητα εφαρμόζεται στην πράξη και ότι η εκτίμηση του κινδύνου βασίζεται σε επιστημονικές γνώσεις και συνδέεται με την προστασία του ασθενούς.

2. Ο βαθμός της προσπάθειας, γνωστοποίησης και τεκμηρίωσης της διαδικασίας διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας πρέπει να είναι μεγέθη ανάλογα του επιπέδου κινδύνου. Ο Savin (2017), παροτρύνει τις επιχειρήσεις να βεβαιωθούν ότι δεν αντιμετωπίζονται όλοι οι κίνδυνοι με τον ίδιο τρόπο, καθώς κάτι τέτοιο αποτελεί σαφή ένδειξη ότι τα βασικά σημεία της διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου δεν έχουν κατανοηθεί σωστά. Σύμφωνα με τον ίδιο, όταν κατά τον σχεδιασμό των διαδικασιών εφαρμόζονται σωστά οι αρχές της διαχείρισης κινδύνων, διασφαλίζεται ότι ακολουθούνται πιο αυστηρές και εμπειριστατωμένες μέθοδοι διαχείρισης κινδύνου για περιπτώσεις υψηλού κινδύνου σε σύγκριση με τις περιπτώσεις χαμηλού κινδύνου. Μία τέτοια προσέγγιση επιτρέπει την ταχύτερη επίλυση γεγονότων χαμηλού κινδύνου.

2.2.2 Η μεθοδολογία για την διαχείριση του κινδύνου ποιότητας σύμφωνα με το πρότυπο ICH Q9

Η γενική διαδικασία διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας σύμφωνα με τον ICH (2005) είναι μια συστηματική διαδικασία για την αξιολόγηση, τον έλεγχο, την επικοινωνία και την ανασκόπηση των κινδύνων που απειλούν την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος σε όλο τον κύκλο ζωής του. Στο παρακάτω διάγραμμα απεικονίζεται ένα τυπικό μοντέλο διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας σύμφωνα με το Q9 του ICH (2005), όπως έχει ενσωματωθεί στο ΦΕΚ Β'779/29-04-2009.



Διάγραμμα 1. Τυπικό μοντέλο διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας. Πηγή: ΦΕΚ Β'779/29-04-2009

Τα βασικά σημεία της διαδικασίας είναι τα εξής (ICH, 2005):

1. Υπευθυνότητες: οι δραστηριότητες της διαδικασίας διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας διεξάγονται από διεπιστημονικές ομάδες που περιλαμβάνουν ειδικούς από όλα τα σχετικά τμήματα ανάλογα με την περίπτωση του προβλήματος (π.χ. τμήμα επιχειρηματικού σχεδιασμού, τμήμα κανονιστικών υποθέσεων, τμήμα παραγωγής, πωλήσεων και διανομής, νομικό τμήμα κ.λπ.) με την καθοδήγηση ατόμων που γνωρίζουν τον τρόπο εφαρμογής της διαδικασίας. Οι υπεύθυνοι της λήψης αποφάσεων θα πρέπει να λαμβάνουν την ευθύνη του συντονισμού της διαδικασίας μεταξύ των διαφόρων εμπλεκόμενων λειτουργιών και τμημάτων του οργανισμού και να

διασφαλίζουν ότι η διαδικασία είναι σαφώς καθορισμένη, επαρκώς ανεπτυγμένη έχει ελεγχθεί για τυχόν λάθη ή/και παραλείψεις καθώς και ότι διατίθενται επαρκείς πόροι για την ολοκλήρωσή της.

2. Έναρξη της διαδικασίας διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας. Η διαχείριση του κινδύνου ποιότητας θα πρέπει να περιλαμβάνει συστηματικές διαδικασίες σχεδιασμένες για το συντονισμό, τη διευκόλυνση και τη βελτίωση της λήψης αποφάσεων βασισμένες σε επιστημονικές μεθόδους. Τα βήματα που θα ακολουθηθούν για την εκκίνηση και τον σχεδιασμό της διαδικασίας θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν τα παρακάτω:
 - Καθορισμός του προβλήματος ή/και εξέταση του πιθανού κινδύνου, συμπεριλαμβάνοντας τις σχετικές υποθέσεις για τον προσδιορισμό του ενδεχόμενου εμφάνισης του κινδύνου.
 - Συγκέντρωση πληροφοριών ή/και δεδομένων για τον πιθανό κίνδυνο, την βλάβη και τις επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία που σχετίζονται με την αξιολόγηση του κινδύνου.
 - Προσδιορισμός του ηγέτη και των απαραίτητων πόρων.
 - Καθορισμός χρονοδιαγράμματος, των παραδοτέων και του κατάλληλου επιπέδου λήψης αποφάσεων για την διαδικασία διαχείρισης κινδύνου.

3. Αξιολόγηση Κινδύνου (Risk Assessment). Η αξιολόγηση του κινδύνου (ή αλλιώς και εκτίμηση της επικινδυνότητας) συνίσταται στον εντοπισμό των κινδύνων και στην ανάλυση και αξιολόγηση των επικίνδυνων σεναρίων που συνδέονται με αυτούς τους κινδύνους. Οι ποιοτικές εκτιμήσεις της επικινδυνότητας ξεκινούν με ένα επαρκώς καθορισμένο πρόβλημα ή ερώτημα. Όταν το πρόβλημα είναι επαρκώς καθορισμένο, το κατάλληλο εργαλείο διαχείρισης επικινδυνότητας καθώς και το είδος των απαραίτητων πληροφοριών για την αντιμετώπισή του μπορούν να προσδιοριστούν ευκολότερα. Στο στάδιο αυτό είναι χρήσιμα τα εξής θεμελιώδη ερωτήματα:
 - «Τι θα μπορούσε να πάει στραβά;»
 - «Ποια είναι η πιθανότητα να πάει στραβά;»
 - «Ποιες θα είναι οι συνέπειες;»

Η αναγνώριση των κινδύνων (Risk identification) είναι το πρώτο βήμα κατά την εκτίμηση της επικινδυνότητας. Είναι αποτέλεσμα της συστηματικής χρήσης πληροφοριών για τον προσδιορισμό κινδύνων που σχετίζονται με το πρόβλημα ή ερώτημα. Οι πληροφορίες μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικά δεδομένα, θεωρητική ανάλυση, τη γνώμη και τις ανησυχίες των ενδιαφερόμενων. Ο προσδιορισμός των κινδύνων δίνει την απάντηση στο ερώτημα «τι μπορεί να πάει στραβά» συμπεριλαμβάνοντας τον εντοπισμό των πιθανών επιπτώσεων. Έτσι παρέχεται η βάση για περαιτέρω βήματα στην διαδικασία διαχείρισης του κινδύνου.

Η ανάλυση του κινδύνου (Risk analysis) είναι η ποιοτική ή ποσοτική διαδικασία σύνδεσης της πιθανότητας εμφάνισης και της σοβαρότητας των ζημιών. Σε ορισμένα εργαλεία διαχείρισης κινδύνου η ικανότητα ανίχνευσης της ζημιάς αποτελεί επίσης παράγοντα για την εκτίμηση του κινδύνου.

Η εκτίμηση του κινδύνου (Risk evaluation) είναι η διαδικασία με την οποία ο κίνδυνος που έχει προσδιοριστεί και αναλυθεί στα παραπάνω βήματα συγκρίνεται με τα δεδομένα κριτήρια κινδύνου. Οι διαδικασίες αξιολόγησης κινδύνου εξετάζουν την βαρύτητα των αποδεικτικών στοιχείων για καθένα από τα τρία θεμελιώδη ερωτήματα.

Το αποτέλεσμα της αξιολόγησης κινδύνου είναι είτε μια ποσοτική εκτίμησή του είτε μια ποιοτική περιγραφή ενός εύρους κινδύνου. Όταν ο κίνδυνος εκφράζεται ποσοτικά, η πιθανότητα υπολογίζεται αριθμητικά. Εναλλακτικά, ο κίνδυνος μπορεί να εκφραστεί χρησιμοποιώντας ποιοτική περιγραφή όπως «υψηλός», «μέτριος», «χαμηλός». Σε κάποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται ένα «σκορ κινδύνου» ώστε να περιγραφούν αναλυτικότερα οι παράγοντες που κατατάσσουν τον κίνδυνο. Στις ποσοτικές εκτιμήσεις κινδύνου υπολογίζεται η πιθανότητα εμφάνισης μιας συγκεκριμένης επίπτωσης με δεδομένες μια σειρά επιπτώσεων που δημιουργούν κίνδυνο. Έτσι, η ποσοτική εκτίμηση κινδύνου είναι χρήσιμη για τον υπολογισμό μίας πιθανής επίπτωσης κάθε φορά. Εναλλακτικά, κάποια εργαλεία διαχείρισης επικινδυνότητας χρησιμοποιούν ένα μέτρο σχετικού κινδύνου ώστε να συνδυάσουν πολλαπλά επίπεδα βαρύτητας και πιθανότητας εμφάνισης σε μία συνολική εκτίμηση σχετικού κινδύνου.

4. Ο έλεγχος κινδύνου (Risk Control) περιλαμβάνει τη λήψη αποφάσεων για τη μείωση ή /και την αποδοχή των κινδύνων. Σκοπός του ελέγχου κινδύνου είναι η μείωση του κινδύνου σε ένα αποδεκτό επίπεδο. Ο βαθμός της προσπάθειας που καταβάλλεται για τον έλεγχο του κινδύνου πρέπει να είναι ανάλογος με τη βαρύτητα του κινδύνου. Οι υπεύθυνοι της λήψης αποφάσεων δύναται να χρησιμοποιούν διάφορες τεχνικές όπως η ανάλυση οφέλους-κόστους, για την κατανόηση του βέλτιστου επιπέδου ελέγχου των κινδύνων.

Ο έλεγχος κινδύνου μπορεί να επικεντρώνεται στις παρακάτω ερωτήσεις:

- «Τι μπορεί να γίνει για την μείωση ή την εξάλειψη του κινδύνου;»
- «Ποια είναι η κατάλληλη ισορροπία μεταξύ των οφελών, των κινδύνων και των πόρων;»
- «Εισάγονται νέοι κίνδυνοι ως αποτέλεσμα του ελέγχου των εντοπισμένων κινδύνων;»

Η μείωση του κινδύνου (Risk Reduction) επικεντρώνεται στις διαδικασίες μετριασμού ή αποφυγής του κινδύνου ποιότητας όταν υπερβαίνει ένα καθορισμένο (αποδεκτό) επίπεδο. Η μείωση κινδύνου μπορεί να συμπεριλαμβάνει ενέργειες για την άμβλυνση της σοβαρότητας και της πιθανότητας βλάβης. Οι διαδικασίες που βοηθούν στην ανίχνευση κινδύνων και απειλών για την ποιότητα, μπορούν επίσης να αποτελούν μέρος της στρατηγικής ελέγχου του κινδύνου. Συνεπώς, είναι πιθανό να χρειαστεί να επαναληφθεί το προηγούμενο βήμα της αξιολόγησης κινδύνου για τον επαναπροσδιορισμό κάθε πιθανής μεταβολής του κινδύνου μετά την εφαρμογή της διαδικασίας μείωσης.

Η αποδοχή του κινδύνου (Risk acceptance) είναι μια απόφαση μη περαιτέρω μείωσης του κινδύνου. Μπορεί να αποτελεί μια επίσημη απόφαση (αφού έχει μειωθεί στο αποδεκτό επίπεδο) ή μπορεί να είναι μια παθητική απόφαση κατά την οποία δεν υπολογίζεται ο εναπομείναντας κίνδυνος. Για κάποιους τύπους βλαβών ακόμη και οι πρακτικές καλύτερης διαχείρισης κινδύνου ενδέχεται να μην εξαλείψουν εντελώς τον κίνδυνο. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα μπορούσε να συμφωνηθεί ότι μία κατάλληλη στρατηγική διαχείρισης κινδύνου έχει εφαρμοσθεί και ότι ο κίνδυνος έχει μειωθεί σε ένα αποδεκτό επίπεδο. Αυτό το

καθορισμένο αποδεκτό επίπεδο θα εξαρτάται από πολλές παραμέτρους και θα πρέπει να αποφασίζεται κατά περίπτωση.

5. Η επικοινωνία του κινδύνου (Risk Communication) είναι η ενημέρωση των υπεύθυνων της λήψης αποφάσεων και άλλων εμπλεκόμενων στη διαδικασία, σχετικά με τον κίνδυνο και τη διαχείριση κινδύνου. Τα διάφορα εμπλεκόμενα μέλη μπορούν να επικοινωνούν σε οποιοδήποτε στάδιο της διαδικασίας. Το αποτέλεσμα της διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου πρέπει να κοινοποιείται και να τεκμηριώνεται επαρκώς. Οι επικοινωνίες μπορεί να αφορούν αυτές μεταξύ των ενδιαφερόμενων μερών όπως π.χ. οι ρυθμιστικές αρχές και η βιομηχανία, η βιομηχανία και ο ασθενής, ενδοεταιρικές επικοινωνίες, κ.λπ. Το περιεχόμενο τις επικοινωνίας μπορεί να αφορά την ύπαρξη, τη φύση, τη μορφή, την πιθανότητα, τη σοβαρότητα, την αποδοχή, τον έλεγχο, τη θεραπεία, την ανιχνευσιμότητα ή τις παραμέτρους κινδύνων για την ποιότητα. Η επικοινωνία δεν χρειάζεται να πραγματοποιηθεί για κάθε αποδοχή του κινδύνου.
6. Η ανασκόπηση του κινδύνου (Risk review) αποτελεί έναν μηχανισμό για τον έλεγχο και την παρακολούθηση των συμβάντων, καθώς η διαχείριση του κινδύνου πρέπει να είναι μια συνεχής διαδικασία και αναπόσπαστο κομμάτι της διαδικασίας διαχείρισης ποιότητας. Ανάλογα με τα αποτελέσματα της ανασκόπησης ενδέχεται να απαιτείται επανάληψη κάποιων από τα προηγούμενα βήματα της διαδικασίας.

Τα αποτελέσματα της διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου θα πρέπει να αναθεωρούνται ώστε να λαμβάνουν υπόψη τις νέες γνώσεις και εμπειρίες. Μόλις ξεκινήσει μια διαδικασία διαχείρισης κινδύνου ποιότητας θα πρέπει να είναι εφαρμόσιμη σε όλα τα γεγονότα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αρχική απόφαση διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας, ανεξάρτητα από το εάν αυτά τα γεγονότα έχουν προγραμματιστεί (π.χ. αποτελέσματα αναθεώρησης προϊόντος, επιθεωρήσεων, ελέγχων αλλαγών) ή όχι (π.χ. αιτία από τη διερεύνηση αστοχίας, ανάκληση). Η συχνότητα κάθε αναθεώρησης θα πρέπει να είναι ανάλογη με το επίπεδο κινδύνου. Η αναθεώρηση του κινδύνου μπορεί να περιλαμβάνει επανεξέταση των αποφάσεων αποδοχής κινδύνου.

Η βαρύτητα που δίνεται σε κάθε παράμετρο της παραπάνω μεθόδου δύναται να διαφέρει από περίπτωση σε περίπτωση, αλλά στην οδηγία τονίζεται πως μια αποτελεσματική διαδικασία διαχείρισης κινδύνου θα πρέπει να περιλαμβάνει την εξέταση όλων των επιμέρους στοιχείων.

2.2.3 Συνήθη εργαλεία για τη διαχείριση του κινδύνου ποιότητας σύμφωνα με το πρότυπο ICH Q9

Το ICH Q9 περιγράφει επίσης τα συνήθη εργαλεία ποιότητας και/ή εσωτερικές διαδικασίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τη φαρμακευτική βιομηχανία και τις ρυθμιστικές αρχές και αναφέρονται, χωρίς να είναι περιοριστικοί, οι πιθανοί τομείς εφαρμογής του κάθε εργαλείου. Μάλιστα, τονίζεται ότι είναι καλό αυτά τα εργαλεία να προσαρμόζονται ανάλογα με τον τομέα εφαρμογής, και ανάλογα με την φαρμακευτική ουσία και την απαιτούμενη ποιότητα του προϊόντος. Επίσης, οι μέθοδοι διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας και τα υποστηρικτικά στατιστικά εργαλεία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό. Η συνδυασμένη χρήση παρέχει ευελιξία που μπορεί να διευκολύνει την εφαρμογή αρχών ποιότητας διαχείρισης κινδύνου. Ο βαθμός αυστηρότητας και διατύπωσης της διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας πρέπει να αντικατοπτρίζει τις διαθέσιμες γνώσεις και να είναι ανάλογος με την πολυπλοκότητα ή / και την κρισιμότητα του θέματος που πρέπει να αντιμετωπιστεί. Τα πιο δημοφιλή εργαλεία είναι (ICH, 2005):

- **Βασικά εργαλεία:** Τα πιο δημοφιλή εργαλεία είναι τα διαγράμματα ροής (flowcharts), τα φύλλα ελέγχου (check sheets), η χαρτογράφηση διαδικασιών (process mapping) και τα διαγράμματα αιτίου-αποτελέσματος (cause and effect diagrams). Τα εργαλεία αυτά είναι απλές τεχνικές για την συλλογή και οργάνωση δεδομένων και βοηθούν στην δόμηση της διαδικασίας διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας καθώς και στη λήψη αποφάσεων (Cáceres, et al., 2010). Για παράδειγμα, τα διαγράμματα ροής είναι από τις πιο παλιές και απλές μεθόδους επίλυσης προβλημάτων αλλά ταυτόχρονα και μία από τις πιο αποτελεσματικές. Για την επιτυχή διεξαγωγή της διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου, ενδείκνυται η χρήση όλων των βασικών εργαλείων ποιότητας στην αρχή της διαδικασίας.

- **Ανάλυση των Αποτελεσμάτων Μηχανισμού Αποτυχίας (Failure Mode Effects Analysis-FMEA).** Η μέθοδος FMEA προβλέπει την αξιολόγηση των δυνητικών τρόπων αστοχίας κάποιων διαδικασιών και την πιθανή επίδρασή τους σε αποτελέσματα ή/και στην απόδοση του προϊόντος. Εφόσον καθοριστούν οι τρόποι αστοχίας, μπορεί να εφαρμοστεί μια διαδικασία μείωσης κινδύνου για την εξάλειψη, συγκράτηση, μείωση ή τον έλεγχο των πιθανών επιπτώσεων. Η FMEA βασίζεται στην κατανόηση του προϊόντος και των διαδικασιών και τμηματοποιεί συστηματικά την ανάλυση πολύπλοκων διαδικασιών σε διαχειρίσιμα βήματα. Είναι ένα ισχυρό εργαλείο ποιότητας για τη σύνοψη των πιο πιθανών τρόπων αστοχίας, των παραγόντων που τους προκαλούν καθώς και των πιθανών τους αποτελεσμάτων. Η μέθοδος θα περιγραφεί περαιτέρω σε επόμενο κεφάλαιο της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής.

Κάποιοι πιθανοί τομείς εφαρμογής της μεθόδου είναι για την κατηγοριοποίηση των κινδύνων ανάλογα με την προτεραιότητα και για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων διαδικασιών ελέγχου του ρίσκου. Επίσης μπορεί να εφαρμοσθεί σε προβλήματα που αφορούν τον εξοπλισμό και τις εγκαταστάσεις καθώς και για την ανάλυση μιας διαδικασίας παραγωγής και τις επιπτώσεις στο προϊόν ή σε διαδικασίες. Τέλος, η FMEA μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια βάση για τον σχεδιασμό ή περαιτέρω ανάλυση καθώς και για την καθοδήγηση του σχεδιασμού των απαραίτητων πόρων.

- **Τρόπος Αποτυχίας, Αποτελέσματα και Ανάλυση Κρισιμότητας (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis-FMECA).** Η μέθοδος FMEA μπορεί να επεκταθεί ενσωματώνοντας και τη διερεύνηση της βαρύτητας των επιπτώσεων, τις αντίστοιχες πιθανότητες εμφάνισης και την ανιχνευσιμότητά τους. Η εξελιγμένη αυτή μέθοδος ονομάζεται FMECA. Προκειμένου να πραγματοποιηθεί μια τέτοια ανάλυση είναι απαραίτητο να καθοριστούν οι προδιαγραφές προϊόντων και διεργασιών. Η FMECA μπορεί να εντοπίσει σημεία στα οποία είναι απαραίτητη η εφαρμογή πρόσθετων προληπτικών ενεργειών για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων.

Στην φαρμακευτική βιομηχανία η FMECA χρησιμοποιείται κυρίως για αποτυχίες και κινδύνους που συνδέονται με τις διαδικασίες παραγωγής. Ωστόσο δεν

περιορίζεται μόνο σε τέτοιες εφαρμογές. Το αποτέλεσμα μιας εφαρμογής της FMECA είναι μία βαθμολογία σχετικού κινδύνου για κάθε σενάριο αστοχίας, η οποία χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση των σεναρίων σε μία σχετική κλίμακα κινδύνου.

- **Λανθασμένη Δενδρική Ανάλυση (Fault Tree Analysis- FTA).** Το εργαλείο FTA είναι μία προσέγγιση που χρησιμοποιεί την παραδοχή της αποτυχίας της λειτουργίας ενός προϊόντος ή μιας διαδικασίας. Αυτό το εργαλείο αξιολογεί τις αποτυχίες του συστήματος ή των υποσυστημάτων, ξεχωριστά κάθε φορά, αλλά μπορεί να συνδυάσει πολλαπλές αιτίες αποτυχίας εντοπίζοντας αλυσίδες αιτιών. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται με τη μορφή ενός «δέντρου» τρόπων αστοχίας. Σε κάθε επίπεδο του δέντρου οι συνδυασμοί των λειτουργιών βλάβης περιγράφονται με λογικές συναρτήσεις ('ΚΑΙ', 'Η' κλπ). Η μέθοδος βασίζεται στην ικανότητα του αναλυτή να κατανοεί τη διαδικασία εντοπισμού αιτιακών παραγόντων.

Η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να κατευθύνει τον καθορισμό της βασικής αιτίας μιας αποτυχίας καθώς και για τη διερεύνηση παραπόνων ή αποκλίσεων ώστε να κατανοηθεί πλήρως η βασική τους αιτία και να διασφαλιστεί ότι οι επιδιωκόμενες βελτιώσεις θα επιλύσουν πλήρως το ζήτημα και δε θα οδηγήσουν σε νέα προβλήματα. Είναι ένα αποτελεσματικό εργαλείο για την αξιολόγηση του τρόπου με τον οποίο πολλαπλοί παράγοντες επηρεάζουν ένα δεδομένο πρόβλημα. Το αποτέλεσμα μιας ανάλυσης FTA συμπεριλαμβάνει μια οπτική αναπαράσταση των τρόπων αστοχίας. Είναι χρήσιμο τόσο κατά την αξιολόγηση του κινδύνου όσο και κατά την ανάπτυξη προγραμμάτων παρακολούθησης.

- **Ανάλυση Επικινδυνότητας και Κρίσιμα Σημεία Ελέγχου (Hazard Analysis and Critical Control Points-HACCP).** Το σύστημα HACCP είναι ένα συστηματικό, προ δραστικό και προληπτικό εργαλείο για τη διασφάλιση της ποιότητας της αξιοπιστίας και της ασφάλειας. Είναι μία δομημένη προσέγγιση που εφαρμόζει τεχνικές και επιστημονικές αρχές για την ανάλυση, την αξιολόγηση, την πρόληψη και τον έλεγχο του κινδύνου ή των επιπτώσεων κατά τον σχεδιασμό, την

ανάπτυξη, την παραγωγή και τη χρήση των προϊόντων. Κατά τη μέθοδο HACCP ακολουθούνται τα παρακάτω 7 βήματα:

Βήμα	Περιγραφή
Βήμα 1	Διενέργεια μιας ανάλυσης κινδύνου και προσδιορισμός προληπτικών μέτρων για κάθε βήμα της διαδικασίας
Βήμα 2	Καθορισμός των κρίσιμων σημείων ελέγχου
Βήμα 3	Καθορισμός κρίσιμων ορίων
Βήμα 4	Θέσπιση ενός συστήματος για την παρακολούθηση των κρίσιμων σημείων ελέγχου
Βήμα 5	Καθορισμός των διορθωτικών ενεργειών που πρέπει να ληφθούν όταν η παρακολούθηση υποδεικνύει ότι τα κρίσιμα σημεία ελέγχου δεν βρίσκονται σε κατάσταση ελέγχου
Βήμα 6	Καθορισμός ενός συστήματος για να επαληθεύσει την αποτελεσματικότητα του συστήματος HACCP
Βήμα 7	Καθορισμός ενός συστήματος τήρησης και αποθήκευσης δεδομένων-εγγραφών

Πίνακας 1. Βήματα εφαρμογής του εργαλείου HACCP

Το σύστημα HACCP μπορεί να εφαρμοστεί για τον εντοπισμό και τη διαχείριση κινδύνων που σχετίζονται με φυσικές, χημικές και βιολογικές παραμέτρους αβεβαιότητας (συμπεριλαμβανομένης της μικροβιολογικής μόλυνσης). Είναι πιο αποτελεσματικό όταν οι γνώσεις σχετικά με το προϊόν και την ανάπτυξή του είναι επαρκείς για τον προσδιορισμό των κρίσιμων σημείων ελέγχου. Το αποτέλεσμα της ανάλυσης είναι πληροφορίες για τη διαχείριση κινδύνου που διευκολύνουν την παρακολούθηση των κρίσιμων σημείων κυρίως κατά την παραγωγή αλλά και σε άλλες φάσεις του κύκλου ζωής του προϊόντος.

- **Ανάλυση Δυνατότητας Χειρισμού Επικινδυνότητας (Hazard Operability Analysis-HAZOP).** Η μέθοδος HAZOP βασίζεται σε μια θεωρία όπου γίνεται η υπόθεση πως ο κίνδυνος προκαλείται από αποκλίσεις από τον προγραμματισμένο σχεδιασμό και τη λειτουργία. Είναι μία συστηματική τεχνική ανταλλαγής ιδεών για τον εντοπισμό κινδύνων χρησιμοποιώντας τις λεγόμενες «λέξεις-οδηγούς». Οι λέξεις αυτές εφαρμόζονται σε σχετικές παραμέτρους για να εντοπιστούν πιθανές αποκλίσεις από την κανονική χρήση ή τις προθέσεις σχεδιασμού. Συχνά

χρησιμοποιείται μια ομάδα ανθρώπων με εμπειρία στον σχεδιασμό της διαδικασίας ή του προϊόντος στην εφαρμογή αυτών.

Η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διαδικασίες παραγωγής συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής και σύνθεση καθώς και των προμηθευτών, του εξοπλισμού και των εγκαταστάσεων. Στον κλάδο της φαρμακοβιομηχανίας έχει εφαρμοστεί ευρέως για την αξιολόγηση των κινδύνων για την ασφάλεια των διαδικασιών. Όπως και στην HACCP, το αποτέλεσμα μιας ανάλυσης HAZOP είναι μία λίστα κρίσιμων λειτουργιών για τη διαχείριση κινδύνου. Αυτό διευκολύνει την παρακολούθηση κρίσιμων σημείων στη διαδικασία παραγωγής.

- **Προκαταρκτική Ανάλυση Επικινδυνότητας (Preliminary Hazard Analysis- PHA).** Η μέθοδος PHA είναι ένα εργαλείο που βασίζεται στην εφαρμογή προηγούμενης εμπειρίας και γνώσης σχετικά με έναν κίνδυνο ή μια αστοχία για την αναγνώριση μελλοντικών κινδύνων ή επικίνδυνων καταστάσεων και γεγονότων οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν ζημιές καθώς και για να υπολογισθεί η πιθανότητα εμφάνισης για μια δεδομένη δραστηριότητα, εγκατάσταση, προϊόν ή σύστημα. Η εφαρμογή του εργαλείου περιλαμβάνει τα εξής:

Βήμα	Περιγραφή
Βήμα 1	Προσδιορισμός των πιθανοτήτων να συμβεί ένα επικίνδυνο σενάριο
Βήμα 2	Η ποιοτική αξιολόγηση της έκτασης των τραυματισμών ή πιθανών επιπτώσεων στην υγεία
Βήμα 3	Σχετική κατηγοριοποίηση του κινδύνου βάσει ενός συνδυασμού κριτηρίων βαρύτητας και πιθανότητας εμφάνισης
Βήμα 4	Προσδιορισμός πιθανών διορθωτικών μέτρων

Πίνακας 2. Βήματα εφαρμογής του εργαλείου PHA

Η μέθοδος PHA είναι αποτελεσματική όταν αναλύονται υπάρχοντα συστήματα ή ταξινομούνται κίνδυνοι σε περιπτώσεις όπου τα δεδομένα του προβλήματος δεν επιτρέπουν την εφαρμογή πιο περίπλοκων τεχνικών. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον σχεδιασμό του προϊόντος, μιας διαδικασίας ή της εγκατάστασης καθώς και για την αξιολόγηση των τύπων κινδύνων αρχικά για τον τύπο του προϊόντος,

στη συνέχεια για την κατηγορία του και τελικά για το συγκεκριμένο προϊόν. Συνήθως χρησιμοποιείται στα αρχικά στάδια ανάπτυξης του προϊόντος όταν υπάρχει περιορισμένη πληροφορία σχετικά με τις λεπτομέρειες σχεδιασμού ή τις διαδικασίες λειτουργίας, συνεπώς είναι συχνά μία προμελέτη για περαιτέρω ανάλυση. Συνήθως οι κίνδυνοι που εντοπίζονται με την PHA αξιολογούνται περαιτέρω με ένα από τα υπόλοιπα εργαλεία ανάλυσης κινδύνου.

- **Διαβάθμιση Κινδύνου και Διαχωρισμός (Risk ranking and filtering).** Το εργαλείο αυτό χρησιμοποιείται για τη σύγκριση και ταξινόμηση των κινδύνων. Σε πολύπλοκα συστήματα η ταξινόμηση κινδύνων απαιτεί συνήθως την αξιολόγηση πολύπλοκων ποιοτικών και ποσοτικών παραγόντων για τον καθένα. Το εργαλείο αυτό συμπεριλαμβάνει την κατάτμηση ενός βασικού ζητήματος κινδύνου σε όσες συνιστώσες χρειάζεται για την αναγνώριση των παραγόντων που σχετίζονται με τον κίνδυνο. Αυτοί οι παράγοντες συνδυάζονται σε ένα μοναδικό 'σκορ' κινδύνου που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κατάταξή τους. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν φίλτρα σε μορφή συντελεστών βαρύτητας ή αποκοπής ώστε να προσαρμοστεί η κατάταξη αυτή σε στόχους της διοίκησης ή της πολιτικής της επιχείρησης.

Οι μέθοδοι ταξινόμησης των κινδύνων είναι χρήσιμες σε περιπτώσεις όπου το σύνολο των κινδύνων και οι πιθανές επιπτώσεις είναι ποικίλες και είναι δύσκολο να συγκριθούν βάσει ενός μόνο εργαλείου ποιότητας. Είναι χρήσιμες όταν η διοίκηση πρέπει να αξιολογήσει τόσο τους ποσοτικά εκτιμημένους όσο και τους ποιοτικά εκτιμημένους κινδύνους μέσα στο ίδιο οργανωτικό πλαίσιο.

- **Υποστηρικτικά στατιστικά εργαλεία (Supporting statistical tools).** Τα στατιστικά εργαλεία μπορούν να υποστηρίξουν και να διευκολύνουν την διαχείριση κινδύνου. Επιτρέπουν αποτελεσματική αξιολόγηση δεδομένων, βοηθούν στον προσδιορισμό της βαρύτητας των δεδομένων και διευκολύνουν την πιο αξιόπιστη λήψη αποφάσεων. Τα ευρέως χρησιμοποιούμενα στατικά εργαλεία στην φαρμακοβιομηχανία είναι τα Διαγράμματα Ελέγχου Αποδοχής (Acceptance Control Charts, ISO 7966), ο Σχεδιασμός Πειραμάτων (Design of Experiments-DOE), τα Ιστογράμματα (Histograms), τα Διαγράμματα Pareto (Pareto Charts) και η Ανάλυση της Ικανότητας της Διαδικασίας (Process Capability Analysis).

Παρακάτω δίνεται ένας πίνακας με τα ποσοστά εφαρμογής του κάθε εργαλείου διαχείρισης κινδύνου σε κάθε τομέα της φαρμακοβιομηχανίας (Cáceres, et al., 2010).

Τομέας	Ποσοστό εφαρμογής (%)	Εργαλείο διαχείρισης κινδύνου ποιότητας
Παραγωγή	71	Διάγραμμα αιτίας-αποτελέσματος, Διάγραμμα ροής, FMEA
	29	Καταιγισμός ιδεών, Διάγραμμα αιτίας-αποτελέσματος, FMECA
Διασφάλιση Ποιότητας	32	Κατάταξη κινδύνου και φιλτράρισμα
	17	Δέντρα αποφάσεων, Κατάταξη κινδύνου και φιλτράρισμα
	17	Διάγραμμα αιτίας-αποτελέσματος, Διάγραμμα ροής, FMEA
	17	FMEA
	17	HACCP
Συσκευασία	100	FFEA (τροποποιημένη FMEA)
Εξοπλισμός	100	HAZOP
Τεχνικά θέματα	100	FTA
Μεταφορά Τεχνολογίας	100	FMEA, διάγραμμα Pareto
Ανάπτυξη διαδικασιών	100	FMEA, διάγραμμα Pareto
Αναλυτικές μέθοδοι	100	FMEA

Πίνακας 3. Ποσοστά εφαρμογής του κάθε εργαλείου διαχείρισης κινδύνου ανά τομέα της φαρμακοβιομηχανίας. Πηγή: Cáceres, et al. (2010)

2.2.4 Τομείς εφαρμογής του ICH Q9

Οι διαδικασίες διαχείρισης κινδύνου θα πρέπει να εφαρμόζονται σε όλους τους τομείς και τις επιμέρους διαδικασίες της φαρμακοβιομηχανίας ώστε να γίνουν αντιληπτά τα θετικά τους αποτελέσματα (Balmos & Lazar, 2013; Drinkwater & Van Laere, 2015). Το Q9 του ICH αναφέρει κάποια παραδείγματα εφαρμογής της διαχείρισης κινδύνου σε διαδικασίες του κλάδου της φαρμακοβιομηχανίας ως εξής:

1. Τομέας Διασφάλισης ποιότητας

- Έγγραφα: επανεξέταση επίκαιρων ερμηνειών και εφαρμογών του νομοθετικού πλαισίου. Προσδιορισμός της σκοπιμότητας ή/και του

περιεχομένου των γενικών διαδικασιών της επιχείρησης, των κατευθυντήριων γραμμών, κ.λπ.)

- Εκπαίδευση και κατάρτιση: καθορισμός της καταλληλότητας των αρχικών ή/και των επόμενων κύκλων εκπαίδευσης με βάση την εμπειρία και τις εργασιακές συνθήκες του προσωπικού καθώς και την περιοδική αξιολόγηση της προηγούμενης κατάρτισης. Προσδιορισμός του βαθμού κατάρτισης, της εμπειρίας, των προσόντων και της φυσικής ικανότητας του προσωπικού ώστε να εκτελεί μια εργασία με αξιοπιστία και χωρίς επιπτώσεις στην ποιότητα του προϊόντος.
- Αστοχίες ποιότητας: παροχή της βάσης για τον εντοπισμό, την αξιολόγηση και την επικοινωνία των επιπτώσεων στην ποιότητα ενός δυνητικού ελαττώματος, παραπόνου, τάσης απόκλισης, αποτελέσματος εκτός προδιαγραφών κ.λπ. Διευκόλυνση της επικοινωνίας του κινδύνου και καθορισμός κατάλληλων μέτρων για την αντιμετώπιση σημαντικών ελαττωμάτων του προϊόντος σε συνεργασία με τις ρυθμιστικές αρχές.
- Περιοδικός έλεγχος: επιλογή, αξιολόγηση και ερμηνεία της εξέλιξης των δεδομένων στο πλαίσιο αναθεώρησης της ποιότητας του προϊόντος, ερμηνεία δεδομένων παρακολούθησης
- Διαχείριση αλλαγών/Έλεγχος αλλαγών: διαχείριση αλλαγών βάσει των γνώσεων και πληροφοριών που συλλέγονται κατά την ανάπτυξη του προϊόντος και την παραγωγή. Αξιολόγηση του αντίκτυπου των αλλαγών στη διαθεσιμότητα του τελικού προϊόντος. Αξιολόγηση των επιπτώσεων στην ποιότητα του προϊόντος των αλλαγών σε εγκαταστάσεις, εξοπλισμό, υλικά, διαδικασίες παραγωγής κ.λπ. Καθορισμός κατάλληλων ενεργειών που προηγούνται της εφαρμογής μιας αλλαγής, π.χ. πρόσθετες δοκιμές, πιστοποίηση, επικύρωση ή επικοινωνία με τους ρυθμιστικούς φορείς.
- Διαρκής βελτίωση: διευκόλυνση της συνεχούς βελτίωσης των διαδικασιών σε όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του προϊόντος.
- Έλεγχοι/Επιθεωρήσεις: καθορισμός της συχνότητας και του εύρους των εσωτερικών και εξωτερικών επιθεωρήσεων

2. Τομέας ρυθμιστικών διαδικασιών

- Επιθεωρήσεις και διαδικασίες αξιολόγησης: κατανομή των πόρων λαμβάνοντας υπόψη τον σχεδιασμό και τη συχνότητα επιθεωρήσεων

καθώς και την ένταση της επιθεώρησης και της αξιολόγησης. Εκτίμηση της σημασίας των ελαττωμάτων ποιότητας, των ανακλήσεων και των παρατηρήσεων των επιθεωρητών. Προσδιορισμός της καταλληλότητας και του τύπου της μετα-επιθεώρησης. Αξιολόγηση επιπτώσεων προτεινόμενων εναλλακτικών λύσεων ή αλλαγών. Προσδιορισμός κινδύνων που θα πρέπει να κοινοποιηθούν σε επιθεωρητές και αξιολογητές για καλύτερη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο ελέγχονται οι κίνδυνοι.

3. Τομέας ανάπτυξης προϊόντος

- Σχεδιασμός ενός ποιοτικού προϊόντος και της διαδικασίας παρασκευής του ώστε να αποδίδονται με συνέπεια οι επιδιωκόμενες επιδόσεις του προϊόντος. Βελτίωση της γνώσης της απόδοσης του προϊόντος σε ένα ευρύ φάσμα χαρακτηριστικών υλικού, επιλογών επεξεργασίας και παραμέτρων διεργασίας. Εκτίμηση των κρίσιμων παραμέτρων των πρώτων υλών, διαλυτών, αρχικών και τελικών ενεργών φαρμακευτικών ουσιών (API), εκδόχων ή υλικών συσκευασίας. Καθορισμός κατάλληλων προδιαγραφών, προσδιορισμός κρίσιμων παραμέτρων της διαδικασίας και θεμελίωση ελέγχων. Μείωση της μεταβλητότητας των χαρακτηριστικών της ποιότητας (μείωση ελαττωματικών προϊόντων και υλικών, μείωση ελαττωμάτων κατά την παραγωγή). Αξιολόγηση της ανάγκης για πρόσθετες μελέτες (μελέτες σταθερότητας, βιοϊσοδυναμίας κ.λπ.) σε συσχέτιση με την μεταφορά σε μεγαλύτερη κλίμακα και την μεταφορά τεχνολογίας. Χρησιμοποίηση της έννοιας του «χώρου σχεδιασμού».

4. Τομέας εγκαταστάσεων, εξοπλισμού και βοηθητικών εγκαταστάσεων

- Σχεδιασμός εγκαταστάσεων/εξοπλισμού: προσδιορισμός των κατάλληλων ζωνών κατά τον σχεδιασμό των εγκαταστάσεων. Προσδιορισμός κατάλληλων υλικών επαφής με το προϊόν για τον εξοπλισμό και τους περιέκτες. Προσδιορισμός κατάλληλων βοηθητικών εγκαταστάσεων. Καθορισμός κατάλληλου προγράμματος προληπτικής συντήρησης.

- Θέματα υγιεινής σε εγκαταστάσεις: προστασία του προϊόντος από περιβαλλοντικούς κινδύνους συμπεριλαμβανομένων χημικών, μικροβιολογικών και φυσικών κινδύνων. Προστασία περιβάλλοντος από πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με το προϊόν που παρασκευάζεται.
- Πιστοποίηση της εγκατάστασης/του εξοπλισμού/των utilities: προσδιορισμός πεδίου εφαρμογής και του εύρους της πιστοποίησης των εγκαταστάσεων, των κτιριακών υποδομών και του εργαστηριακού εξοπλισμού (συμπεριλαμβανομένων κατάλληλων μεθόδων βαθμονόμησης).
- Καθαρισμός εξοπλισμού και περιβαλλοντικός έλεγχος: διαχωρισμός προσπαθειών και αποφάσεων βάσει της προβλεπόμενης χρήσης. Προσδιορισμός αποδεκτών ορίων επικύρωσης των διαδικασιών καθαρισμού.
- Διακρίβωση/προληπτική συντήρηση εξοπλισμού: καθορισμός κατάλληλων προγραμμάτων περιοδικής διακρίβωσης και συντήρησης.
- Συστήματα υπολογιστών και εξοπλισμός ελεγχόμενος από υπολογιστή: επιλογή του κατάλληλου σχεδιασμού υλικού και λογισμικού. Προσδιορισμός διαδικασιών επικύρωσης (προσδιορισμός κρίσιμων παραμέτρων απόδοσης, επιλογή απαιτήσεων και σχεδιασμού, αναθεώρηση κώδικα, έκταση δοκιμών και μεθόδων δοκιμών, αξιοπιστία ηλεκτρονικών αρχείων και υπογραφών).

5. Τομέας διαχείρισης υλικών

- Αξιολόγηση προμηθευτών και κατασκευαστών: ολοκληρωμένη αξιολόγηση των προμηθευτών και κατασκευαστών
- Πρώτες ύλες: αξιολόγηση διαφορών και πιθανών κινδύνων για την ποιότητα λόγω της μεταβλητότητας του αρχικού προϊόντος
- Χρήση υλικών: προσδιορισμός καταλληλότητας ενός υλικού σε απομόνωση. Προσδιορισμός της καταλληλότητας της επανεπεξεργασίας και χρήσης επιστρεφόμενων αγαθών.
- Συνθήκες αποθήκευσης, μεταφοράς και διανομής: αξιολόγηση της επάρκειας των ρυθμίσεων που διασφαλίζουν τη διατήρηση των κατάλληλων συνθηκών αποθήκευσης και διανομής (θερμοκρασία,

υγρασία, σχεδιασμών περιεκτών). Προσδιορισμός της επίδρασης στην ποιότητα του προϊόντος των αποκλίσεων σε διαδικασίες φύλαξης και μεταφοράς. Διατήρηση υποδομών π.χ. συνθήκες αποστολής, προσωρινή αποθήκευση, χειρισμός επικίνδυνων υλικών και ελεγχόμενων ουσιών κ.λπ. Παροχή πληροφοριών για τη διασφάλιση της διαθεσιμότητας των φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. κατάταξη κινδύνων στην αλυσίδα εφοδιασμού).

6. Τομέας παραγωγής

- Πιστοποίηση εξοπλισμού: προσδιορισμός του εύρους εφαρμογής και της έκτασης των διαδικασιών επαλήθευσης, πιστοποίησης και επικύρωσης. Προσδιορισμός του εύρους των διαδικασιών παρακολούθησης και ελέγχου. Διάκριση κρίσιμων και μη κρίσιμων βημάτων μιας διαδικασίας.
- Δειγματοληψία και έλεγχοι: αξιολόγηση της συχνότητας και του βαθμού ελέγχου δειγματοληψίας (π.χ. δικαιολόγηση μειωμένων ελέγχων για διαδικασίες που έχουν αποδειχθεί πως είναι υπό έλεγχο).
- Προγραμματισμός παραγωγής: προσδιορισμός κατάλληλου προγραμματισμού παραγωγής

7. Τομέας Εργαστηριακού ελέγχου και μελετών σταθερότητας

- Αποτελέσματα εκτός προδιαγραφών: εντοπισμός πιθανών αιτιών και διορθωτικών ενεργειών κατά τη διερεύνηση των αποτελεσμάτων εκτός προδιαγραφών.
- Περίοδος επανελέγχου/ημερομηνία λήξης: αξιολόγηση της καταλληλότητας της αποθήκευσης και του ελέγχου των αρχικών και ενδιάμεσων προϊόντων και των εκδόχων.

8. Τομέας συσκευασίας και σήμανσης

- Σχεδιασμός συσκευασίας: σχεδιασμός της δευτερεύουσας συσκευασίας για την προστασία της αρχικής συσκευασίας.
- Επιλογή περιεκτών: προσδιορισμός των κρίσιμων παραμέτρων του συστήματος κλεισίματος δοχείων.

- Έλεγχος σήμανσης: σχεδιασμός διαδικασιών ελέγχου ετικετών βάσει της πιθανότητας ανάμειξης με διαφορετικές ετικέτες προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων διαφορετικών εκδόσεων της ίδιας ετικέτας.

Αξίζει να σημειωθεί πως παρόλο που η συμβολή του ICH Q9 στον φαρμακευτικό κλάδο τα τελευταία χρόνια υπήρξε πολύ σημαντική, υπάρχουν αρκετά περιθώρια βελτίωσης της εφαρμογής του. Προς την κατεύθυνση αυτή προτείνεται η υιοθέτηση πιο αυστηρών μεθόδων, η ενίσχυση της επιστημονικής βάσης των δεδομένων που χρησιμοποιούνται, η καλύτερη διαχείριση της γνώσης για το πρόβλημα που αναλύεται και ο περιορισμός της χρήσης επίσημων διαδικασιών διαχείρισης κινδύνου όταν δεν είναι κατάλληλες για το συγκεκριμένο υπό μελέτη πρόβλημα (O'Donnell, 2015). Επίσης, η κατάλληλη χρήση της διαχείρισης του κινδύνου ποιότητας δεν εξασφαλίζει την υποχρέωση της εταιρίας να συμμορφώνεται με τις εκάστοτε κανονιστικές απαιτήσεις. Ωστόσο, η αποτελεσματική διαχείριση του κινδύνου ποιότητας μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερες και πιο εμπειριστατωμένες αποφάσεις και να παρέχει στην εκάστοτε ρυθμιστική αρχή μεγαλύτερη διασφάλιση για την ικανότητα της επιχείρησης να αντιμετωπίζει πιθανούς κινδύνους.

Κεφάλαιο 3

Η Μέθοδος FMEA για τη Διαχείριση του Κινδύνου Ποιότητας

3.1 Η μέθοδος FMEA κατά το πρότυπο IEC 60812:2006

Η Διεθνής Ηλεκτροτεχνική Επιτροπή (International Electrotechnical Commission-IEC) ιδρύθηκε το 1906 και είναι μια παγκόσμια οργάνωση με αντικείμενο τα θέματα που σχετίζονται με την Διεθνή Τυποποίηση στα πεδία της Ηλεκτρολογίας και της Ηλεκτρονικής Μηχανικής. Τα μέλη της IEC είναι Εθνικές Επιτροπές, μία για κάθε χώρα, οι οποίες απαιτείται να είναι πλήρως αντιπροσωπευτικές των συμφερόντων της χώρας απ' όπου προέρχονται, π.χ. των βιομηχανιών, των χρηστών, των κυβερνητικών αρχών, των εκπαιδευτικών, των επαγγελματιών φορέων και των φορέων καταναλωτών. Στόχος της IEC είναι να προωθήσει τη διεθνή συνεργασία σε όλα τα ζητήματα που αφορούν την τυποποίηση και προς αυτήν την κατεύθυνση δημοσιεύει διεθνή πρότυπα, τεχνικές προδιαγραφές, τεχνικές εκθέσεις, δημόσιες προδιαγραφές και οδηγίες.

Το διεθνές πρότυπο IEC60812 αφορά στην ανάλυση της αξιοπιστίας συστημάτων και περιγράφει αναλυτικά τη διαδικασία για την εφαρμογή των μεθόδων FMEA και FMECA. Σύμφωνα με το πρότυπο, η FMEA είναι μια συστηματική διαδικασία για την ανάλυση ενός συστήματος και τον προσδιορισμό των πιθανών τρόπων αστοχίας καθώς και των αιτιών και αποτελεσμάτων τους στην απόδοσή του (IEC, 2006). Ο όρος σύστημα χρησιμοποιείται για να περιγράψει υλικό και λογισμικό (και την αλληλεπίδραση αυτών) ή και μια διαδικασία. Στο πρότυπο τονίζεται ότι η ανάλυση είναι προτιμότερο να διενεργείται στα πρώτα στάδια του κύκλου ανάπτυξης ώστε να είναι πιο εφικτή και οικονομικά αποδοτική η αναίρεση ή μετρίαση της αστοχίας. Η ανάλυση μπορεί να ξεκινήσει μόλις το σύστημα οριστεί επαρκώς ώστε να μπορεί να παρουσιαστεί ως ένα λειτουργικό διάγραμμα με σαφώς καθορισμένα επιμέρους στοιχεία. Όταν η μέθοδος

εφαρμοστεί αρκετά εγκαίρως, η ενσωμάτωση των αλλαγών που θα προκύψουν από την ανάλυση των αιτιών των κινδύνων μπορεί να είναι οικονομικά αποδοτική. Συνεπώς προτείνεται η εφαρμογή της μεθόδου και τα παραδοτέα της να αποτελούν μέρος του χρονοδιαγράμματος και του σχεδίου ανάπτυξης του συστήματος. Επίσης θα πρέπει να επαναλαμβάνεται όποτε είναι απαραίτητο καθώς είναι μια επαναληπτική διαδικασία και όταν προκύπτουν αλλαγές στον σχεδιασμό θα πρέπει να επικαιροποιούνται τα αντίστοιχα τμήματα της FMEA. Η FMEA μπορεί να εφαρμοστεί σε όλα τα επίπεδα ενός συστήματος, από το πιο γενικό έως τις μεμονωμένες διαδικασίες ή εντολές λογισμικού. Μάλιστα είναι αναγνωρισμένη ως μία από τις πιο κατάλληλες μεθόδους για την αναγνώριση τυχαίων αστοχιών σε εξοπλισμούς καθώς λαμβάνει συστηματικά υπόψη όλα τα επιμέρους τμήματα είτε ως μονάδες είτε ως ομάδες (blocks) (Gervais & D'Arcy, 2014).

Η FMEA είναι γνωστή ως μέθοδος για τον προσδιορισμό της βαρύτητας των ενδεχόμενων τρόπων αστοχίας και για την μείωση του κινδύνου στην περίπτωση εμφάνισής τους. Σε πολλές περιπτώσεις χρησιμοποιείται και για τον υπολογισμό της πιθανότητας εμφάνισης των κινδύνων αυτών, βελτιώνοντας έτσι ακόμα περισσότερο την ανάλυση. Κατά την εφαρμογή της μεθόδου προηγείται συνήθως μία προκαταρκτική εφαρμογή της FMEA κατά την οποία είναι απαραίτητη μια διεξοδική κατανόηση του υπό εξέταση συστήματος. Στη συνέχεια, κατά την ανάπτυξη του σχεδιασμού, πρέπει να γίνεται μία λεπτομερής ανάλυση των μηχανισμών αστοχίας κάθε παραμέτρου σχεδιασμού και συνεπώς απαιτείται καλή γνώση των παραμέτρων απόδοσης και των προδιαγραφών του συστήματος. Για την επιτυχή εφαρμογή της διαδικασίας FMEA θα πρέπει να υπάρχει ομαδική συνεργασία μεταξύ ατόμων με τα κατάλληλα προσόντα ώστε να εκτιμηθούν τυχόν ανεπάρκειες του συστήματος. Πολύπλοκα προβλήματα συνήθως απαιτούν την εμπλοκή εκπροσώπων από διάφορους τομείς (π.χ. μηχανικοί, τεχνικοί συντήρησης, υπεύθυνοι υποστήριξης λογισμικού, κ.λπ.).

Ο σκοπός και οι στόχοι της ανάλυσης FMEA περιλαμβάνουν τα εξής (IEC,2006):

- Εντοπισμός των βλαβών που έχουν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη λειτουργία του συστήματος (π.χ. βλάβες που οδηγούν σε αδυναμία λειτουργίας του συστήματος ή που θέτουν σε κίνδυνο την ασφάλεια του χρήστη) και προσδιορισμός της βαρύτητάς της καθεμίας.

- Συμμόρφωση του συστήματος με τις απαιτήσεις του χρήστη-πελάτη και με την ισχύουσα νομοθεσία.
- Βελτίωση της αξιοπιστίας ή της ασφάλειας του συστήματος μέσω τροποποιήσεων του σχεδιασμού ή δράσεων για τη διασφάλιση της ποιότητας.
- Βελτίωση του προγράμματος συντήρησης του συστήματος με τον εντοπισμό περιοχών του συστήματος που εμπεριέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με άλλα.

Η FMEA μπορεί να εφαρμοστεί ποιοτικά ή ποσοτικά. Η ποιοτική ανάλυση έχει καλύτερη εφαρμογή στα πρώτα στάδια ενός έργου ενώ η ποσοτική είναι πιο κατάλληλη στα τελευταία στάδια όταν υπάρχουν περισσότερα δεδομένα. Κάποιοι τύποι εφαρμογής της μεθόδου είναι οι εξής:

- FMEA Σχεδιασμού-Design FMEA: διενεργείται για τον περιορισμό βλαβών κατά τον σχεδιασμό εξοπλισμών λαμβάνοντας υπόψη όλους τους τύπους αστοχιών καθ' όλο τον κύκλο ζωής τους.
- FMEA Διαδικασίας-Process FMEA: διενεργείται σε διαδικασίες παραγωγής και εστιάζει σε προβλήματα που προκύπτουν από τον τρόπο κατασκευής, συντήρησης και χειρισμού του εξοπλισμού. Συνήθως περιλαμβάνει ανθρώπινες πράξεις.
- FMEA Συστήματος-System FMEA: διενεργείται για τον εντοπισμό προβλημάτων σε διαδικασίες μεγαλύτερης κλίμακας όπως γραμμές παραγωγής.

Υπάρχουν δύο τρόποι προσέγγισης του συστήματος με την FMEA:

- Προσέγγιση από κάτω προς τα άνω (Bottom-up approach): η προσέγγιση αυτή χρησιμοποιείται όταν είναι σαφής η δομή και οι επιμέρους λειτουργίες του συστήματος. Στην περίπτωση αυτή γίνεται μία ιεραρχική κατάτμηση του συστήματος που αναλύεται στα υποσυστήματά του. Στη συνέχεια αναλύονται τα επιμέρους στοιχεία ξεκινώντας από τα χαμηλότερα επίπεδα του συστήματος. Έτσι, το αποτέλεσμα ενός δυνητικού μηχανισμού αστοχίας των χαμηλότερων επιπέδων του συστήματος μπορεί να αποτελέσει αίτιο ενός μηχανισμού αστοχίας στο επόμενο υψηλότερο επίπεδο. Η ανάλυση συνεχίζεται από "κάτω προς τα άνω" μέχρι να προσδιοριστεί το τελικό αποτέλεσμα του κινδύνου στο συνολικό σύστημα. Η ανάλυση ολοκληρώνεται όταν έχουν ληφθεί υπόψη όλα τα επί μέρους στοιχεία.

- Προσέγγιση από άνω προς τα κάτω (Top-down approach): η προσέγγιση αυτή χρησιμοποιείται στα αρχικά στάδια του σχεδιασμού όταν δεν είναι ακόμα σαφής η δομή του συστήματος. Η ανάλυση αυτή είναι συνήθως προσανατολισμένη στη λειτουργία του συστήματος. Αρχικά καθορίζονται οι βασικές λειτουργίες και οι πιθανοί τρόποι αστοχίας τους και δίνεται προτεραιότητα στις σημαντικότερες λειτουργικές αστοχίες. Η ανάλυση δεν είναι απαραίτητο να ολοκληρωθεί αλλά χρησιμεύει στον αποκλεισμό δυσμενών λειτουργιών. Επίσης η προσέγγιση αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε υφιστάμενα συστήματα για την ανάλυση προβλημάτων.

Τα πλεονεκτήματα από την εφαρμογή της μεθόδου είναι (IEC, 2006):

- Η αποφυγή δαπανηρών αλλαγών σε μετέπειτα στάδιο ανάπτυξης του συστήματος, καθώς οι ελλείψεις του σχεδιασμού ανιχνεύονται στα αρχικά στάδια. Βασική προϋπόθεση είναι η εφαρμογή της μεθόδου την κατάλληλη χρονική στιγμή (στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης) ώστε να είναι δυνατή η εφαρμογή των διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών που θα προκύψουν από την ανάλυση (Paciarotti, et al., 2014).
- Ο προσδιορισμός μεθόδων σχεδιασμού που βελτιώνουν την αξιοπιστία του συστήματος και βοηθούν στην απομόνωση των πιθανών αστοχιών και στην ανάπτυξη εναλλακτικών τρόπων λειτουργίας.
- Ο προσδιορισμός αστοχιών που είναι μη αποδεκτές ή έχουν πολύ αρνητική βαρύτητα στη λειτουργία του συστήματος και υπολογισμός της πιθανότητας εμφάνισής τους.
- Υποστήριξη ή προσδιορισμός κατάλληλων ελέγχων, προγραμμάτων ελέγχου και διαγνωστικών διαδικασιών.
- Εύρεση δυσλειτουργιών που αφορούν την ασφάλεια και αξιοπιστία του συστήματος και υποστήριξη της στρατηγικής προληπτικής συντήρησης.

Η μέθοδος FMEA δεν ενδείκνυται για όλες τις περιπτώσεις καθώς υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί κατά την εφαρμογή της:

- Η μέθοδος είναι ακατάλληλη στην περίπτωση αλληλεξαρτώμενων αστοχιών. Η FMEA ενδείκνυται για τον εντοπισμό μεμονωμένων μηχανισμών αστοχίας του συστήματος και κάθε αστοχία αναλύεται ανεξάρτητα από τις υπόλοιπες. Έτσι δεν

μπορούν να αναλυθούν αστοχίες που συνδέονται μεταξύ τους ή που προκύπτουν από μια σειρά γεγονότων.

- Δεν υπάρχει η δυνατότητα μέτρησης της συνολικής αξιοπιστίας του συστήματος και των μέτρων που πρέπει να ληφθούν για τη βελτίωσή του.
- Η μέθοδος μπορεί να μετατραπεί σε μία αναποτελεσματική και κοπιαστική διαδικασία εάν δεν εφαρμοσθεί σωστά.

Τέλος, οι Gervais & D'Arcy (2014) επισημαίνουν ότι η μέθοδος δεν επιτρέπει την αναγνώριση ανθρώπινων λαθών καθώς επικεντρώνεται περισσότερο στα τμήματα που συνθέτουν το αντικείμενο ανάλυσης και όχι στις διαδικασίες που ακολουθούνται κατά τη χρήση του.

3.2 Αρχές της μεθόδου FMEA

Η διαδικασία εφαρμογής της μεθόδου FMEA χωρίζεται σε τρία βασικά στάδια (Paciarotti, et al., 2014):

1. Το στάδιο της ποιοτικής ανάλυσης, κατά το οποίο γίνεται η αναγνώριση όλων των δυνητικών μηχανισμών αστοχίας, των αιτίων και των αποτελεσμάτων τους.
2. Το στάδιο της ποσοτικής ανάλυσης κατά το οποίο υπολογίζεται ο αριθμός προτεραιότητας κινδύνου (Risk Priority Number-RPN).
3. Το στάδιο της ανάλυσης διορθωτικών ενεργειών όπου γίνεται η εφαρμογή στρατηγικών βελτίωσης για τη μείωση του κινδύνου.

Στην ενότητα αυτή γίνεται μία ανάλυση όλων των επιμέρους στοιχείων της FMEA που αναλύονται κατά τα τρία αυτά στάδια.

3.2.1 Προαπαιτούμενα για την εφαρμογή της μεθόδου

Για την εφαρμογή της μεθόδου είναι απαραίτητο να προσδιοριστούν για το υπό ανάλυση σύστημα τα εξής (OpenAIS, 2015):

- Τα όρια του συστήματος, δηλαδή ποια μέρη του θα συμπεριληφθούν στην ανάλυση και ποια όχι.
- Οι κύριες λειτουργίες του συστήματος συμπεριλαμβανομένων των αντίστοιχων απαιτήσεων για κάθε λειτουργία.
- Οι περιβαλλοντικές συνθήκες και οι συνθήκες λειτουργίας του συστήματος.
- Τυχόν σημεία που ξεφεύγουν από τα όρια του σχεδιασμού.

Επίσης πριν από την εκκίνηση της διαδικασίας το υπό μελέτη σύστημα θα πρέπει να αναλύεται στα υποσυστήματά του ή στις λειτουργικές μονάδες του. Ο βαθμός κατάτμησης του συστήματος εξαρτάται από τους στόχους και τον σκοπό της ανάλυσης. Στο στάδιο αυτό είναι πολύ χρήσιμο να γίνεται μια γραφική απεικόνιση του συστήματος χρησιμοποιώντας διαγράμματα και συλλέγοντας προδιαγραφές, λίστες, σχέδια καθώς και αναλύσεις FMEA για παρόμοια συστήματα ως σημεία αναφοράς.

Τα επίπεδα της ανάλυσης που θα ακολουθήσει θα πρέπει επίσης να προσδιορίζονται από την αρχή της εφαρμογής της μεθόδου (OpenAIS, 2015). Η επιλογή των επιπέδων ανάλυσης εξαρτάται από τα επιθυμητά αποτελέσματα, τη διαθεσιμότητα των απαραίτητων πληροφοριών και την προγενέστερη εμπειρία. Μία γενική κατεύθυνση για την επιλογή του ανώτερου επιπέδου ανάλυσης του συστήματος είναι ο προσδιορισμός του να γίνεται κατά τη γενική σύλληψη του σχεδιασμού του συστήματος και των προδιαγραφών του αποτελέσματος. Το χαμηλότερο επίπεδο ανάλυσης θα μπορούσε να είναι εκείνο μέχρι το οποίο είναι δυνατή η συγκέντρωση πληροφοριών και η περιγραφή των λειτουργιών. Για συστήματα γύρω από τα οποία υπάρχει αρκετή γνώση και αξιοπιστία η ανάλυση δεν χρειάζεται να γίνεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Η λεπτομερής ανάλυση ενδείκνυται για νέα συστήματα και καινοτομίες.

3.2.2 Στοιχεία της ανάλυσης FMEA

Σε μια ανάλυση FMEA μπορούν να συμπεριληφθούν τα ακόλουθα στοιχεία (OpenAIS, 2015):

- Τα διάφορα στοιχεία του συστήματος με τα χαρακτηριστικά τους, την απόδοση, τους ρόλους και τις λειτουργίες τους.
- Λογικές συνδέσεις μεταξύ των στοιχείων.
- Είσοδοι και έξοδοι του συστήματος.
- Αλλαγές στη δομή του συστήματος για διαφορετικούς μηχανισμούς λειτουργίας.

3.2.3 Μηχανισμοί αστοχίας

Ένας μηχανισμός αστοχίας είναι μία κατάσταση που υποδηλώνει τον τρόπο με τον οποίο ένα στοιχείο αποτυγχάνει (IEC, 2006). Επίσης, καθορίζει την πραγματική απόκλιση από τις προδιαγραφές απόδοσης του στοιχείου και περιγράφει σε ποιον βαθμό ένα στοιχείο δεν είναι πλέον ικανό να εκπληρώσει μια απαιτούμενη λειτουργία.

Οι μηχανισμοί αστοχίας θα πρέπει να προσδιορίζονται και να αναλύονται για κάθε στοιχείο και επίπεδο του συστήματος. Ο προσδιορισμός των μηχανισμών αστοχίας αποτελεί ένα από τα πιο κρίσιμα βήματα της μεθόδου και για τον λόγο αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εργαλεία όπως ο καταγιγισμός ιδεών (Gervais & D'Arcy, 2014). Ένας μηχανισμός αστοχίας μπορεί να έχει παραπάνω από ένα αίτιο εμφάνισης, συνεπώς όλα τα πιθανά αίτια σε κατώτερα επίπεδα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Κάθε μηχανισμός αστοχίας αναλύεται ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους και όπως προαναφέρθηκε, το αποτέλεσμα ενός δυνητικού μηχανισμού αστοχίας των χαμηλότερων επιπέδων του συστήματος μπορεί να αποτελέσει αίτιο ενός μηχανισμού αστοχίας στο επόμενο υψηλότερο επίπεδο.

3.2.4 Αίτια Αστοχίας

Τα πιθανά αίτια εμφάνισης κάθε μηχανισμού αστοχίας θα πρέπει να προσδιορίζονται και να περιγράφονται αναλυτικά (OpenAIS, 2015). Παρόλα αυτά όταν το πιθανό αποτέλεσμα ενός μηχανισμού αστοχίας δεν είναι πολύ σημαντικό για το σύστημα, το αντίστοιχο αίτιο θα μπορούσε να παραληφθεί καθώς για τον εντοπισμό των αιτιών είναι πολλές φορές μια χρονοβόρα διαδικασία.

Παράλληλα, είναι καλό να προσδιορίζεται το ποσοστό αποτυχίας, η συχνότητα και η πιθανότητα εμφάνισης για κάθε μηχανισμό αστοχίας βάσει ιστορικών δεδομένων και προγενέστερης εμπειρίας με αντίστοιχα συστήματα. Ο προσδιορισμός μπορεί να γίνεται ποιοτικά (π.χ. χαμηλό-υψηλό ποσοστό αποτυχίας) ή ποσοτικά (π.χ. κλίμακα από 1 έως 5).

3.2.5 Αποτελέσματα αστοχίας

Ένα αποτέλεσμα αστοχίας είναι η επίπτωση ενός μηχανισμού αστοχίας σε όρους διαδικασιών, χειρισμού ή της κατάστασης ενός συστήματος (IEC, 2006). Ένα αποτέλεσμα αστοχίας μπορεί να προκληθεί από έναν ή περισσότερους μηχανισμούς αστοχίας ενός ή περισσότερων στοιχείων του συστήματος.

Το αποτέλεσμα μιας αστοχίας μπορεί να επηρεάζει μόνο το υπό εξέταση στοιχείο του συστήματος (local effect) ή μπορεί να επηρεάζει και το επόμενο ή ακόμα και το υψηλότερο επίπεδο της ανάλυσης (end effect). Τα αποτελέσματα αστοχίας που επηρεάζουν τόσο υψηλά επίπεδα του συστήματος θα πρέπει οπωσδήποτε να προσδιορίζονται και αναλύονται.

Παράλληλα είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός της βαρύτητας των αποτελεσμάτων αστοχίας στη λειτουργία του αντίστοιχου στοιχείου, στο περιβάλλον λειτουργίας ή στον χειριστή (OpenAIS, 2015). Η εκτίμηση του αποτελέσματος γίνεται για όλο το σύστημα και όχι μόνο για το κάθε στοιχείο που εξετάζεται κάθε φορά. Η ταξινόμηση των αποτελεσμάτων αστοχίας βασίζεται στη φύση του συστήματος, στην απόδοσή του, στις προδιαγραφές ασφαλείας, στους νομικούς περιορισμούς κ.λπ., και συνεπώς εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον σωστό τρόπο εφαρμογής της ανάλυσης FMEA.

3.2.6 Ανίχνευση αστοχίας

Κάποιοι μηχανισμοί αστοχίας είναι περισσότερο εμφανείς από άλλους που ανιχνεύονται δύσκολα και σε στάδιο όπου είναι πλέον δύσκολο να επιδιορθωθούν. Ο τρόπος με τον οποίο είναι δυνατή η ανίχνευση του μηχανισμού αστοχίας και οι συνθήκες υπό τις οποίες ο χρήστης του συστήματος ενημερώνεται για την αστοχία είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη και για τον λόγο αυτό η μέθοδος FMEA περιέχει ένα επιπλέον βήμα για την ανιχνευσιμότητα του κινδύνου.

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι ανίχνευσης του κινδύνου όπως διαγνωστικοί έλεγχοι, μηνύματα και ειδοποιήσεις κ.λπ. Κατά τον σχεδιασμό ενός συστήματος η ανίχνευση γίνεται συνήθως μετά από έλεγχο, αναλύσεις ή προσομοίωση του συστήματος. Αντίθετα σε μία FMEA που αφορά διαδικασίες η ανίχνευση γίνεται είτε από τον χρήστη, είτε από διαδικασίες ελέγχου ποιότητας. Παράλληλα προσδιορίζεται και η πιθανότητα ανίχνευσης του μηχανισμού αστοχίας. Όσο μικρότερη είναι η πιθανότητα ανίχνευσης τόσο μεγαλύτερη προτεραιότητα δίνεται στον αντίστοιχο μηχανισμό αστοχίας (OpenAIS, 2015).

3.2.7 Εκτίμηση του κινδύνου

Για την εκτίμηση του κινδύνου που προκύπτει από κάποιον μηχανισμό αστοχίας γίνεται συνήθως ποσοτικός υπολογισμός ενός αριθμού προτεραιότητας κινδύνου (Risk Priority Number-RPN) για κάθε μηχανισμό αστοχίας. Πιο συγκεκριμένα ο RPN υπολογίζεται ως εξής (IEC, 2006):

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

όπου:

S: Severity-η βαρύτητα του μηχανισμού αστοχίας

O: Occurrence- η πιθανότητα εμφάνισης του μηχανισμού αστοχίας

D: Detectability- η πιθανότητα ανίχνευσης της αστοχίας πριν αυτή εμφανιστεί στον τελικό χρήστη

Ο RPN υπολογίζεται ξεχωριστά για κάθε μηχανισμό αστοχίας και στη συνέχεια γίνεται μία ταξινόμησή τους, από τους πιο σημαντικούς στους λιγότερο σημαντικούς. Όσο μεγαλύτερος είναι ο RPN τόσο πιο σημαντικός είναι ο αντίστοιχος μηχανισμός αστοχίας και συνεπώς πρέπει να ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα για την μετρίαση ή την εξάλειψή του.

3.3 Εφαρμογές της FMEA στη φαρμακοβιομηχανία

Η μέθοδος FMEA είναι ένα ευρέως γνωστό εργαλείο που έχει ενσωματωθεί σε πολλά πρότυπα του κλάδου της βιομηχανικής παραγωγής και σε διάφορες διαδικασίες κατασκευής και συναρμολόγησης (Gervais & D'Arcy, 2014). Συγκεκριμένα στον κλάδο της φαρμακοβιομηχανίας η FMEA είναι η πιο συχνά εφαρμοζόμενη μέθοδος για τη διαχείριση του κινδύνου ποιότητας (Cáceres, et al., 2010). Μέχρι σήμερα έχουν γίνει αρκετές εφαρμογές της μεθόδου για την ανάλυση και επίλυση προβλημάτων σε διάφορους επιμέρους τομείς από την έρευνα και ανάπτυξη του φαρμακευτικού προϊόντος μέχρι τη διανομή του.

Κατά την έρευνα και ανάπτυξη του φαρμακευτικού προϊόντος η οποία γίνεται σε περιβάλλον εργαστηρίου, η εφαρμογή της μεθόδου παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον καθώς η ακρίβεια των πειραματικών αποτελεσμάτων είναι απαραίτητη για την διασφάλιση της εγκυρότητας των μεθόδων που ακολουθούνται (Johnson, et al., 2012). Συγκεκριμένα έχει διαπιστωθεί πως κατά την ανάπτυξη βιοϊατρικών εξαρτημάτων σύνθεσης φαρμακευτικών ουσιών, η FMEA επιτρέπει την ανάλυση όλων των αστοχιών που μπορεί να επηρεάσουν την αξιοπιστία του συστήματος καθώς και την αναγνώριση μεθόδων βελτίωσης. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι στην περίπτωση παραγωγής δραστικών φαρμακευτικών ουσιών (Active Pharmaceutical Ingredients-APIs) η FMEA μπορεί να αποτελέσει βάση για την ανάπτυξη μεθόδων επαναπροσδιορισμού των διαδικασιών με στόχο τη μείωση κινδύνων σχετικών με το περιβάλλον, την υγεία και την ασφάλεια (Segawa, et al., 2016). Σε μία μελέτη σχετικά με την ανάπτυξη διαδικασίας

επικάλυψης καψουλών διαπιστώθηκε ότι η εφαρμογή της FMEA βελτιώνει την τεχνογνωσία σχετικά με το υπό μελέτη πρόβλημα, την τυποποίηση των σχετικών εγγράφων καθώς και την ταξινόμηση προτεραιοτήτων (Stocker, et al., 2016).

Η FMEA ενδείκνυται και κατά την επίλυση προβλημάτων στην διαδικασία της παραγωγής όπως για παράδειγμα κατά την μεταφορά μιας διαδικασίας παραγωγής από μία εγκατάσταση σε μία νέα (Cáceres, et al., 2010). Επίσης έχει διαπιστωθεί ότι η εφαρμογή της μεθόδου κατά την εγκατάσταση ηλεκτρονικών συστημάτων σε φαρμακευτικό εξοπλισμό παραγωγής επιτρέπει τον επιτυχή προσδιορισμό μηχανισμών αστοχίας καθώς και τη μείωση των ενδεχόμενων κινδύνων με την εφαρμογή κατάλληλων διορθωτικών ενεργειών (Gervais & D'Arcy, 2014). Παρόλο που ενδέχεται να είναι χρονοβόρα και απαιτεί την ανάμειξη πολλών ατόμων, είναι εύκολα κατανοητή και ευέλικτη.

Τέλος, ένας τομέας της φαρμακοβιομηχανίας στον οποίο οι μέθοδοι διαχείρισης κινδύνου δεν εφαρμόζονται τόσο συστηματικά όσο στους υπόλοιπους είναι η διανομή του φαρμακευτικού προϊόντος (Kumar & Jha, 2017). Ωστόσο με την εφαρμογή της FMEA είναι δυνατός ο αυστηρότερος έλεγχος των δυνητικών μηχανισμών αστοχίας κατά την αποθήκευση και μεταφορά του φαρμακευτικού προϊόντος. Επιπρόσθετα αποτελεί την κατάλληλη μέθοδο για την ανίχνευση προβλημάτων σε περιπτώσεις καθυστερήσεων παράδοσης καθώς και των οικονομικών επιπτώσεων στην επιχείρηση (Cáceres, et al., 2010).

Κεφάλαιο 4

Η Παρακολούθηση των Περιβαλλοντικών Συνθηκών στους Χώρους Παραγωγής Φαρμακευτικών Προϊόντων

4.1 Οι παράμετροι που καθορίζουν τις περιβαλλοντικές συνθήκες στους χώρους παραγωγής

Η ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις περιβαλλοντικές συνθήκες κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης και της παραγωγής του. Οι μονάδες παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων έχουν πολύ υψηλότερες απαιτήσεις ποιότητας σε σχέση με άλλους τομείς της βιομηχανίας και η παραγωγή των προϊόντων γίνεται υπό αυστηρές συνθήκες ελέγχου της υγιεινής, των χημικών και βιολογικών ρύπων καθώς και του ασφαλούς χειρισμού του εξοπλισμού (Attaianese & Duca, 2012). Για το λόγο αυτό υπάρχει η ανάγκη παρακολούθησης των κρίσιμων παραμέτρων ελέγχου για τις περιβαλλοντικές συνθήκες των χώρων παραγωγής και η ανάπτυξη κατάλληλων μεθόδων διαχείρισης τυχόν αποκλίσεων των παραμέτρων αυτών από τα προκαθορισμένα αποδεκτά όρια (Drinkwater & Van Laere, 2015). Οι βασικές παράμετροι που επηρεάζουν τη σταθερότητα των περιβαλλοντικών συνθηκών στους χώρους παραγωγής και που παρακολουθούνται κατά την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων είναι:

- Η θερμοκρασία
- Η σχετική υγρασία
- Η διαφορική πίεση μεταξύ των χώρων παραγωγής
- Η συγκέντρωση των αιωρούμενων στον αέρα σωματιδίων

4.1.1 Η παρακολούθηση της θερμοκρασίας στους χώρους παραγωγής

Σύμφωνα με τους Kumar & Ajeya (2016) η θερμοκρασία είναι η πιο σημαντική περιβαλλοντική παράμετρος που μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μάλιστα η θερμοκρασία και η σχετική υγρασία είναι οι δύο παράμετροι που ορίζουν τις συνθήκες περιβάλλοντος κατά την παραγωγή και παρακολουθούνται συνεχώς κατά τη διάρκειά της.

Η εμφάνιση τιμών θερμοκρασίας εκτός των προβλεπόμενων ορίων μπορεί να οδηγήσει σε αποδόμηση του προϊόντος ή/και μικροβιακή ανάπτυξη. Κατά την παραγωγή του προϊόντος η θερμοκρασία πρέπει να διατηρείται τουλάχιστον κάτω από τους 27°C. Οποιαδήποτε μετρούμενη τιμή εκτός ορίων πρέπει να παρακολουθείται και να ερμηνεύεται. Εάν οι αποκλίσεις της θερμοκρασίας εκτός των προβλεπόμενων ορίων δεν αντιμετωπιστούν συστηματικά, υπάρχουν δυσμενείς επιπτώσεις για το παραγόμενο προϊόν και είναι πιθανό να παρατηρηθούν οι παρακάτω αρνητικές επιπτώσεις (Kumar & Jha, 2016):

- Αποτυχία αναλύσεων
- Αύξηση προσμίξεων
- Στρωματοποίηση των φάσεων σε υγρά φαρμακευτικά προϊόντα ή/και ιζηματοποίηση
- Αλλαγή του τρόπου διάλυσης στερεών φαρμακευτικών προϊόντων
- Αλλαγή χρώματος ή/και σχήματος του προϊόντος, τήξη, φθορά

Όσον αφορά στην αποθήκευση των φαρμακευτικών προϊόντων, η θερμοκρασία, και δευτερευόντως η υγρασία, είναι οι κύριοι παράγοντες που καθορίζουν το είδος της αποθήκευσης. Κάποια προϊόντα είναι απαραίτητο να αποθηκεύονται υπό ψυχρές συνθήκες (προϊόντα ψυχρής αλυσίδας). Έτσι, σύμφωνα με την Αμερικανική Φαρμακοποιία (US Pharmacopeia-USP) ορίζονται οι κλίμακες θερμοκρασιών του παρακάτω πίνακα:

Όνομασία	Συνθήκες
Κατάψυξη (Freezer)	-25 °C < T < - 10 °C
Ψυγείο (Refrigerator)	2 °C < T < 8 °C
Ψυχρός χώρος (Cold Room)	T < 8 °C
Δροσερός χώρος (Cool Room)	8 °C < T < 15 °C
Θερμοκρασία Περιβάλλοντος (Control room Temperature)	20°C < T < 25 °C (επιτρεπόμενες αποκλίσεις 15 °C < T < 30 °C)

Πίνακας 4. Κλίμακες θερμοκρασιών σύμφωνα με την Αμερικανική Φαρμακοποιία

Οι βασικοί λόγοι εμφάνισης αποκλίσεων στις τιμές θερμοκρασίας των χώρων παραγωγής είναι, χωρίς να περιορίζονται μόνο σε αυτούς, οι ακόλουθοι (Kumar & Jha, 2016):

- Η ανεπάρκεια της εγκατάστασης κλιματισμού για διατήρηση των επιθυμητών συνθηκών στους χώρους παραγωγής. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται σε ένα πλήθος παραγόντων όπως η λανθασμένη διαστασιολόγηση της εγκατάστασης κλιματισμού, η επέκταση των εγκαταστάσεων παραγωγής χρησιμοποιώντας το υπάρχον σύστημα κλιματισμού, κ.λπ.
- Διαρροή ή θραύση αεραγωγού με αποτέλεσμα την ανεπαρκή ψύξη του συστήματος.
- Βλάβη στις μονάδες διαχείρισης του αέρα ή σφάλμα τροφοδοσίας με αποτέλεσμα τη μη λειτουργία των μονάδων.
- Έλλειψη συστήματος ποιότητας για την παρακολούθηση των συνθηκών και απειθαρχία των εργαζομένων στους χώρους παραγωγής.
- Ελλιπής ευαισθητοποίηση σχετικά με τις συνέπειες της μη διατήρησης των συνθηκών θερμοκρασίας εντός ορίων και αδικαιολόγητη άρνηση για την κατανάλωση επιπλέον ενέργειας.
- Ακραία καιρικά φαινόμενα και αλλαγές καιρού σε συνδυασμό με την μη ύπαρξη σχεδίου έκτακτης δράσης .

Ο έλεγχος των θερμοκρασιακών αποκλίσεων είναι συχνά μια περίπλοκη διαδικασία καθώς δεν υπάρχει τρόπος να προβλεφθούν με απόλυτη ακρίβεια οι συνθήκες στις οποίες θα εκτεθεί το προϊόν. Είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη ότι ο κίνδυνος αποκλίσεων θερμοκρασίας δεν μπορεί να αποφευχθεί πλήρως αλλά ο έλεγχος και η παρακολούθηση των αποκλίσεων είναι μεγάλης σημασίας για την ελαχιστοποίηση του

φαινομένου. Συνεπώς υπάρχει η ανάγκη μιας ολιστικής προσέγγισης του ζητήματος και της ενσωμάτωσης των κατάλληλων διαδικασιών για την καταγραφή, ανάλυση και έλεγχο των φαινομένων απόκλισης. Για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητη η ύπαρξη του κατάλληλου εξοπλισμού παρακολούθησης των συνθηκών ο οποίος θα υποστηρίζει την προσέγγιση αυτή.

4.1.2 Η υγρασία στους χώρους παραγωγής

Η υγρασία στους χώρους παραγωγής μπορεί να δημιουργήσει μια σειρά προβλημάτων όταν υπερβεί τα προβλεπόμενα όρια. Το ποσοστό των υδρατμών του αέρα είναι ένας παράγοντας που επηρεάζει ένα ευρύ φάσμα φυσικών, χημικών και βιολογικών διεργασιών και μπορεί να επηρεάσει το κόστος και την ποιότητα των προϊόντων καθώς και την υγεία και την ασφάλεια των εργαζομένων (Bracken, 1997). Τα περισσότερα υλικά, ακόμα και τα πλαστικά, είναι ευαίσθητα στην υγρασία και προκειμένου να μην υπάρχει κίνδυνος, θα πρέπει να βρεθεί ένα σημείο δεδομένης υγρασίας και θερμοκρασίας υπό τις οποίες τα υλικά δεν θα απορροφούν ούτε θα απελευθερώνουν υγρασία. Ειδικά το φαρμακευτικό προϊόν είναι εξαιρετικά ευαίσθητο καθώς η πληθώρα των φαρμακευτικών ουσιών και εκδόχων αντιδρούν χημικά με το νερό. Ένα γνωστό παράδειγμα αποτελούν τα αναβράζοντα δισκία τα οποία σε περιβάλλον υψηλής υγρασίας κινδυνεύουν να αλλοιωθούν στο στάδιο πριν τη συσκευασία (Bracken, 1997). Επίσης η υγρασία έχει παρατηρηθεί ότι επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την καθαρότητα ορισμένων ραδιοχημικών ουσιών (Vasconcelos dos Santos, et al., 2015) ενώ στην περίπτωση ουσιών όπως η λακτόζη, που χρησιμοποιείται ευρέως στη φαρμακοβιομηχανία, παρατηρήθηκε ότι η αποθήκευση σε διαφορετικές συνθήκες υγρασίας επηρεάζει την δομή και το σχήμα των σωματιδίων (Chalak, et al., 2016).

Εκτός από τους κινδύνους για το ίδιο το φαρμακευτικό προϊόν, σε κάθε εγκατάσταση όπου λόγω της παραγωγικής διαδικασίας αυξάνεται η υγρασία του περιβάλλοντος, η διάρκεια ζωής του εξοπλισμού είναι μειωμένη λόγω αυξημένης διάβρωσης. Παρόλο που αυτό είναι μια κρίσιμη παράμετρος, συνήθως δεν λαμβάνεται αρκετά σοβαρά υπόψη κατά τη διαδικασία ανάπτυξης των διαδικασιών συντήρησης.

Έναν επιπλέον βαθμό δυσκολίας αποτελεί το γεγονός ότι το επίπεδο της υγρασίας στον αέρα μεταβάλλεται στη διάρκεια του έτους ανάλογα με την εποχή αλλά και κατά τη διάρκεια ημέρας και νύχτας. Η ικανότητα του αέρα να διατηρεί ένα συγκεκριμένο

επίπεδο υγρασίας δεν είναι σταθερή αλλά εξαρτάται από τη θερμοκρασία του και όσο πιο υψηλή είναι η θερμοκρασία, τόσο περισσότερη είναι η υγρασία που συγκρατείται.

Για τους παραπάνω λόγους είναι σημαντικό οι τιμές της σχετικής υγρασίας στους χώρους παραγωγής να παρακολουθούνται συστηματικά ώστε να μπορούν να ερμηνεύονται τα φαινόμενα αυξημένης ή/και μειωμένης υγρασίας και να είναι δυνατή η λήψη κατάλληλων μέτρων προστασίας. Επίσης, οι τιμές της σχετικής υγρασίας πρέπει να διατηρούνται μεταξύ 40%-60% ανάλογα με τις ιδιαίτερες απαιτήσεις του προϊόντος (Kumar & Jha, 2016).

4.1.3 Η διαφορική πίεση μεταξύ των χώρων παραγωγής και ο έλεγχος των αιωρούμενων σωματιδίων στον αέρα

Οι χώροι παραγωγής των φαρμακευτικών προϊόντων σχεδιάζονται, συντηρούνται και ελέγχονται ώστε να ελέγχεται η είσοδος σωματιδίων και να αποτρέπεται η μικροβιακή μόλυνση των προϊόντων.

Ο έλεγχος της διαφορικής πίεσης μεταξύ των χώρων παραγωγής χρησιμοποιείται ευρέως στη φαρμακοβιομηχανία ώστε να ελέγχεται η ροή του αέρα και να αποτρέπεται η είσοδος σωματιδίων από τους χώρους χαμηλότερης καθαρότητας σε πιο καθαρούς χώρους. Ουσιαστικά εφαρμόζεται μια τεχνική έλεγχου των πιέσεων σε κάθε δωμάτιο με αποτέλεσμα τη σκόπιμη μετακίνηση του αέρα μέσα από ανοίγματα (π.χ. πόρτες, σημεία σύνδεσης δωματίων κλπ.). Ο έλεγχος της πίεσης γίνεται συνήθως μέσω κατάλληλης ρύθμισης των παροχών και επιστροφών αέρα σε κάθε δωμάτιο μέσω των μονάδων κλιματισμού και διαχείρισης αέρα. (Sun, et al., 2013).

Παράλληλα, βάσει των διατάξεων GMP είναι απαραίτητο να παρακολουθείται η συγκέντρωση των αιωρούμενων σωματιδίων στον αέρα των χώρων παραγωγής. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται μετρητές σωματιδίων σε διάφορες θέσεις των χώρων παραγωγής, βάσει μιας διαδικασίας αξιολόγησης των κρίσιμων δραστηριοτήτων που λαμβάνουν χώρα και που αποτελούν πηγή κινδύνου για την ποιότητα του προϊόντος. Παρόλο που η συγκέντρωση των αερομεταφερόμενων σωματιδίων δεν παρέχει άμεσα πληροφορίες σχετικά με τη μικροβιολογική τους φύση, έχει διαπιστωθεί πως όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα μικροβιακής μόλυνσης του αέρα (Ziegler, et al., 2017). Επίσης η συγκέντρωση των

αερομεταφερόμενων σωματιδίων αποτελεί έμμεσο δείκτη της αποτελεσματικότητας του συστήματος κλιματισμού και ψύξης των χώρων καθώς και των μεθόδων καθαρισμού που εφαρμόζονται στους χώρους (όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση των σωματιδίων τόσο μικρότερη είναι η αποτελεσματικότητα).

4.2 Η διαδικασία επιλογής και εγκατάστασης του εξοπλισμού παρακολούθησης περιβαλλοντικών συνθηκών στους χώρους παραγωγής φαρμάκων βάσει των μεθόδων διαχείρισης κινδύνου

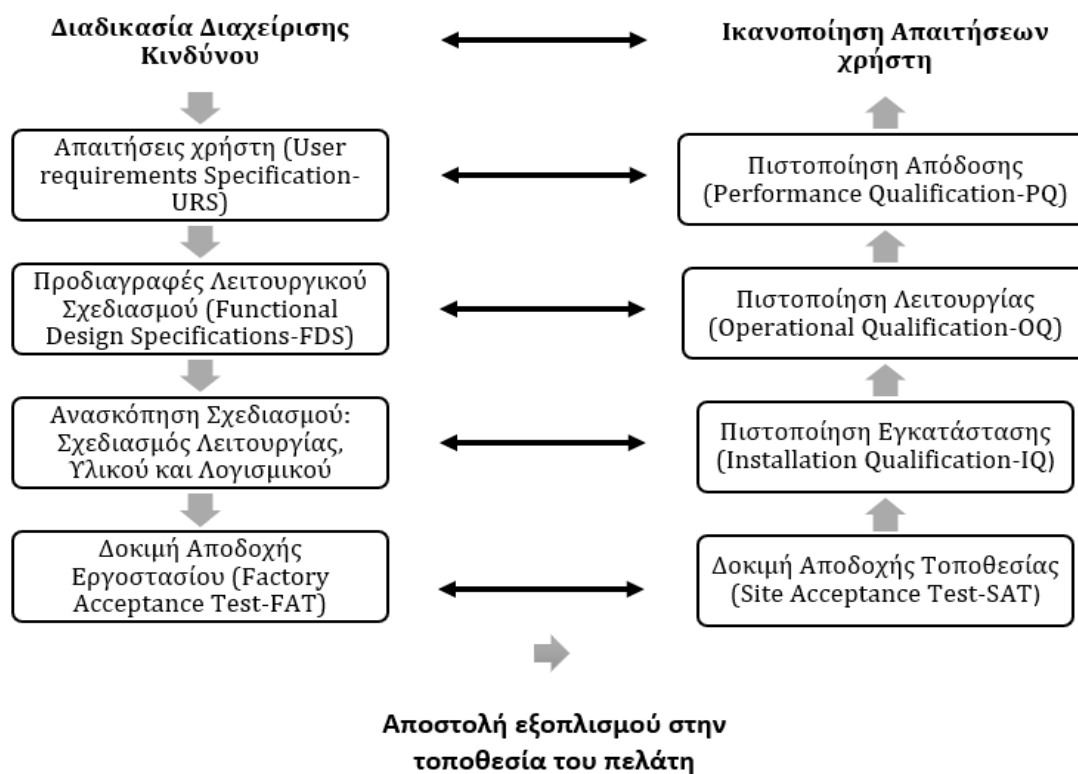
Η επιλογή του κατάλληλου συστήματος παρακολούθησης των περιβαλλοντικών συνθηκών μιας εγκατάστασης εξαρτάται από τις ανάγκες και το σύστημα ποιότητας της επιχείρησης. Πολλές φορές χρησιμοποιούνται απλές συσκευές μέτρησης της θερμοκρασίας και της σχετικής υγρασίας γνωστές και ως καταγραφείς δεδομένων (data loggers) οι οποίες καταγράφουν τις διάφορες τιμές ανά καθορισμένα χρονικά διαστήματα ενώ στη συνέχεια τα δεδομένα μπορούν να μεταφορτωθούν σε υπολογιστή για περαιτέρω ανάλυση και αξιολόγηση. Οι αισθητήρες αυτοί τοποθετούνται στο πιο ζεστό σημείο του χώρου αφού έχει προηγηθεί μια μελέτη χαρτογράφησης της θερμοκρασίας του χώρου. Η ικανότητα μέτρησης των συσκευών αυτών είναι απαραίτητο να επαληθεύεται μέσω περιοδικών βαθμονομήσεων ή/και διακριβώσεων. Επίσης είναι σημαντικό οι συσκευές αυτές να καθαρίζονται τακτικά και να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα ώστε να αποφεύγεται η μέτρηση λανθασμένων μετρήσεων και η βλάβη του αισθητήρα (Kumar & Jha, 2016).

Πολλές φορές όμως είναι απαραίτητη η πιο συστηματική παρακολούθηση των περιβαλλοντικών συνθηκών μέσω ενός επαρκώς σχεδιασμένου συστήματος ώστε ο τελικός χρήστης να έχει τη δυνατότητα να λάβει τα απαραίτητα μέτρα μετρίασης του κινδύνου στην περίπτωση εμφάνισης τιμών εκτός των προκαθορισμένων ορίων. Τα συστήματα αυτά είναι ευρέως γνωστά με την ξένη ορολογία “Environmental Monitoring System” (EMS). Η ενσωμάτωση ενός συστήματος παρακολούθησης στο σύστημα ποιότητας για τον καλύτερο έλεγχο των χώρων παραγωγής του φαρμακευτικού προϊόντος εξαρτάται από τον βαθμό στον οποίο η επιχείρηση θα αξιοποιήσει τις γνώσεις του προμηθευτή του νέου εξοπλισμού, καθώς και από τον βαθμό κατανόησης του

σχεδιασμού του συστήματος και της διαδικασίας πιστοποίησης της χρήσης του (Kelly, 2017).

Οι σημαντικότεροι παράγοντες που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή ενός συστήματος EMS είναι οι παρακάτω (Kelly, 2017):

- Το σύστημα θα πρέπει να συμμορφώνεται με τις σύγχρονες νομοθεσίες και συγκεκριμένα με τον Οδηγό για την επικύρωση των αυτοματοποιημένων συστημάτων στη φαρμακευτική βιομηχανία (Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacturing-GAMP). Ο οδηγός αυτός αποτελεί μια τεχνική οδηγία του διεθνούς οργανισμού φαρμακευτικής μηχανικής (International Society for Pharmaceutical Engineering-ISPE) και θεσπίζει μια σειρά διεργασιών για την επικύρωση αυτοματοποιημένων συστημάτων στην φαρμακευτική βιομηχανία. Συγκεκριμένα για την πιστοποίηση συστημάτων παρακολούθησης περιβαλλοντικών συνθηκών, προτείνεται η εξής διαδικασία σύμφωνα με το GAMP (Διάγραμμα 2).



Διάγραμμα 2. Διαδικασία πιστοποίησης συστημάτων παρακολούθησης περιβαλλοντικών συνθηκών Πηγή: Kelly (2017)

- Οι απαιτήσεις του χρήστη για το σύστημα θα πρέπει να προκύπτουν από μία επίσημη διαδικασία διαχείρισης κινδύνου. Επίσης θα πρέπει σε κάθε στάδιο του κύκλου ζωής του συστήματος να υπάρχει σαφής σύνδεση με τις αρχικές απαιτήσεις του χρήστη που θα έχουν προκύψει από τη διαδικασία διαχείρισης κινδύνου.
- Το σύστημα θα πρέπει να συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις του 21CFR11 και η συμμόρφωση αυτή να περιγράφεται από αντίστοιχες επίσημες γενικές διαδικασίες της επιχείρησης. Στο συγκεκριμένο μέρος της Αμερικάνικης Νομοθεσίας περιγράφονται οι κανονισμοί για τα ηλεκτρονικά αρχεία και τις ηλεκτρονικές υπογραφές, ενώ το μέρος 11 επικεντρώνεται στα κριτήρια βάσει των οποίων τα ηλεκτρονικά αρχεία και οι ηλεκτρονικές υπογραφές θεωρούνται αξιόπιστες. Καθώς η νομοθεσία δίνει μεγάλη βαρύτητα σε τέτοια φύσης ζητήματα είναι σημαντικό να προηγείται μια εκτίμηση του προμηθευτή του συστήματος μέσω μιας μήτρας ιχνηλασιμότητας (traceability matrix) στην οποία θα γίνεται αναγνώριση των απαιτήσεων του χρήστη με τις αντίστοιχες απαιτήσεις της Νομοθεσίας. Με μια τέτοια προσέγγιση διευκολύνεται η δημιουργία πρωτοκόλλων επικύρωσης ή/και ελέγχου για το σύστημα ενώ ταυτόχρονα διασφαλίζεται επαρκώς η συμμόρφωση του συστήματος με τους κανονισμούς και η συμμόρφωση αυτή είναι πιο εύκολο να αποδειχθεί σε περίπτωση ελέγχου από κάποια Αρχή.
- Το σύστημα θα πρέπει να συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις του παραρτήματος 11 των ευρωπαϊκών οδηγιών EUGMP. Το παράρτημα αυτό αποτελεί ουσιαστικά έναν κατάλογο προδιαγραφών με τις απαιτήσεις των ευρωπαϊκών κανόνων ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για τα ηλεκτρονικά συστήματα που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή και διανομή των φαρμάκων.
- Το σύστημα θα πρέπει να διασφαλίζει την ακεραιότητα των δεδομένων. Η ακεραιότητα, η αξιοπιστία και η ασφάλεια των δεδομένων είναι θεμελιώδης απαίτηση για κάθε σύστημα EMS. Η συμμόρφωση σε αυτές τις απαιτήσεις είναι εφικτή όταν ακολουθείται μια καλά οργανωμένη πολιτική ασφάλειας

δεδομένων στην επιχείρηση ώστε να διασφαλίζεται η πληρότητα, η ορθότητα και η εμπιστευτικότητα των δεδομένων. Οι πιθανοί κίνδυνοι που αφορούν τα δεδομένα όταν δεν διασφαλίζεται η ακεραιότητά τους, και οι οποίοι μπορεί να εκθέσουν την επιχείρηση είναι μεταξύ άλλων, οι εξής (Kelly, 2017):

- Η υπογραφή με ψευδείς (παρελθοντικές) ημερομηνίες
 - Η δημιουργία δεδομένων
 - Η έλλειψη δεδομένων
 - Η έλλειψη σχολίων κατά την αποδοχή ειδοποιήσεων
 - Η επανάληψη δειγματοληψίας για τη δημιουργία δεδομένων
 - Η μη καταγραφή δεδομένων
 - Η ελευθέρωση προϊόντος υπό κακές συνθήκες
 - Η μη αποθήκευση ηλεκτρονικών ή/και φυσικών δεδομένων
- Το σύστημα θα πρέπει να είναι επικυρωμένο και να υπάρχει μια διαδικασία απόδειξης ότι όλες οι διαδικασίες, οι λειτουργίες και οι προδιαγραφές του εξοπλισμού είναι σύμφωνες με τους κανόνες ορθής παρασκευαστικής πρακτικής και οδηγούν στα αναμενόμενα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα για τα ηλεκτρονικά συστήματα η διαδικασία της επικύρωσης είναι εκείνη που διασφαλίζει την επίσημη αξιολόγηση και καταγραφή των ποιοτικών δεικτών απόδοσης καθ' όλες τις φάσεις του κύκλου ζωής του συστήματος, όπως η εφαρμογή του, η πιστοποίηση και αποδοχή λειτουργίας του, η συντήρηση και τέλος η απόσυρσή του. Σύμφωνα με τη νομοθεσία, οποιαδήποτε αλλαγή στο σύστημα θα πρέπει να αποτιμάται και να επικυρώνεται εκ νέου, ακολουθώντας και πάλι τις ίδιες διαδικασίες καταγραφής των αλλαγών. Οι βασικές απαιτήσεις της νομοθεσίας για την επικύρωση των ηλεκτρονικών συστημάτων είναι:
 - Η προσέγγιση της επικύρωσης να γίνεται μέσω μιας διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου
 - Να υπάρχει η δυνατότητα καταγραφής των αντιγραφών
 - Να διατηρούνται οι εγγραφές
 - Να υπάρχουν διαδρομές ελέγχου
 - Να είναι ελεγχόμενη η πρόσβαση στο σύστημα
 - Να υπάρχει ασφάλεια του συστήματος

- Θα πρέπει να υπάρχει ξεκάθαρη συμφωνία για το επίπεδο των υπηρεσιών που θα παρέχει ο προμηθευτής του συστήματος. Είναι σημαντικό ο προμηθευτής του συστήματος να έχει αξιολογηθεί σωστά και να συμφωνείται ο τρόπος με τον οποίο θα συμμετέχει σε περιπτώσεις αλλαγών στο σύστημα τις οποίες η επιχείρηση δεν μπορεί να διενεργήσει αυτόνομα.

Στον πίνακα που ακολουθεί περιγράφεται αναλυτικά το μοντέλο του Kelly (2017) για τον σχεδιασμό και την εγκατάσταση ενός συστήματος παρακολούθησης περιβαλλοντικών συνθηκών στους χώρους παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων.

Βήμα	Περιγραφή	Εκτέλεση από (Πελάτη ή/και Προμηθευτή)
Διαδικασία Διαχείρισης Κινδύνου	Έναρξη επίσημης διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου, βασισμένη στην τρέχουσα νομοθεσία (EU GMP Παράρτημα 20 ή/και ICH Q9).	ΠΕΛΑΤΗΣ
Δημιουργία Προδιαγραφών του χρήστη (URS)	Ο πελάτης δημιουργεί ένα επίσημο έγγραφο προδιαγραφών χρήστη το οποίο περιγράφει τις απαιτήσεις του συστήματος βάσει των ευρημάτων που προέκυψαν από τη διαδικασία διαχείρισης κινδύνου.	ΠΕΛΑΤΗΣ
Προσφορά	Ο προμηθευτής προτείνει μία προσφορά βάσει των προδιαγραφών που έχει ορίσει ο πελάτης.	ΠΡΟΜΗΘΕΥΤΗΣ
Επιθεώρηση Προμηθευτή	Ο πελάτης διενεργεί επιθεώρηση στις εγκαταστάσεις του προμηθευτή ώστε να ελέγξει τις διαδικασίες ανάπτυξης και υποστήριξης που μπορεί να προσφέρει.	ΠΕΛΑΤΗΣ
Επιλογή προμηθευτή του συστήματος	Βάσει μιας διαδικασίας αξιολόγησης του προμηθευτή, ο πελάτης επιλέγει τον προμηθευτή του συστήματος, καθώς και έναν εφεδρικό προμηθευτή ως εναλλακτική επιλογή. Το έργο ξεκινά μόλις υποβληθεί η εντολή αγοράς.	ΠΕΛΑΤΗΣ & ΠΡΟΜΗΘΕΥΤΗΣ
Έναρξη διαχείρισης έργου	Μέσω μιας επίσημης τελικής συνάντησης (Kick off meeting) καθορίζονται όλα τα κρίσιμα σημεία του έργου όπως το χρονοδιάγραμμα, οι υπευθυνότητες, οι στόχοι κ.λπ. Συνήθως στο στάδιο αυτό γίνεται χρήση εργαλείων όπως το διάγραμμα Gantt για τον προγραμματισμό και την παρακολούθηση του έργου. Η αποτελεσματική επικοινωνία είναι κρίσιμης σημασίας για το καθ' όλη τη διάρκεια του έργου και επιτυγχάνεται συνήθως με εβδομαδιαίες συναντήσεις για την ενημέρωση όλων των εμπλεκόμενων σχετικά με την εξέλιξη του έργου.	ΠΕΛΑΤΗΣ & ΠΡΟΜΗΘΕΥΤΗΣ

Σχέδιο ποιότητας του συστήματος	Το σχέδιο ποιότητας του συστήματος είναι ένα επίσημο έγγραφο που δημιουργείται από τον προμηθευτή και γίνεται αποδεκτό από τον πελάτη. Στο σχέδιο αυτό περιγράφονται όλα τα πρότυπα ποιότητας και οι προδιαγραφές με τις οποίες θα συμφωνεί το σύστημα.	ΠΕΛΑΤΗΣ & ΠΡΟΜΗΘΕΥΤΗΣ
Προδιαγραφές λειτουργικού σχεδιασμού	Οι προδιαγραφές λειτουργικού σχεδιασμού είναι ένα έγγραφο που χρησιμοποιείται από την επιχείρηση κατά τη φάση πριν την ανάπτυξη του έργου ώστε να μεταφραστούν όλες οι έννοιες, ο σκοπός και οι απαιτήσεις του συστήματος σε ένα έγγραφο απαιτήσεων. Το έγγραφο αυτό μπορεί να περιλαμβάνει διαγράμματα ροής, σχέδια κ.λπ. ώστε να περιγραφεί η λειτουργία του συστήματος, σύμφωνα με το έγγραφο των απαιτήσεων του πελάτη. Ο πελάτης θα πρέπει να ελέγξει και να αποδεχθεί το έγγραφο αυτό.	ΠΕΛΑΤΗΣ
Ανασκόπηση του σχεδιασμού	Η ανασκόπηση του σχεδιασμού αποτελεί ορόσημο της διαδικασίας ανάπτυξης του προϊόντος. Στο στάδιο αυτό γίνεται επαλήθευση του σχεδιασμού με τα αποτελέσματα των προηγούμενων δραστηριοτήτων και προσδιορίζονται πιθανά ζητήματα πριν τη δέσμευση σε επόμενες δραστηριότητες. Με την τελική έγκριση του σχεδιασμού γίνεται η έναρξη της υλοποίησης του συστήματος.	ΠΕΛΑΤΗΣ & ΠΡΟΜΗΘΕΥΤΗΣ
Κατασκευή και δοκιμή του συστήματος	Στο στάδιο αυτό γίνεται η κατασκευή και η σύνδεση του λογισμικού και υλικών του συστήματος και ο προμηθευτής δοκιμάζει την λειτουργία του.	ΠΡΟΜΗΘΕΥΤΗΣ
Δοκιμή αποδοχής εργοστασίου (FAT-Factory acceptance Test)	Αποτελεί τη διαδικασία δοκιμής του συστήματος στις εγκαταστάσεις του προμηθευτή, παρουσία του πελάτη, ώστε να επαληθευθεί η λειτουργία του βάσει του FDS. Ο πελάτης αποδέχεται και υπογράφει το έγγραφο του FAT.	ΠΕΛΑΤΗΣ & ΠΡΟΜΗΘΕΥΤΗΣ
Διανομή του συστήματος	Μετά την επιτυχή δοκιμή αποδοχής εργοστασίου, το σύστημα συσκευάζεται με ασφάλεια και αποστέλλεται στον τόπο του πελάτη.	ΠΡΟΜΗΘΕΥΤΗΣ
Δοκιμή αποδοχής τοποθεσίας (SAT-Site acceptance Test)	Αποτελεί τη διαδικασία δοκιμής του συστήματος στις εγκαταστάσεις του πελάτη ώστε να επαληθευτεί η συνδεσιμότητα και η λειτουργικότητά του. Ο πελάτης αποδέχεται και υπογράφει το έγγραφο SAT.	ΠΕΛΑΤΗΣ & ΠΡΟΜΗΘΕΥΤΗΣ

Πιστοποίηση εγκατάστασης- IQ	Η πιστοποίηση της εγκατάστασης του συστήματος γίνεται με την διεξαγωγή δοκιμών βάσει του αντίστοιχου πρωτόκολλου εγκατάστασης. Στη φάση αυτή θα πρέπει να πιστοποιείται ότι η εγκατάσταση του συστήματος είναι σύμφωνη όλες οι απαιτήσεις του χρήστη που είχαν εντοπιστεί. Ο πελάτης πρέπει να παρακολουθεί τις δοκιμές και να ελέγχει και να υπογράφει το IQ πρωτόκολλο.	ΠΕΛΑΤΗΣ & ΠΡΟΜΗΘΕΥΤΗΣ
Πιστοποίηση λειτουργίας- OQ	Το πρωτόκολλο αυτό εφαρμόζεται μετά την ολοκλήρωση του IQ πρωτόκολλου και αποτελεί ένα σύνολο δοκιμών ώστε να πιστοποιηθεί ότι η λειτουργία του συστήματος συμπεριλαμβάνει όλα τα κρίσιμα σημεία των απαιτήσεων του χρήστη. Ο πελάτης αποδέχεται και υπογράφει το OQ πρωτόκολλο και συμμετέχει στη διενέργεια των αντίστοιχων δοκιμών.	ΠΕΛΑΤΗΣ & ΠΡΟΜΗΘΕΥΤΗΣ
Εκπαίδευση	Είναι σημαντικό ο προμηθευτής να παρέχει επαρκή και επίσημη κατάρτιση στον πελάτη για το σύστημα. Η εκπαίδευση θα πρέπει να είναι επίσημη και να καταγράφονται οι επιδόσεις των εκπαιδευομένων. Μετά το τέλος της εκπαίδευσης όλοι οι τελικοί χρήστες του συστήματος θα πρέπει να είναι σε θέση να λειτουργούν το σύστημα χωρίς τη βοήθεια του προμηθευτή.	ΠΡΟΜΗΘΕΥΤΗΣ
Πιστοποίηση απόδοσης-PQ	Κατά το στάδιο αυτό ο πελάτης διενεργεί την τελική δοκιμή απόδοσης του συστήματος και επαληθεύει τη λειτουργία του σε πραγματικές συνθήκες. Σε αυτό το στάδιο εντοπίζονται τυχόν τελικές ρυθμίσεις και εφαρμόζονται βάσει του συστήματος διαχείρισης αλλαγών. Επίσης βάσει της τελικής αυτής δοκιμής ενημερώνονται οι γενικές διαδικασίες της επιχείρησης σχετικά με τη διαχείριση ειδοποιήσεων για τις περιβαλλοντικές συνθήκες των χώρων παραγωγής.	ΠΕΛΑΤΗΣ

Πίνακας 5. Μοντέλο σχεδιασμού και εγκατάστασης συστήματος παρακολούθησης

περιβαλλοντικών συνθηκών Πηγή: Kelly (2017)

Κεφάλαιο 5

Μελέτη Περίπτωσης

5.1 Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο αυτό γίνεται μία προσπάθεια εφαρμογής των εργαλείων διαχείρισης κινδύνου σε ελληνική βιομηχανία παραγωγής φαρμάκων. Σημειώνεται ότι η επωνυμία καθώς και όλα τα στοιχεία και οι διαδικασίες της επιχείρησης παραμένουν ανώνυμα για λόγους εμπιστευτικότητας και εχεμύθειας. Τα στοιχεία που παρατίθενται στο παρόν κεφάλαιο θα χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά ως βάση για τους ερευνητικούς σκοπούς της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής.

5.2 Αντικείμενο της Μελέτης Περίπτωσης-Περιγραφή του προβλήματος

Αντικείμενο της μελέτης περίπτωσης είναι η εγκατάσταση νέου εξοπλισμού στους χώρους παραγωγής και συγκεκριμένα ενός νέου συστήματος παρακολούθησης των περιβαλλοντικών συνθηκών στους χώρους παραγωγής. Οι περιβαλλοντικές συνθήκες που παρακολουθούνται στους χώρους παραγωγής της συγκεκριμένης βιομηχανίας είναι η θερμοκρασία, η σχετική υγρασία, η διαφορική πίεση μεταξύ των χώρων παραγωγής και η συγκέντρωση αερομεταφερόμενων σωματιδίων στον αέρα. Το νέο σύστημα θα έχει τη δυνατότητα καταγραφής, αποθήκευσης και εξαγωγής των δεδομένων των περιβαλλοντικών συνθηκών ώστε το νέο σύστημα να συμμορφώνονται με τους κανόνες GMP και την σχετική νομοθεσία, όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 4 της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής. Για το σκοπό αυτό είναι απαραίτητη η διενέργεια μιας μελέτης διαχείρισης κινδύνου ποιότητας, ώστε να ανιχνευθούν οι πιθανές βλάβες και οι μηχανισμοί αστοχίας, να αξιολογηθούν και να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα για την μείωσή τους σε κάποιο αποδεκτό επίπεδο κατά την εγκατάσταση του εξοπλισμού.

Το σύστημα παρακολούθησης των περιβαλλοντικών συνθηκών αποτελείται από τα εξής βασικά μέρη:

- Αισθητήρες θερμοκρασίας, σχετικής υγρασίας, διαφορικής πίεσης μεταξύ των χώρων παραγωγής και καταμέτρησης αερομεταφερόμενων σωματιδίων.
- Σύστημα καταγραφής, αποθήκευσης και εξαγωγής δεδομένων. Τα δεδομένα των μετρήσεων από τους αισθητήρες, καταγράφονται σε συσκευές που επιτρέπουν την παρακολούθηση και την ανάλυσή τους. Κάθε συσκευή είναι συνδεδεμένη με συγκεκριμένους αισθητήρες μέτρησης των συνθηκών που αναφέρθηκαν παραπάνω. Το λογισμικό του συστήματος, επιτρέπει την αποθήκευση και αρχειοθέτηση των δεδομένων που έχουν ληφθεί και τη διερεύνηση πιθανών αποκλίσεων τιμών από τα προκαθορισμένα όρια.
- Λογισμικό οπτικοποίησης, εξαγωγής και εκτύπωσης δεδομένων. Το λογισμικό αυτό είναι εγκατεστημένο σε έναν κοινόχρηστο υπολογιστή στον οποίο έχουν πρόσβαση οι χρήστες που παρακολουθούν τις περιβαλλοντικές συνθήκες και επιτρέπει την ασφαλή εξαγωγή δεδομένων για τη δημιουργία καθημερινών αναφορών, την οπτικοποίηση δεδομένων, την ιστορική αναδρομή σε δεδομένα και την εκτύπωσή τους.

5.3 Εφαρμογή της μεθόδου FMEA για την διαχείριση του κινδύνου

5.3.1 Προσδιορισμός των κύριων λειτουργιών/πηγών αστοχίας του συστήματος

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 3 της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής, για την εφαρμογή της μεθόδου FMEA είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός των βασικών επιπέδων λειτουργίας ή αλλιώς των υποσυστημάτων του συγκεκριμένου εξοπλισμού. Οι λειτουργίες αυτές θα αποτελούν και τις κύριες πηγές αστοχίας, βοηθώντας έτσι στον προσδιορισμό των πιθανών μηχανισμών αστοχίας του συστήματος. Κατά τα στάδια αυτό θα πρέπει να αξιολογηθούν όλες οι πιθανές πηγές που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε κακή εγκατάσταση ή/και λειτουργία του νέου εξοπλισμού. Τα βασικά σημεία που θα εξετασθούν για την εγκατάσταση του συγκεκριμένου συστήματος είναι τα εξής:

- Σχετικά έγγραφα: Είναι πολύ σημαντικό για την επιτυχή εγκατάσταση του συστήματος να είναι διαθέσιμα τα απαραίτητα σχετικά έγγραφα. Τα έγγραφα αυτά αφορούν σε όλα τα υποσυστήματα του εξοπλισμού (αισθητήρες μέτρησης, σύστημα καταγραφής δεδομένων και λογισμικά) και θα πρέπει να περιλαμβάνουν

έγγραφα περιγραφής του συστήματος και των υποσυστημάτων του, οδηγίες εγκατάστασης και λειτουργίας, πιστοποιητικά (υλικών κατασκευής, διακρίβωσης, κλπ), σχέδια, διαγράμματα, οδηγίες συντήρησης, πρωτόκολλα IQ-OQ κ.λπ. Είναι επίσης σημαντικό να επαληθεύεται η εγκυρότητα των εγγράφων αυτών και να διασφαλίζεται ότι είναι επίκαιρα και σύμφωνα με τις προδιαγραφές λειτουργίας.

- Γενικές απαιτήσεις λειτουργίας του συστήματος: Για την επιτυχή εγκατάσταση του συστήματος στους χώρους παραγωγής θα πρέπει να πληρούνται οι απαραίτητες προδιαγραφές του περιβάλλοντος λειτουργίας του. Οι προδιαγραφές αυτές περιλαμβάνουν την διασφάλιση της απαραίτητης τάσης λειτουργίας, την ύπαρξη επαρκούς χώρου για μελλοντικές εργασίες συντήρησης, το επιτρεπόμενο ποσοστό δονήσεων του χώρου εγκατάστασης κ.λπ.
- Αισθητήρες μέτρησης περιβαλλοντικών συνθηκών: Οι αισθητήρες μέτρησης των περιβαλλοντικών συνθηκών θα πρέπει αφενός να λειτουργούν σωστά και να διασφαλίζεται η σωστή καταγραφή και απεικόνιση των τιμών μέτρησης και αφετέρου να επικοινωνούν σωστά με τη συσκευή καταγραφής και αποθήκευσης των δεδομένων. Παράλληλα, θα πρέπει να είναι κατασκευασμένοι από κατάλληλο υλικό ώστε να διασφαλίζεται η καταλληλότητα της χρήσης τους για τους χώρους παραγωγής.
- Σύστημα καταγραφής και αποθήκευσης δεδομένων: Η σωστή λειτουργία του συστήματος αυτού αφορά τόσο στη λειτουργία των συσκευών αλλά και στη σωστή λειτουργία των λογισμικών. Σχετικά με τη σωστή λειτουργία των συσκευών θα πρέπει να επαληθεύεται η επιτυχής εγκατάστασή τους (απόκριση οθονών για την παρακολούθηση των συνθηκών σε πραγματικό χρόνο και των πλήκτρων πλοήγησης στο σύστημα, λειτουργία αναλογικού σήματος κ.λπ.). Οι ρυθμίσεις αυτές θα πρέπει να διασφαλίζονται και από τη ύπαρξη ενός κατάλληλου αντίγραφου ασφαλείας. Επίσης θα πρέπει να υπάρχει η δυνατότητα προστατευόμενης πρόσβασης από τους χρήστες στο σύστημα ώστε να πληρούνται οι απαιτήσεις ακεραιότητας των δεδομένων. Για τον ίδιο λόγο είναι σημαντικό να διασφαλίζεται και η σωστή λειτουργία των διαδρομών ελέγχου του συστήματος και η δυνατότητα ανάκτησης δεδομένων και σωστής επαναλειτουργίας σε περίπτωση απρόσμενης διακοπής λειτουργίας του. Μία από τις πιο κρίσιμες λειτουργίες του συστήματος είναι η δυνατότητα δημιουργίας αντίγραφου ασφαλείας των δεδομένων που έχουν καταγραφεί ώστε να

αποφεύγονται περιπτώσεις απώλειας δεδομένων σε περίπτωση σφάλματος λειτουργίας του συστήματος. Το σύστημα θα πρέπει επίσης να έχει τη δυνατότητα ειδοποίησης των χρηστών σε περίπτωση καταγραφής τιμών εκτός των επιτρεπόμενων ορίων. Τέλος, καθώς το σύστημα παρακολούθησης των περιβαλλοντικών συνθηκών θα χρησιμοποιείται σε πραγματικό χρόνο και καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας, είναι σημαντικό να ελεγχθούν οι ρυθμίσεις ημερομηνίας και ώρας.

- Τα απαραίτητα λογισμικά για τη λειτουργία του συστήματος παρακολούθησης των περιβαλλοντικών συνθηκών είναι, όπως προαναφέρθηκε, το λογισμικό λειτουργίας του συστήματος καταγραφής δεδομένων, το λογισμικό καταγραφής και αποθήκευσης δεδομένων και το λογισμικό οπτικοποίησης και εξαγωγής δεδομένων. Για καθένα από αυτά θα πρέπει να διασφαλίζεται η σωστή λειτουργία τους και δημιουργία αντίγραφου ασφαλείας.

5.3.2 Προσδιορισμός των πιθανών μηχανισμών αστοχίας

Το επόμενο βήμα για την εφαρμογή της μεθόδου είναι ο προσδιορισμός των πιθανών μηχανισμών αστοχίας για καθεμία από τις βασικές λειτουργίες που ανιχνεύτηκαν. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι η απάντηση στο ερώτημα «τι μπορεί να πάει στραβά». Όπως διαπιστώθηκε κατά την εφαρμογή της μεθόδου, είναι σημαντικό κατά τον προσδιορισμό των πιθανών αστοχιών οι εμπλεκόμενοι να γνωρίζουν καλά τις λειτουργίες του συστήματος ώστε να μπορούν να προβλέπουν τα πιθανά προβλήματα. Επίσης, όσο λεπτομερέστερα και σαφέστερα έχουν καθοριστεί οι πηγές αστοχίας στο προηγούμενο βήμα, τόσο ευκολότερος είναι ο προσδιορισμός των αστοχιών.

5.3.3 Προσδιορισμός πιθανών αποτελεσμάτων των μηχανισμών που ανιχνεύτηκαν

Το επόμενο βήμα της διαδικασίας απαιτεί τον προσδιορισμό των πιθανών αποτελεσμάτων των μηχανισμών αστοχίας που ανιχνεύτηκαν παραπάνω. Στο στάδιο αυτό απαντάται ουσιαστικά το ερώτημα «ποιες θα είναι οι συνέπειες αν κάτι πάει στραβά;» όπως περιεγράφηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο.

5.3.4 Αναγνώριση των αιτίων αστοχίας

Στην περίπτωση εκδήλωσης μιας αστοχίας είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται τα δυνητικά αίτια από τα οποία μπορεί να προκληθεί ώστε να μπορέσουν να εφαρμοσθούν

τα κατάλληλα μέτρα αποφυγής ή περιορισμού των αποτελεσμάτων της. Επίσης είναι σημαντικό σε περίπτωση που εκδηλωθεί η αστοχία, να υπάρχει μία αρχική εκτίμηση των περιοχών επέμβασης ώστε να διορθωθεί η βλάβη.

5.3.5 Υπολογισμός της πιθανότητας εμφάνισης της αστοχίας (Occurrence-O)

Για τον υπολογισμό της πιθανότητας εμφάνισης της αστοχίας ακολουθείται ένα σύστημα κατάταξης σε 5 κατηγορίες, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Κριτήριο κατάταξης	Αξιολόγηση	Κατάταξη
Η αστοχία είναι απίθανο να εμφανιστεί	ΠΟΛΥ ΧΑΜΗΛΗ	1
Η εμφάνιση της αστοχίας μπορεί να αποκλειστεί ως ένα βαθμό, λόγω του ασφαλούς σχεδιασμού και της κατασκευής.	ΧΑΜΗΛΗ	2
Η συγκεκριμένη λειτουργία είναι εύκολα κατανοητή, υπάρχει γνώση γύρω από αυτήν και εξετάζεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα		
Η αστοχία εμφανίζεται μόνο υπό ελεγχόμενες συνθήκες και σε περιορισμένο βαθμό.	ΜΕΤΡΙΑ	3
Ο σχεδιασμός και ο τρόπος κατασκευής είναι σχεδόν άγνωστα. Υπάρχει περιορισμένη σχετική εμπειρία.	ΥΨΗΛΗ	4
Υπήρξαν αρνητικές επιπτώσεις κατά την προηγούμενη εμπειρία σχετικά με τον σχεδιασμό και τον τρόπο κατασκευής.		
Η αστοχία είναι αναπόφευκτη	ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΗ	5

Πίνακας 6. Κατάταξη της πιθανότητας εμφάνισης του κινδύνου (O)

5.3.6 Υπολογισμός της βαρύτητας της αστοχίας σε περίπτωση που εκδηλωθεί (Severity-S)

Για τον υπολογισμό της βαρύτητας της αστοχίας σε περίπτωση που συμβεί, ακολουθείται το παρακάτω σύστημα κατάταξης σε 5 κατηγορίες, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Κριτήριο κατάταξης	Αξιολόγηση	Κατάταξη
Ο δυνητικός κίνδυνος δεν έχει εμφανείς επιπτώσεις στην ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος	ΠΟΛΥ ΧΑΜΗΛΗ	1
Ο δυνητικός κίνδυνος έχει μειωμένες επιπτώσεις στην ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος	ΧΑΜΗΛΗ	2
Ο δυνητικός κίνδυνος έχει μέτριες επιπτώσεις στην ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος	ΜΕΤΡΙΑ	3
Ο δυνητικός κίνδυνος έχει υψηλές επιπτώσεις στην ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος	ΥΨΗΛΗ	4
Ο δυνητικός κίνδυνος έχει πού υψηλές επιπτώσεις στην ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος	ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΗ	5

Πίνακας 7. Κατάταξη της βαρύτητας του κινδύνου (S)

5.3.7 Υπολογισμός της πιθανότητας ανίχνευσης της αστοχίας (Detectability-D)

Για τον υπολογισμό της ανιχνευσιμότητας της αστοχίας σε περίπτωση που συμβεί, ακολουθείται το παρακάτω σύστημα κατάταξης σε 5 κατηγορίες, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Κριτήριο κατάταξης	Αξιολόγηση	Κατάταξη
Η αστοχία είναι σχεδόν σίγουρο ότι θα ανιχνευθεί	ΠΟΛΥ ΧΑΜΗΛΗ	1
Η πιθανή μη συμμόρφωση με κριτήρια ποιότητας είναι εύκολα ανιχνεύσιμη	ΧΑΜΗΛΗ	2
Η δυνητική αστοχία μπορεί να ανιχνευθεί την ίδια στιγμή εμφάνισής της ή μετά από πρόσθετη διερεύνηση των παραμέτρων ή / και κριτηρίων ποιότητας	ΜΕΤΡΙΑ	3
Είναι πολύ δύσκολη η ανίχνευση του δυνητικού κινδύνου	ΥΨΗΛΗ	4
Είναι σχεδόν απίθανη η ανίχνευση του δυνητικού κινδύνου	ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΗ	5

Πίνακας 8. Κατάταξη της πιθανότητας ανίχνευσης της αστοχίας (D)

5.3.8 Υπολογισμός του Αριθμού Προτεραιότητας Κινδύνου (Risk Priority Number-RPN)

Το αποτέλεσμα της διαδικασίας είναι ο υπολογισμός του RPN που αποτελεί ουσιαστικά ένα «σκορ» κατάταξης των πιθανών μηχανισμών αστοχίας. Όπως προαναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 3, ο υπολογισμός του γίνεται βάσει της παρακάτω σχέσης:

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

όπου:

S-Severity: η βαρύτητα του μηχανισμού αστοχίας

O-Occurrence: η πιθανότητα εμφάνισης του μηχανισμού αστοχίας

D-Detectability: η πιθανότητα ανίχνευσης της αστοχίας πριν αυτή εμφανιστεί στον τελικό χρήστη

Η κατάταξη των κινδύνων ανάλογα με τον RPN βασίζεται στην κλίμακα που δίνεται στον ακόλουθο πίνακα:

RPN	Κατηγορία Κινδύνου
28-125	ΥΨΗΛΟΣ
9-27	ΜΕΤΡΙΟΣ
<9	ΧΑΜΗΛΟΣ

Πίνακας 9. Κατάταξη των κινδύνων βάσει του RPN

Στους πίνακες που ακολουθούν δίνονται τα αποτελέσματα των επιμέρους βημάτων της διαδικασίας που αναφέρθηκε και σημειώνεται η κατηγορία του κινδύνου σύμφωνα με τον πίνακα 8, βάσει του RPN που υπολογίζεται για κάθε μηχανισμό αστοχίας.

Βασική Λειτουργία/Υποσύστημα	Κωδικός	Πηγή αστοχίας	Αστοχία	Αίτιο	Αποτέλεσμα	O	S	D	RPN
Σχετικά έγγραφα	1.1	Έγγραφα που αφορούν τους αισθητήρες μέτρησης συνθηκών, το σύστημα καταγραφής και αποθήκευσης δεδομένων και τα λογισμικά υποστήριξης του συστήματος	Ελλιπή έγγραφα	Μη πληρότητα εγγράφων ή/και έλλειψη κάποιων εγγράφων ή/και λανθασμένη (παλαιότερη) έκδοση εγγράφου	Κίνδυνος λανθασμένης εγκατάστασης, λειτουργίας και συντήρησης του εξοπλισμού, μη δυνατότητα προσκόμισης πιστοποιητικών σε ελεγκτικές αρχές	2	5	3	30

Πίνακας 10. Υπολογισμός του RPN για το υποσύστημα «Σχετικά έγγραφα»

Βασική Λειτουργία/ Υποσύστημα	Κωδικός	Πηγή αστοχίας	Αστοχία	Αίτιο	Αποτέλεσμα	O	S	D	RPN
Γενικές απαιτήσεις λειτουργίας του συστήματος	2.1	Περιβάλλον λειτουργίας του εξοπλισμού	Ακατάλληλο περιβάλλον για την εγκατάσταση και λειτουργία του συστήματος	Υπερβολικά φωτεινό ή σκοτεινό περιβάλλον εγκατάστασης, πολύ περιορισμένος χώρος εγκατάστασης, μεγάλο ποσοστό δονήσεων στην εγκατάσταση	Πρόβλημα ανάγνωσης ενδείξεων και χειρισμού του εξοπλισμού λόγω περιορισμένης όρασης, μη προσβάσιμος χώρος για τη λειτουργία και συντήρηση του συστήματος, μη αναγνώσιμες ενδείξεις και καταπόνηση εξοπλισμού λόγω δονήσεων	2	5	1	10
	2.2	Τάση λειτουργίας του εξοπλισμού	Μη διαθεσιμότητα της απαιτούμενης τάσης για τη λειτουργία του συστήματος	Λανθασμένη εκτίμηση απαιτήσεων του συστήματος ή προδιαγραφών της εγκατάστασης	Μη δυνατότητα εγκατάστασης του συστήματος	3	5	1	15
	2.3	Απαιτήσεις υλικού και λογισμικού λειτουργίας	Οι συσκευές δεν είναι κατάλληλες για τη λειτουργία των συγκεκριμένων εκδόσεων των λογισμικών του συστήματος	Λανθασμένη εκτίμηση απαιτήσεων του συστήματος ή προδιαγραφών της εγκατάστασης	Μη δυνατότητα εγκατάστασης του συστήματος	2	5	2	20

Πίνακας 11. Υπολογισμός του RPN για το υποσύστημα «Γενικές απαιτήσεις λειτουργίας του συστήματος»

Βασική Λειτουργία/ Υποσύστημα	Κωδικός	Πηγή αστοχίας	Αστοχία	Αίτιο	Αποτέλεσμα	O	S	D	RPN
Αισθητήρες μέτρησης περιβαλλοντικών συνθηκών	3.1	Εγκατάσταση των αισθητήρων μέτρησης	Εισαγωγή λανθασμένων παραμέτρων κατά την εγκατάσταση των αισθητήρων μέτρησης	Λανθασμένα στοιχεία εύρους λειτουργίας των αισθητήρων, μονάδων μέτρησης, χρόνου δειγματοληψίας	Λανθασμένες μετρήσεις των περιβαλλοντικών συνθηκών	3	5	3	45
	3.2	Τύπος και υλικά κατασκευής των αισθητήρων μέτρησης	Ακατάλληλο σχήμα ή/και διάταξη ή/και υλικό κατασκευής αισθητήρων	Λανθασμένη επιλογή τύπου αισθητήρα ή/και υλικού κατασκευής για τους χώρους παραγωγής	Δύσκολος ή/και αδύνατος καθαρισμός των αισθητήρων, υλικά κατασκευής που επηρεάζουν τις μετρούμενες τιμές	2	5	5	50
	3.3	Μετρούμενες τιμές περιβαλλοντικών συνθηκών	Λανθασμένη ή καθόλου μέτρηση τιμών των περιβαλλοντικών συνθηκών	Λανθασμένη εγκατάσταση αισθητήρων ή ελαττωματικοί αισθητήρες	Απώλεια δεδομένων ή συλλογή λανθασμένων δεδομένων	3	5	1	15
	3.4	Εμφανιζόμενες τιμές μέτρησης στην οθόνη των αισθητήρων	Λανθασμένη ή καθόλου ένδειξη μετρούμενων τιμών	Λανθασμένη συνδεσμολογία της οθόνης με τον αισθητήρα	Λανθασμένες ενδείξεις μετρήσεων δεδομένων	3	5	3	45
	3.5	Επικοινωνία των αισθητήρων με το σύστημα καταγραφής δεδομένων	Κακή ή καθόλου επικοινωνία των αισθητήρων με το σύστημα καταγραφής δεδομένων	Λανθασμένη συνδεσμολογία	Μη καταγραφή δεδομένων, μη παρακολούθηση των περιβαλλοντικών συνθηκών	3	5	3	45

Πίνακας 12. Υπολογισμός του RPN για το υποσύστημα «Αισθητήρες μέτρησης περιβαλλοντικών συνθηκών»

Βασική Λειτουργία/ Υποσύστημα	Κωδικός	Πηγή αστοχίας	Αστοχία	Αίτιο	Αποτέλεσμα	O	S	D	RPN
Σύστημα καταγραφής και εξαγωγής δεδομένων	4.1	Εγκατάσταση του συστήματος καταγραφής δεδομένων	Μη ένδειξη καταγραφής τιμών στο σύστημα	Λανθασμένη εγκατάσταση του συστήματος καταγραφής δεδομένων	Μη καταγραφή δεδομένων, μη παρακολούθηση των περιβαλλοντικών συνθηκών	3	5	3	45
	4.2	Λειτουργία οθόνης και φωτεινών ενδείξεων	Έλλειψη ενδείξεων στην οθόνη λειτουργίας του συστήματος, μη λειτουργία φωτεινών ενδείξεων	Έλλειψη τροφοδοσίας ρεύματος, λανθασμένη συνδεσμολογία	Αδυναμία ελέγχου του συστήματος καταγραφής δεδομένων σε πραγματικό χρόνο	3	5	2	30
	4.3	Λειτουργία πλήκτρων και πλοήγηση στο σύστημα	Κατά τη χρήση των πλήκτρων πλοήγησης το σύστημα δεν ανταποκρίνεται	Λανθασμένη παραμετροποίηση συστήματος ή/και συνδεσμολογία	Αδυναμία χρήσης πλήκτρων και πλοήγησης στο σύστημα για τον έλεγχο των καταγεγραμμένων τιμών σε πραγματικό χρόνο	2	5	3	30
	4.4	Λειτουργία του αναλογικού σήματος εισόδου στο σύστημα	Μη λειτουργία αναλογικού σήματος	Λανθασμένη συνδεσμολογία	Μη καταγραφή δεδομένων, μη παρακολούθηση των περιβαλλοντικών συνθηκών	2	5	5	50

Πίνακας 13-α. Υπολογισμός του RPN για το υποσύστημα «Σύστημα καταγραφής και εξαγωγής δεδομένων»

Βασική Λειτουργία/ Υποσύστημα	Κωδικός	Πηγή αστοχίας	Αστοχία	Αίτιο	Αποτέλεσμα	O	S	D	RPN
Σύστημα καταγραφής και εξαγωγής δεδομένων	4.5	Αντίγραφο ασφαλείας των ρυθμίσεων της συσκευής καταγραφής δεδομένων	Μη ύπαρξη επιλογής εκκίνησης του αντιγράφου ασφαλείας	Λανθασμένη παραμετροποίηση κατά την εγκατάσταση του συστήματος	Μη διαθέσιμο αντίγραφο ασφαλείας των ρυθμίσεων του συστήματος, κίνδυνος εισαγωγής λανθασμένων ρυθμίσεων στη συσκευή	3	5	2	30
	4.6	Προστασία πρόσβασης χρηστών κατά την είσοδο στο σύστημα	Είσοδος χρηστών στο σύστημα με λανθασμένα δικαιώματα χρήσης	Ανεπαρκής επαλήθευση στοιχείων εισόδου των χρηστών	Κίνδυνος ακεραιότητας δεδομένων λόγω χρήσης από μη εξουσιοδοτημένους χρήστες ή/και αδυναμία χρήσης του συστήματος λόγω εισαγωγής εξουσιοδοτημένων χρηστών στο σύστημα με περιορισμένα δικαιώματα	2	5	2	20
	4.7	Διαδρομές ελέγχου	Τα γεγονότα δεν αποθηκεύονται στις διαδρομές ελέγχου	Λανθασμένη παραμετροποίηση κατά την εγκατάσταση και μη επαλήθευση των διαδρομών ελέγχου	Αδυναμία ανίχνευσης κινήσεων χρηστών, κίνδυνος ακεραιότητας δεδομένων	2	5	2	20
	4.8	Ανάκτηση συστήματος	Μη δυνατότητα ανάκτησης δεδομένων του συστήματος μετά από ενδεχόμενη διακοπή ρεύματος	Λανθασμένη λειτουργία του συστήματος μετά την αποκατάσταση της διακοπής ρεύματος	Οι ρυθμίσεις και παράμετροι του συστήματος διαφέρουν μετά από μια ενδεχόμενη διακοπή ρεύματος, κίνδυνος μη πληρότητας δεδομένων	3	5	3	45

Πίνακας 13-β. Υπολογισμός του RPN για το υποσύστημα «Σύστημα καταγραφής και εξαγωγής δεδομένων»

Βασική Λειτουργία/ Υποσύστημα	Κωδικός	Πηγή αστοχίας	Αστοχία	Αίτιο	Αποτέλεσμα	O	S	D	RPN
Σύστημα καταγραφής και εξαγωγής δεδομένων	4.9	Αντίγραφο ασφαλείας των καταγεγραμμένων δεδομένων	Μη δημιουργία καθημερινού αντίγραφου ασφαλείας των δεδομένων που καταγράφονται	Λανθασμένη παραμετροποίηση του συστήματος	Απώλεια δεδομένων	3	5	2	30
	4.10	Μηνύματα ειδοποίησης	Μη ειδοποίηση σε περίπτωση εμφάνισης τιμών περιβαλλοντικών συνθηκών εκτός ορίων	Μη σωστή παραμετροποίηση του συστήματος για την εμφάνιση ειδοποιήσεων ή/και μη επαλήθευση της εμφάνισης ειδοποιήσεων κατά την εγκατάσταση	Κίνδυνος ακατάλληλων περιβαλλοντικών συνθηκών στους χώρους παραγωγής	3	4	3	36
	4.11	Ρυθμίσεις ημερομηνίας και ώρας	Λανθασμένη ημερομηνία και ώρα	Μη σωστή παραμετροποίηση του συστήματος	Καταγραφή δεδομένων σε λάθος χρόνο, κίνδυνος μη πληρότητας δεδομένων	2	5	4	40

Πίνακας 13-γ. Υπολογισμός του RPN για το υποσύστημα «Σύστημα καταγραφής και εξαγωγής δεδομένων»

Βασική Λειτουργία/Υποσύστημα	Κωδικός	Πηγή αστοχίας	Αστοχία	Αίτιο	Αποτέλεσμα	O	S	D	RPN
Λογισμικά του συστήματος	5.1	Ικανότητα καταγραφής και αποθήκευσης δεδομένων	Τα δεδομένα δεν μεταφέρονται επιτυχώς στο λογισμικό καταγραφής και αποθήκευσης δεδομένων	Μη επαλήθευση της συνδεσμολογίας ή/και της παραμετροποίησης του λογισμικού	Απώλεια δεδομένων	3	5	2	30
	5.2	Ικανότητα οπτικοποίησης, εξαγωγής και εκτύπωσης δεδομένων	Τα δεδομένα δεν μεταφέρονται επιτυχώς στο λογισμικό οπτικοποίησης, εξαγωγής και εκτύπωσης δεδομένων	Μη επαλήθευση της συνδεσμολογίας ή/και της παραμετροποίησης του λογισμικού	Μη δυνατότητα εξαγωγής και ανάλυσης δεδομένων, δημιουργίας αναφορών εντοπισμού ενδεχόμενων προβλημάτων στις περιβαλλοντικές συνθήκες των χώρων παραγωγής	2	5	2	20
	5.3	Αντίγραφο ασφαλείας λογισμικού καταγραφής και αποθήκευσης δεδομένων	Μη δημιουργία αντίγραφου ασφαλείας του λογισμικού	Λανθασμένη παραμετροποίηση	Κίνδυνος απώλειας δεδομένων του λογισμικού	2	5	1	10
	5.4	Αντίγραφο ασφαλείας λογισμικού οπτικοποίησης, εξαγωγής και εκτύπωσης δεδομένων	Μη δημιουργία αντίγραφου ασφαλείας του λογισμικού	Λανθασμένη παραμετροποίηση	Κίνδυνος απώλειας δεδομένων του λογισμικού	2	5	1	10

Πίνακας 14. Υπολογισμός του RPN για το υποσύστημα «Λογισμικά του συστήματος»

5.3.9 Προσδιορισμός προληπτικών δράσεων ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος και επανυπολογισμός του RPN

Μέσω της διαδικασίας εφαρμογής της μεθόδου FMEA που προηγήθηκε, διευκολύνεται ο προσδιορισμός των κατάλληλων προληπτικών δράσεων για την κατά το δυνατόν επιτυχή εγκατάσταση του νέου εξοπλισμού και την αποφυγή αστοχιών στο μέλλον, καθώς έχουν ανιχνευθεί τόσο οι πηγές αστοχίας όσο και τα αίτια από τα οποία μπορούν να προκληθούν. Στόχος των προληπτικών δράσεων είναι ουσιαστικά η μείωση του RPN, είτε μειώνοντας την πιθανότητα εμφάνισης του μηχανισμού αστοχίας (O), είτε μειώνοντας τη βαρύτητα του κινδύνου σε περίπτωση που εκδηλωθεί ο μηχανισμός αστοχίας (S), είτε αυξάνοντας την ανιχνευσιμότητα (D) της εκδήλωσης του κινδύνου.

Στη συγκεκριμένη μελέτη περίπτωσης ο στόχος των προστατευτικών δράσεων που θα εφαρμοσθούν είναι η μείωση της πιθανότητας εμφάνισης του κινδύνου (O) μέσω της εκτέλεσης επιπλέον ελέγχων κατά την εγκατάσταση του συστήματος. Ουσιαστικά πρόκειται για μια μία σειρά προτεινόμενων επαληθεύσεων και ελέγχων πριν από την εγκατάσταση του συστήματος. Οι επιπλέον αυτοί έλεγχοι μπορούν δυνητικά να αποτελέσουν βάση για τη δημιουργία ενός κατάλληλου πρωτόκολλου IQ ή/και OQ για την επιτυχή εγκατάσταση του εξοπλισμού, όπως περιγράφηκε και στο κεφάλαιο 4 της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής.

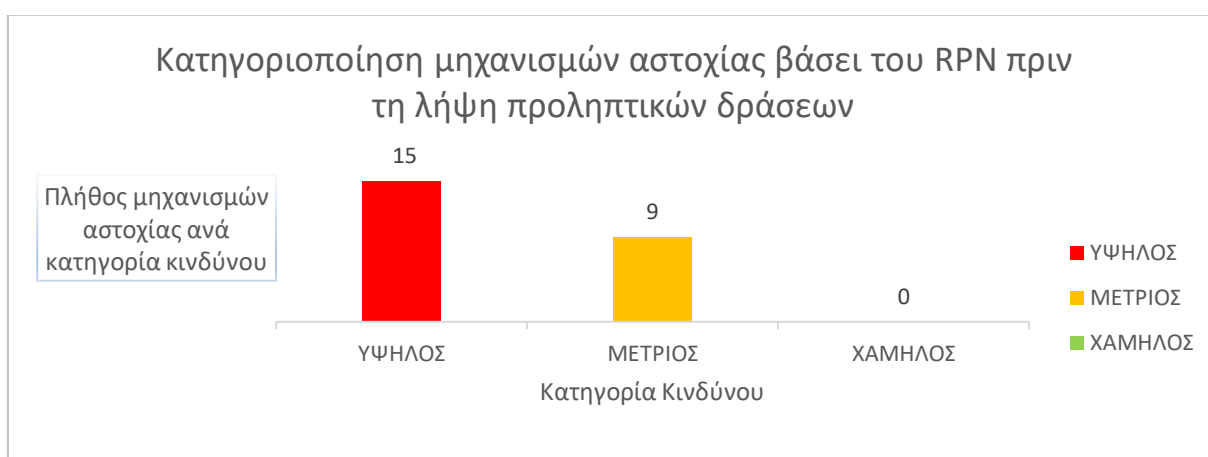
Επίσης πραγματοποιείται ο επανυπολογισμός του RPN καθώς με τη διενέργεια των ελέγχων που προτείνονται, αναμένεται να μειωθεί στο ελάχιστο η πιθανότητα εμφάνισης του κάθε μηχανισμού αστοχίας. Συγκεκριμένα, όπως παρατηρήθηκε από τον αρχικό υπολογισμό του RPN για κάθε μηχανισμό αστοχίας, η πιθανότητα εμφάνισης των κινδύνων εκτιμήθηκε από «ΧΑΜΗΛΗ» έως «ΜΕΤΡΙΑ» (βαθμολογία 2 έως 3). Με τη λήψη των προληπτικών δράσεων η πιθανότητα εμφάνισης αναμένεται να μειωθεί σε «ΠΟΛΥ ΧΑΜΗΛΗ» (βαθμολογία ίση με 1). Αυτό οδηγεί αντίστοιχα σε μείωση του RPN από «ΥΨΗΛΟ» και «ΜΕΤΡΙΟ» σε «ΜΕΤΡΙΟ» και «ΧΑΜΗΛΟ» αντίστοιχα. Στον παρακάτω πίνακα περιγράφονται αναλυτικά οι επιπλέον έλεγχοι που απαιτούνται για τη μείωση του κινδύνου και γίνεται ο επανυπολογισμός του RPN για κάθε μηχανισμό αστοχίας.

Κωδικός	Προληπτική Δράση	O	S	D	RPN
1.1	Έλεγχος Εγγράφων: 1. Έλεγχος διαθεσιμότητας όλων των απαραίτητων εγγράφων βάσει κάποιας λίστας εγγράφων 2. Έλεγχος ακρίβειας και ορθότητας όλων των εγγράφων	1	5	3	15
2.1	Έλεγχος περιβάλλοντος εγκατάστασης του εξοπλισμού: 1. Έλεγχος συνθηκών φωτισμού 2. Έλεγχος του μεγέθους και της διάταξης του χώρου 3. Έλεγχος του ποσοστού δονήσεων	1	5	1	5
2.2	Έλεγχος απαιτήσεων τάσης λειτουργίας του συστήματος και έλεγχος διαθεσιμότητας τάσης λειτουργίας της εγκατάστασης	1	5	1	5
2.3	Επαλήθευση απαιτήσεων συστήματος και έλεγχος υλικού και λογισμικού λειτουργίας	1	5	2	10
3.1	Επαλήθευση όλων των εισαγόμενων παραμέτρων λειτουργίας κατά την εγκατάσταση των αισθητήρων μέτρησης	1	5	3	15
3.2	Επαλήθευση του τύπου και των υλικών κατασκευής των αισθητήρων	1	5	5	25
3.3	Επαλήθευση των μετρούμενων τιμών από κάθε αισθητήρα	1	5	1	5
3.4	Έλεγχος όλων των ενδείξεων στις οθόνες με τις μετρούμενες τιμές για επαλήθευση	1	5	3	15
3.5	Έλεγχος της συνδεσμολογίας των αισθητήρων με το σύστημα καταγραφής δεδομένων βάσει των αντίστοιχων διαγραμμάτων και οδηγιών εγκατάστασης	1	5	5	25
4.1	Επαλήθευση της εγκατάστασης του συστήματος καταγραφής δεδομένων βάσει των οδηγιών εγκατάστασης	1	5	3	15
4.2	Επαλήθευση της σωστής συνδεσμολογίας του συστήματος καταγραφής δεδομένων με το ρεύμα και επαλήθευση όλων των φωτεινών ενδείξεων βάσει του οδηγού εγκατάστασης	1	5	2	10
4.3	Επαλήθευση της σωστής λειτουργίας των πλήκτρων πλοήγησης στο σύστημα καταγραφής δεδομένων	1	5	3	15
4.4	Επαλήθευση της συνδεσμολογίας για το αναλογικό σήμα εισόδου στο σύστημα	1	5	5	25
4.5	Επαλήθευση της παραμετροποίησης για τη δημιουργία αντιγράφου ασφαλείας των ρυθμίσεων της συσκευής	1	5	2	10
4.6	Επαλήθευση κωδικών και δικαιωμάτων πρόσβασης χρηστών	1	5	2	10
4.7	Επαλήθευση εμφάνισης όλων των γεγονότων στις διαδρομές ελέγχου του συστήματος	1	5	2	10
4.8	Έλεγχος ανάκτησης συστήματος: Επαλήθευση παραμέτρων συστήματος πριν και μετά από ενδεχόμενη διακοπή ρεύματος	1	5	3	15
4.9	Επαλήθευση δημιουργίας αντίγραφου ασφαλείας των δεδομένων	1	5	2	10

4.10	Επαλήθευση ειδοποιήσεων του συστήματος για όλα τα γεγονότα εμφάνισης τιμών περιβαλλοντικών συνθηκών εκτός ορίων	1	4	3	12
4.11	Επαλήθευση των ρυθμίσεων ημερομηνίας και ώρας του συστήματος	1	5	4	20
5.1	Επαλήθευση λειτουργίας του λογισμικού καταγραφής και αποθήκευσης δεδομένων	1	5	2	10
5.2	Επαλήθευση λειτουργίας του λογισμικού εξαγωγής δεδομένων	1	5	2	10
5.3	Επαλήθευση δημιουργίας αντιγράφου ασφαλείας του λογισμικού καταγραφής και αποθήκευσης δεδομένων	1	5	1	5
5.4	Επαλήθευση δημιουργίας αντιγράφου ασφαλείας του λογισμικού οπτικοποίησης, εξαγωγής και εκτύπωσης δεδομένων	1	5	1	5

Πίνακας 15. Προτεινόμενες προληπτικές δράσεις για τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης του κινδύνου (Ο) και επανυπολογισμός του νέου RPN

Όπως διαπιστώνεται από τον επανυπολογισμό του RPN, μέσω της λήψης προληπτικών δράσεων οι οποίες εστιάζουν στην επαλήθευση και στον επανέλεγχο των διαφόρων υποσυστημάτων κατά την εγκατάσταση του εξοπλισμού, επιτυγχάνεται σαφής μείωση του κινδύνου. Συγκεκριμένα, το πλήθος των μηχανισμών αστοχίας που είχαν κατηγοριοποιηθεί ως «ΥΨΗΛΟΙ» μειώθηκαν από 15 σε 0. Επίσης 5 από τους μηχανισμούς αστοχίας που είχαν κατηγοριοποιηθεί ως «ΜΕΤΡΙΟΙ» επαναπροσδιορίστηκαν ως «ΧΑΜΗΛΟΙ». Τα αποτελέσματα αυτά απεικονίζονται στα διαγράμματα που ακολουθούν όπου δίνεται το πλήθος των μηχανισμών αστοχίας ανά κατηγορία κινδύνου βάσει του RPN πριν και μετά τη λήψη των προληπτικών δράσεων.



Διάγραμμα 4. Κατηγοριοποίηση μηχανισμών αστοχίας βάσει του RPN πριν τη λήψη προληπτικών δράσεων



Διάγραμμα 5. Κατηγοριοποίηση μηχανισμών αστοχίας βάσει του RPN μετά τη λήψη προληπτικών δράσεων

Κεφάλαιο 6

Επίλογος

6.1 Σύνοψη

Κατά την εκπόνηση της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής έγινε μία προσέγγιση της ισχύουσας νομοθεσίας που διέπει τον κλάδο της φαρμακοβιομηχανίας με έμφαση στην διαχείριση του κινδύνου ποιότητας. Συγκεκριμένα, μετά από μία σύντομη ανασκόπηση στις βασικές νομοθεσίες που διέπουν τον κλάδο της φαρμακοβιομηχανίας, έγινε μια εκτενής παρουσίαση του ICH Q9 που εφαρμόζεται σήμερα για τη διαχείριση του κινδύνου ποιότητας στον κλάδο. Παράλληλα, δόθηκε έμφαση στο εργαλείο FMEA που προτείνεται από τις διατάξεις του ICH Q9 και εντοπίστηκαν κάποιες περιπτώσεις εφαρμογής του εργαλείου στην επίλυση προβλημάτων κατά την παραγωγή φαρμάκων, μέσω μιας σύντομης ανασκόπησης της βιβλιογραφίας. Στη συνέχεια έγινε μια ανάλυση των βασικών παραμέτρων που καθορίζουν τις περιβαλλοντικές συνθήκες στους χώρους παραγωγής φαρμάκων καθώς και των διαδικασιών που ακολουθούνται για την εγκατάσταση συστημάτων παρακολούθησης των συνθηκών αυτών.

Τέλος, έγινε μία προσπάθεια εφαρμογής του παραπάνω θεωρητικού μέρους σε μία μελέτη περίπτωσης κατά την οποία εφαρμόζεται η μέθοδος FMEA για την εγκατάσταση ενός συστήματος παρακολούθησης περιβαλλοντικών συνθηκών σε ελληνική βιομηχανία παραγωγής φαρμάκων.

6.2 Συμπεράσματα

Τα βασικά συμπεράσματα από την εκπόνηση της μεταπτυχιακής διατριβής συνοψίζονται ως εξής:

- Το ICH Q9 αποτελεί την κύρια κατευθυντήρια γραμμή για τη διαχείριση του κινδύνου ποιότητας στη φαρμακοβιομηχανία και τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει πολλές προσπάθειες ενσωμάτωσης των διαδικασιών που περιγράφονται στο πρότυπο σε όλους τους τομείς του κλάδου.

- Η μέθοδος FMEA αποτελεί το πιο διαδεδομένο εργαλείο διαχείρισης κινδύνου ποιότητας στον κλάδο και έχει εφαρμοστεί με επιτυχία κατά την επίλυση πολυάριθμων προβλημάτων, από την έρευνα και ανάπτυξη μέχρι και την διανομή του προϊόντος.
- Για την επιτυχή εγκατάσταση ενός συστήματος παρακολούθησης περιβαλλοντικών συνθηκών στους χώρους παραγωγής θα πρέπει να προηγείται μία διαδικασία διαχείρισης κινδύνου ποιότητας ώστε να ανιχνεύονται εγκαίρως οι δυνητικοί κίνδυνοι.
- Η FMEA είναι μία αποτελεσματική μέθοδος για την ανάλυση πολύπλοκων συστημάτων, όπως ο εξοπλισμός παρακολούθησης των περιβαλλοντικών συνθηκών, στα επιμέρους υποσυστήματα. Με την εφαρμογή του εργαλείου ήταν εύκολος ο εντοπισμός των πιθανών μηχανισμών αστοχίας, καθώς και των αιτίων και αποτελεσμάτων των μηχανισμών που εντοπίστηκαν.
- Η εφαρμογή της FMEA κατά το στάδιο της εγκατάστασης του εξοπλισμού βοηθά στην αποτελεσματικότερη διενέργεια ελέγχων επαλήθευσης όλων των τμημάτων του συστήματος και μειώνει σημαντικά τους δυνητικούς κινδύνους, πριν ο νέος εξοπλισμός τεθεί σε λειτουργία.

Μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να αποτελέσει η εφαρμογή και των υπόλοιπων εργαλείων ποιότητας που αναφέρονται στο θεωρητικό κομμάτι για την ανάλυση παρόμοιων συστημάτων σε εγκαταστάσεις παραγωγής φαρμάκων.

Βιβλιογραφία

1. Attaianese, E. & Duca, G. (2012) The Integrated Assessment of Occupational Risks in a Pharmaceutical Manufacturing Plant. IOS Press, pp. 1733-1738.
2. Balmos, M. & Lazar, M. I. (2013) Quality Risk Management in the Pharmaceutical Industry. Quality access to success, pp. 73-75.
3. Boltic, Z., Jovanovic, M., Petrovic, S., Bozanic, V. & Mihajlovic, M. (2015) Continuous Improvement Concept as a Link Between Quality Assurance and Implementation of Cleaner Production-Case Study in the Generic Pharmaceutical Industry. Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly, pp. 55-65.
4. Bracken, E. (1997) Combating Humidity - The Hidden Enemy in Manufacturing. Sensor Review, pp. 291-298.
5. Cáceres, L. M., Valdés, R., Garcia, C., Tamayo, A., Padilla, S. & Ortega, M. (2010) Quality Risk Management Application Review in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Industries. BioProcessing Journal, pp. 26-39.
6. Omar, C. S., Dhenge, R.M., Palzer, S., Hounslow, M. J. & Salman, A. D. (2016) Roller compaction: Effect of Relative Humidity of Lactose Powder. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, pp. 26-37.
7. Drinkwater, J. L. & Van Laere, M. (2015) Risk-based Environmental Control and Process Monitoring in Aseptic Processing. European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences, pp. 133-142.
8. Gervais, B. & D'Arcy, D. M. (2014) Quality risk analysis in a cGMP Environment: Multiple Models for Comprehensive Failure Mode Identification during the Computer System Lifecycle. Drug Development and Industrial Pharmacy, pp. 46-60.
9. Haleem, R. M., Salem, M. Y., Fatahalla, F. A. & Abdelfattah, L. E. (2013) Quality in the Pharmaceutical Industry – A Literature Review. Saudi Pharmaceutical Journal, pp. 463-469.
10. ICH (2005) QUALITY RISK MANAGEMENT Q9.
11. IEC (2006) Analysis Techniques for System Reliability – Procedure for Failure Mode and Effects Analysis (FMEA).
12. Johnson, D. H., Bidez, M. W. & DeLucas, L. J. (2012) Hazard Analysis and Risk Assessment in the Development of Biomedical Drug Formulation Equipment. Annals of Biomedical Engineering, Απρίλιος, pp. 898-906.
13. Kelly, J. (2017) Cleanroom Environmental Monitoring Systems, Regulatory Compliance and Risk Mitigation. Regulatory reflections, 30 April, pp. 12-16.
14. Kumar, N. & Jha, A. (2016) Temperature Excursion Management: A Novel Approach of Quality System in Pharmaceutical Industry. Saudi Pharmaceutical Journal, pp. 176-183.
15. Kumar, N. & Jha, A. (2017) Quality Risk Management during Pharmaceutical 'Good Distribution Practices' – A Plausible Solution. Bulletin of Faculty of Pharmacy, pp. 1-8.

16. O'Donnell, K., 2015. QRM in the GMP Environment: Ten Years On—Are Medicines Any Safer Now? A Regulators Perspective. <http://www.ivtnetwork.com/article/qrm-gmp-environment-ten-years-on%E2%80%94aremedicines-any-safer-now-regulators-perspective> [Πρόσβαση: 27.04.2018]
17. OpenAIS (2015) FMEA and Hazard Analysis Report.
18. Paciarotti, C., Mazzuto, G. & D'Ettoire, D. (2014) A revised FMEA Application to the Quality Control Management. *International Journal of Quality & Reliability Management*, pp. 788-810.
19. Savin, P. (2017) Quality Risk Management-Back to Basics. *GMP Review*, pp. 4-8.
20. Segawa, A., Yoshikawa, S., Toyama, T., Nakanishi, H., Kikuchi-Uehara, E., Hirao, M. & Sugiyama, H. (2016) Method for Reducing Environmental, Health, and Safety Risks in Active Pharmaceutical Ingredient Manufacturing Based on Multiobjective Evaluation. *Process Safety and Environmental Protection*, pp. 304-313.
21. Stocker, E., Becker, K., Hate, S., Hohl, R., Schiemenz, W., Sacher, S., Zimmer, A. & Salar-Behzadi, S. (2016) Application of ICH Q9 Quality Risk Management Tools for Advanced Development of Hot Melt Coated Multiparticulate Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, pp. 1-13.
22. Sun, W., Flyzik, K. & Mitchell, J. (2013) Cleanroom Pressurization Strategy Update—Quantification and Validation of Minimum Pressure Differentials for Basic Configurations and Applications. ASHRAE Research Project RP-1344.
23. Vasconcelos dos Santos, E., Liane de Oliveira, M. & Eudes do Nascimento, J. (2015) Influence of Humidity on Radiochemical Purity of ^{99m}Tc-ECD. *J Radioanal Nucl Chem*, pp. 751-755.
24. Ziegler, I., Borbély-Jakab, J., Sugó, L. & Kovacs, R. J. (2017) Revision of Viable Environmental Monitoring in a Development Pilot Plant Based on Quality Risk Assessment: A Case Study. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, pp. 234-244.
25. ΕΟΦ, 2009. ΦΕΚ 135B/24-1-2009. 1η επιμ. Αθήνα: Εθνικό Τυπογραφείο.
26. Μαυρίδου, Α. και συν., 2015. Ποιοτική Εκτίμηση της Επικινδυνότητας (risk assessment) σε επεξεργασμένα λύματα που προορίζονται για άρδευση στην Ελλάδα. *e-Journal of Science & Technology (e-JST)*, pp. 39-47.

Γλωσσάριο

Ελληνικές συντομογραφίες

ΕΕ	Ευρωπαϊκή Ένωση
ΕΟΦ	Ελληνικός Οργανισμός Φαρμάκων
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
ΦΕΚ	Φύλλο Εφημερίδας της Κυβερνήσεως

Ξένες συντομογραφίες

APIs	Active Pharmaceutical Ingredients
CFR	Codes of Federal Regulations
DOE	Design of Experiments
EMS	Environmental Monitoring System
EU	European Union
EudraLex	European drug regulation lexicon
FAT	Factory Acceptance Test
FDA	Food & Drug Administration
FDS	Functional Design Specifications
FMEA	Failure Mode Effects Analysis
FMECA	Failure Mode Effects and Criticality Analysis
FTA	Fault Tree Analysis
GAMP	Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacturing
GMP	Good Manufacturing Practice
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Points
HAZOP	Hazard Operability Analysis
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IEC	International Electrotechnical Commission
IQ	Installation Qualification
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering
OQ	Operational Qualification
PHA	Preliminary Hazard Analysis
PQ	Performance Qualification
RPN	Risk Priority Number
SAT	Site Acceptance Test
URS	User Requirements Specification
USP	United States Pharmacopeia
WHO	World Health Organization

Α.2 Συγκεντρωτικό υπολογιστικό φύλλο με τα αποτελέσματα κατά την εφαρμογή της μεθόδου FMEA

Βασική Λειτουργία/Υποσύστημα	Κωδικό	Πηγή αστοχίας	Αστοχία	Αίτιο	Αποτέλεσμα	O	S	DRPN
Σχετικά έγγραφα	1.1	Έγγραφα που αφορούν τους αισθητήρες μέτρησης συνθηκών, το σύστημα καταγραφής και αποθήκευσης δεδομένων και τα λογισμικά υποστήριξης του συστήματος	Ελλιπή έγγραφα	Μη πληρότητα εγγράφων ή/και έλλειψη κάποιων εγγράφων ή/και λανθασμένη (παλαιότερη) έκδοση εγγράφου	Κίνδυνος λανθασμένης εγκατάστασης, λειτουργίας και συντήρησης του εξοπλισμού, μη δυνατότητα προσκόμισης πιστοποιητικών σε ελεγκτικές αρχές	2	5	30
	2.1	Περιβάλλον λειτουργίας του εξοπλισμού	Ακατάλληλο περιβάλλον για την εγκατάσταση και λειτουργία του συστήματος	Υπερβολικά φωτεινό ή σκοτεινό περιβάλλον εγκατάστασης, πολύ περιορισμένος χώρος εγκατάστασης, μεγάλο ποσοστό δονήσεων στην εγκατάσταση	Πρόβλημα ανάγνωσης ενδείξεων και χειρισμού του εξοπλισμού λόγω περιορισμένης όρασης, μη προσβάσιμος χώρος για τη λειτουργία και συντήρηση του συστήματος, μη αναγνώσιμες ενδείξεις και καταπόνηση εξοπλισμού λόγω δονήσεων	2	5	10
Γενικές απαιτήσεις λειτουργίας του συστήματος	2.2	Τάση λειτουργίας του εξοπλισμού	Μη διαθεσιμότητα της απαιτούμενης τάσης για τη λειτουργία του συστήματος	Λανθασμένη εκτίμηση απαιτήσεων του συστήματος ή προδιαγραφών της εγκατάστασης	Μη δυνατότητα εγκατάστασης του συστήματος	3	5	15
	2.3	Απαιτήσεις υλικού και λογισμικού λειτουργίας	Οι συσκευές δεν είναι κατάλληλες για τη λειτουργία των συγκεκριμένων εκδόσεων των λογισμικών του συστήματος	Λανθασμένη εκτίμηση απαιτήσεων του συστήματος ή προδιαγραφών της εγκατάστασης	Μη δυνατότητα εγκατάστασης του συστήματος	2	5	20
	3.1	Εγκατάσταση των αισθητήρων μέτρησης	Εισαγωγή λανθασμένων παραμέτρων κατά την εγκατάσταση των αισθητήρων μέτρησης	Λανθασμένα στοιχεία εύρους λειτουργίας των αισθητήρων, μονάδων μέτρησης, χρόνου δειγματοληψίας	Λανθασμένες μετρήσεις των περιβαλλοντικών συνθηκών	3	5	45
Αισθητήρες μέτρησης περιβαλλοντικών συνθηκών	3.2	Τύπος και υλικά κατασκευής των αισθητήρων μέτρησης	Ακατάλληλο σχήμα ή/και διάταξη ή/και υλικό κατασκευής αισθητήρων	Λανθασμένη επιλογή τύπου αισθητήρα ή/και υλικού κατασκευής για τους χώρους παραγωγής	Δύσκολος ή/και αδύνατος καθαρισμός των αισθητήρων, υλικά κατασκευής που επηρεάζουν τις μετρούμενες τιμές	2	5	50
	3.3	Μετρούμενες τιμές περιβαλλοντικών συνθηκών	Λανθασμένη ή καθόλου μέτρηση τιμών των περιβαλλοντικών συνθηκών	Λανθασμένη εγκατάσταση αισθητήρων ή ελαττωματικοί αισθητήρες	Απώλεια δεδομένων ή συλλογή λανθασμένων δεδομένων	3	5	15
	3.4	Εμφανιζόμενες τιμές μέτρησης στην οθόνη των αισθητήρων	Λανθασμένη ή καθόλου ένδειξη μετρούμενων τιμών	Λανθασμένη συνδεσμολογία της οθόνης με τον αισθητήρα	Λανθασμένες ενδείξεις μετρήσεων δεδομένων	3	5	45
	3.5	Επικοινωνία των αισθητήρων με το σύστημα καταγραφής δεδομένων	Κακή ή καθόλου επικοινωνία των αισθητήρων με το σύστημα καταγραφής δεδομένων	Λανθασμένη συνδεσμολογία	Μη καταγραφή δεδομένων, μη παρακολούθηση των περιβαλλοντικών συνθηκών	3	5	45
	4.1	Εγκατάσταση του συστήματος καταγραφής δεδομένων	Μη ένδειξη καταγραφής τιμών στο σύστημα	Λανθασμένη εγκατάσταση του συστήματος καταγραφής δεδομένων	Μη καταγραφή δεδομένων, μη παρακολούθηση των περιβαλλοντικών συνθηκών	3	5	45
Σύστημα καταγραφής και εξαγωγής δεδομένων	4.2	Λειτουργία οθόνης και φωτεινών ενδείξεων	Έλλειψη ενδείξεων στην οθόνη λειτουργίας του συστήματος, μη λειτουργία φωτεινών ενδείξεων	Έλλειψη τροφοδοσίας ρεύματος, λανθασμένη συνδεσμολογία	Αδυναμία ελέγχου του συστήματος καταγραφής δεδομένων σε πραγματικό χρόνο	3	5	30
	4.3	Λειτουργία πλήκτρων και πλοήγηση στο σύστημα	Κατά τη χρήση των πλήκτρων πλοήγησης το σύστημα δεν ανταποκρίνεται	Λανθασμένη παραμετροποίηση συστήματος ή/και συνδεσμολογία	Αδυναμία χρήσης πλήκτρων και πλοήγησης στο σύστημα για τον έλεγχο των καταγεγραμμένων τιμών σε πραγματικό χρόνο	2	5	30
	4.4	Λειτουργία του αναλογικού σήματος εισόδου στο σύστημα	Μη λειτουργία αναλογικού σήματος	Λανθασμένη συνδεσμολογία	Μη καταγραφή δεδομένων, μη παρακολούθηση των περιβαλλοντικών συνθηκών	2	5	50
	4.5	Αντίγραφο ασφαλείας των ρυθμίσεων της συσκευής καταγραφής δεδομένων	Μη ύπαρξη επιλογής εκκίνησης του αντιγράφου ασφαλείας	Λανθασμένη παραμετροποίηση κατά την εγκατάσταση του συστήματος	Μη διαθέσιμο αντίγραφο ασφαλείας των ρυθμίσεων του συστήματος, κίνδυνος εισαγωγής λανθασμένων ρυθμίσεων στη συσκευή	3	5	30
	4.6	Προστασία πρόσβασης χρηστών κατά την είσοδο στο σύστημα	Είσοδος χρηστών στο σύστημα με λανθασμένα δικαιώματα χρήσης	Ανεπαρκής επαλήθευση στοιχείων εισόδου των χρηστών	Κίνδυνος ακεραιότητας δεδομένων λόγω χρήσης από μη εξουσιοδοτημένους χρήστες ή/και αδυναμία χρήσης του συστήματος λόγω εισαγωγής εξουσιοδοτημένων χρηστών στο σύστημα με περιορισμένα δικαιώματα	2	5	20
	4.7	Διαδρομές ελέγχου	Τα γεγονότα δεν αποθηκεύονται στις διαδρομές ελέγχου	Λανθασμένη παραμετροποίηση κατά την εγκατάσταση και μη επαλήθευση των διαδρομών ελέγχου	Αδυναμία ανίχνευσης κινήσεων χρηστών, κίνδυνος ακεραιότητας δεδομένων	2	5	20
	4.8	Ανάκτηση συστήματος	Μη δυνατότητα ανάκτησης δεδομένων του συστήματος μετά από ενδεχόμενη διακοπή ρεύματος	Λανθασμένη λειτουργία του συστήματος μετά την αποκατάσταση της διακοπής ρεύματος	Οι ρυθμίσεις και παράμετροι του συστήματος διαφέρουν μετά από μια ενδεχόμενη διακοπή ρεύματος, κίνδυνος μη πληρότητας δεδομένων	3	5	45
	4.9	Αντίγραφο ασφαλείας των καταγεγραμμένων δεδομένων	Μη δημιουργία καθημερινού αντιγράφου ασφαλείας των δεδομένων που καταγράφονται	Λανθασμένη παραμετροποίηση του συστήματος	Απώλεια δεδομένων	3	5	30
	4.10	Μηνύματα ειδοποίησης	Μη ειδοποίηση σε περίπτωση εμφάνισης τιμών των περιβαλλοντικών συνθηκών εκτός ορίων	Μη σωστή παραμετροποίηση του συστήματος για την εμφάνιση ειδοποιήσεων ή/και μη επαλήθευση της εμφάνισης ειδοποιήσεων κατά την εγκατάσταση	Κίνδυνος ακατάλληλων περιβαλλοντικών συνθηκών στους χώρους παραγωγής	3	4	36
	4.11	Ρυθμίσεις ημερομηνίας και ώρας	Λανθασμένη ημερομηνία και ώρα	Μη σωστή παραμετροποίηση του συστήματος	Καταγραφή δεδομένων σε λάθος χρόνο, κίνδυνος μη πληρότητας δεδομένων	2	5	40
	Λογισμικά του συστήματος	5.1	Ικανότητα καταγραφής και αποθήκευσης δεδομένων	Τα δεδομένα δεν μεταφέρονται επιτυχώς στο λογισμικό καταγραφής και αποθήκευσης δεδομένων	Μη επαλήθευση της συνδεσμολογίας ή/και της παραμετροποίησης του λογισμικού	Απώλεια δεδομένων	3	5
5.2		Ικανότητα οπτικοποίησης, εξαγωγής και εκτύπωσης δεδομένων	Τα δεδομένα δεν μεταφέρονται επιτυχώς στο λογισμικό οπτικοποίησης, εξαγωγής και εκτύπωσης δεδομένων	Μη επαλήθευση της συνδεσμολογίας ή/και της παραμετροποίησης του λογισμικού	Μη δυνατότητα εξαγωγής και ανάλυσης δεδομένων, δημιουργίας αναφορών εντοπισμού ενδεχόμενων προβλημάτων στις περιβαλλοντικές συνθήκες των χώρων παραγωγής	2	5	20
5.3		Αντίγραφο ασφαλείας λογισμικού καταγραφής και αποθήκευσης δεδομένων	Μη δημιουργία αντιγράφου ασφαλείας του λογισμικού	Λανθασμένη παραμετροποίηση	Κίνδυνος απώλειας δεδομένων του λογισμικού	2	5	10
5.4		Αντίγραφο ασφαλείας λογισμικού οπτικοποίησης, εξαγωγής και εκτύπωσης δεδομένων	Μη δημιουργία αντιγράφου ασφαλείας του λογισμικού	Λανθασμένη παραμετροποίηση	Κίνδυνος απώλειας δεδομένων του λογισμικού	2	5	10