

# ارزیابی ریسک

ارزیابی ریسک در صنعت داروسازی یک فرآیند سیستماتیک برای شناسایی، تجزیه و تحلیل، ارزیابی و مدیریت خطراتی است که ممکن است بر کیفیت محصول، ایمنی بیمار و رعایت مقررات تأثیر بگذارد. هدف از ارزیابی ریسک در این صنعت کاهش یا حذف ریسک‌های بالقوه و اطمینان از تولید محصولات ایمن و باکیفیت است.

## مراحل اصلی ارزیابی ریسک

1. شناسایی خطرات: (Hazard Identification)
  - شناسایی عواملی که ممکن است بر کیفیت محصول یا ایمنی تأثیر منفی بگذارند، مانند آلودگی‌های میکروبی، خطاهای فرایندی، یا نقص در مواد اولیه.
2. تجزیه و تحلیل خطر: (Risk Analysis)
  - ارزیابی احتمال وقوع هر خطر و شدت تأثیر آن. این مرحله معمولاً با استفاده از روش‌هایی مانند FMEA (تحلیل حالات خرابی و اثرات آن) یا HAZOP انجام می‌شود.
3. ارزیابی خطر: (Risk Evaluation)
  - بررسی و اولویت‌بندی ریسک‌ها برای تصمیم‌گیری درباره اقداماتی که باید انجام شوند. معمولاً ریسک‌ها به سه دسته کم، متوسط و بالا تقسیم می‌شوند.
4. مدیریت خطر: (Risk Control)
  - اقدام برای کاهش یا حذف خطرات. این اقدامات ممکن است شامل بهبود فرایندها، افزایش کنترل‌های کیفی، یا اصلاح طراحی محصول باشد.
5. بررسی و بازنگری: (Risk Review)
  - ارزیابی مجدد ریسک‌ها به صورت دوره‌ای برای اطمینان از اثربخشی اقدامات اصلاحی و شناسایی خطرات جدید.

## ابزارها و روش‌ها

- برای شناسایی و ارزیابی خرابی‌های احتمالی: FMEA (Failure Modes and Effects Analysis).
- فرآیندی برای مدیریت ریسک‌های مرتبط با کیفیت: QRM (Quality Risk Management).
- تحلیل درخت خطا برای شناسایی علل ریشه‌ای مشکلات: FTA (Fault Tree Analysis).
- برای بررسی عوامل مختلف تأثیرگذار بر مشکل: Fishbone Diagram (Ishikawa).

## اهمیت ارزیابی ریسک

1. ایمنی بیمار: جلوگیری از عوارض جانبی غیرمنتظره یا آسیب‌های ناشی از محصولات دارویی.
2. رعایت قوانین: تطابق با استانداردهای سازمان‌های نظارتی مانند FDA و EMA.
3. کیفیت محصول: حفظ ثبات و اثربخشی محصولات دارویی.
4. کاهش هزینه‌ها: پیشگیری از مشکلات پیش از تولید انبوه، کاهش نیاز به بازبازی (Recall) یا اصلاحات گسترده.

## مثال کاربردی

در تولید یک داروی تزریقی، اگر احتمال آلودگی میکروبی وجود داشته باشد:

- خطر آلودگی شناسایی می‌شود.
- احتمال وقوع و شدت آن ارزیابی می‌شود.
- اقدامات کنترلی مانند استفاده از محیط استریل، فیلترهای HEPA، و آزمایش‌های کنترل کیفیت اجرا می‌شود.
- اثربخشی این اقدامات به صورت دوره‌ای بازبینی می‌شود.

ارزیابی ریسک در صنعت داروسازی یکی از کلیدی‌ترین فرایندها برای اطمینان از تولید داروهای ایمن و مؤثر است. در ادامه هر یک از مراحل به طور دقیق‌تر توضیح داده شده است:



### 1. شناسایی خطرات (Hazard Identification)

در این مرحله، تمامی خطرات بالقوه‌ای که ممکن است بر ایمنی، کیفیت یا عملکرد دارو تأثیر بگذارند، شناسایی می‌شوند.  
مثال‌ها:

- آلودگی میکروبی یا شیمیایی در فرآیند تولید.
- تغییرات در کیفیت مواد اولیه.
- خطاهای انسانی در فرآیند تولید یا بسته‌بندی.

#### ابزارها:

- جلسات طوفان فکری (Brainstorming) با تیم‌های چندرشته‌ای
- تحلیل سوابق خرابی‌های قبلی یا فراخوان (Recall) محصولات
- استانداردهای نظارتی و دستورالعمل‌ها (مانند ICH Q9)

### 2. تجزیه و تحلیل خطر (Risk Analysis)

این مرحله شامل ارزیابی احتمال وقوع خطر و شدت تأثیر آن است. هدف، درک بهتر از این است که آیا خطر قابل قبول است یا به اقدامات کنترلی نیاز دارد.  
فاکتورهای کلیدی:

- **شدت (Severity):** اگر خطر رخ دهد، میزان آسیب یا اثر آن چقدر است؟
- **احتمال وقوع (Likelihood):** احتمال وقوع خطر چقدر است؟
- **قابلیت کشف (Detectability):** چقدر آسان می‌توان خطر را پیش از وقوع شناسایی کرد؟

#### مثال:

- فرض کنید خطر آلودگی میکروبی شناسایی شده است.
- شدت: بالا (زیرا می‌تواند برای بیمار خطرناک باشد).
- احتمال: متوسط (در صورت استفاده از کنترل‌های استریل).
- قابلیت کشف: بالا (از طریق آزمایش‌های میکروبی).

#### ابزار:

- شناسایی خرابی‌های احتمالی و ارزیابی تأثیرات آن‌ها: **(تحلیل حالات خرابی و اثرات) FMEA**
- بررسی عوامل ریشه‌ای خرابی: **(تحلیل درخت خطا) FTA**
- تمرکز روی خطرات مهم‌تر: **Pareto Analysis**

### 3. ارزیابی خطر (Risk Evaluation)

پس از تحلیل، خطرات باید بر اساس اهمیت آن‌ها اولویت‌بندی شوند. این مرحله تعیین می‌کند که آیا خطرات در محدوده قابل قبول قرار دارند یا نیاز به مدیریت دارند.

#### ماتریس ریسک:

یک ابزار رایج برای اولویت‌بندی خطرات. ریسک‌ها معمولاً در قالب یک جدول بر اساس شدت و احتمال وقوع دسته‌بندی می‌شوند:

- ریسک‌های با اولویت بالا: نیاز به اقدامات فوری دارند.
- ریسک‌های با اولویت متوسط: نیازمند نظارت مداوم و اقدامات اصلاحی محدود.
- ریسک‌های کم: معمولاً قابل قبول هستند.

### 4. مدیریت خطر (Risk Control)

این مرحله شامل تصمیم‌گیری در مورد اقداماتی است که برای کاهش یا حذف خطر باید انجام شوند.

#### اقدامات ممکن:

- **کنترل پیشگیرانه:** مانند استفاده از مواد اولیه با کیفیت بالا، آموزش کارکنان، یا بهبود فرآیندها.
- **کنترل اصلاحی:** اعمال تغییرات پس از شناسایی خطر، مانند بهبود سیستم تهویه یا تغییر تجهیزات.

#### انواع کنترل:

- **کنترل‌های فنی:** نظارت خودکار یا سیستم‌های دیجیتال و سنسورها.
- **کنترل‌های فرآیندی:** تدوین روش‌های اجرایی استاندارد (SOPs)



• **کنترل های سازمانی:** آموزش و گواهینامه کارکنان.

#### 5. بررسی و بازنگری (Risk Review)

ارزیابی ریسک یک فرآیند پویاست. خطرات و شرایط تولید ممکن است تغییر کنند، بنابراین بررسی مداوم ضروری است.

اقدامات:

- ارزیابی مجدد خطرات در صورت بروز تغییرات (مانند معرفی یک ماده جدید یا تغییر در تجهیزات).
- بررسی دوره‌ای برای اطمینان از اثربخشی کنترل‌ها.
- مستندسازی تمام فرآیندها برای رعایت قوانین و گزارش به سازمان‌های نظارتی.

#### روش‌ها و ابزارهای پیشرفته:

1. مدیریت ریسک کیفیت (QRM):  
یک چارچوب سیستماتیک که بر کاهش خطرات مرتبط با کیفیت محصول تمرکز دارد و بر اساس دستورالعمل ICH Q9 طراحی شده است.
2. Ishikawa (Fishbone Diagram):  
این ابزار برای شناسایی و تحلیل علل ریشه‌ای مشکلات به کار می‌رود. معمولاً عوامل زیر در این تحلیل بررسی می‌شوند:
  - انسان (کارکنان)
  - ماشین آلات
  - مواد
  - روش‌ها
  - محیط
3. Monte Carlo Simulation:  
برای شبیه‌سازی احتمالات و بررسی سناریوهای مختلف استفاده می‌شود.

#### اهمیت ارزیابی ریسک در صنعت داروسازی:

- بهبود ایمنی بیمار: ریسک‌های بالقوه‌ای که ممکن است به بیمار آسیب برسانند، حذف یا کنترل می‌شوند.
- افزایش اطمینان از کیفیت: شناسایی و کاهش عوامل مؤثر بر کیفیت دارو.
- رعایت قوانین بین‌المللی: انطباق با استانداردهای FDA، EMA، و WHO.
- کاهش هزینه‌ها: پیشگیری از مشکلات پیش از تولید انبوه و جلوگیری از فراخوان محصولات.

#### مدیریت ریسک کیفیت (QRM - Quality Risk Management)

QRM یک رویکرد سیستماتیک و علمی برای شناسایی، ارزیابی، کنترل، و بازنگری ریسک‌هایی است که می‌توانند بر کیفیت دارو و فرآیندهای تولید تأثیر بگذارند. این مفهوم توسط سازمان بین‌المللی (ICH) (International Council for Harmonisation) در دستورالعمل ICH Q9 تعریف و استاندارد شده است.

#### اهداف QRM

- ✓ تضمین کیفیت محصولات دارویی.
- افزایش ایمنی بیمار با کاهش ریسک‌های مرتبط با کیفیت محصول.
- کمک به انطباق با استانداردها و الزامات نظارتی.
- استفاده بهینه از منابع با تمرکز بر خطرات مهم‌تر.

#### اصول اساسی QRM

1. ✓ علم‌محور بودن:  
تصمیمات در QRM باید بر اساس داده‌ها، اطلاعات علمی، و شواهد قابل اعتماد گرفته شوند.
2. ✓ حفظ کیفیت و ایمنی بیمار:  
مدیریت ریسک باید کیفیت محصول را تضمین کند و ایمنی بیمار را در اولویت قرار دهد.
3. ✓ تناسب اقدامات با سطح ریسک:  
سطح تلاش‌ها، ابزارها و منابع مورد استفاده باید متناسب با سطح ریسک باشد.

#### 4. پیویایی و بازنگری مستمر:

ریسک‌ها باید به‌طور مداوم بررسی و در صورت تغییر شرایط به‌روزرسانی شوند.

### مراحل QRM

#### 1. شروع فرآیند: (Risk Initiation)

- تعریف مسئله یا خطر: مشخص کردن اینکه کدام جنبه از فرآیند یا محصول ممکن است خطر ایجاد کند.
- تعیین محدوده (Scope): مشخص کردن محدوده‌ای که QRM باید روی آن تمرکز داشته باشد (مانند مواد اولیه، فرآیند تولید، یا بسته‌بندی).
- ایجاد تیم QRM: تیمی متشکل از کارشناسان چندرشته‌ای برای ارزیابی خطر تشکیل می‌شود.

#### 2. شناسایی خطر: (Risk Identification)

- بررسی خطرات بالقوه که ممکن است بر کیفیت محصول تأثیر بگذارد.
- ابزارهای مورد استفاده:
- Ishikawa Diagram (Fishbone Diagram): برای شناسایی علل ریشه‌ای خطر.
- Checklist (چک‌لیست): بررسی سیستماتیک تمامی جنبه‌های فرآیند: (چک‌لیست)

#### 3. تجزیه و تحلیل خطر: (Risk Analysis)

- ارزیابی احتمال وقوع خطر، شدت تأثیر آن، و قابلیت کشف.
- ابزارهای متداول:
- FMEA (Failure Mode and Effects Analysis): تحلیل حالت‌های خرابی و اثرات آن.
- FTA (Fault Tree Analysis): تحلیل درخت خطا برای تعیین عوامل اصلی.

#### 4. ارزیابی خطر: (Risk Evaluation)

- بررسی اینکه آیا سطح خطر قابل قبول است یا نیاز به کنترل دارد.
- استفاده از ماتریس ریسک برای اولویت‌بندی خطرات.

#### 5. کنترل خطر: (Risk Control)

- اقدامات کنترلی برای کاهش یا حذف خطر شامل:
- کنترل‌های پیشگیرانه: اصلاح فرآیند یا استفاده از فناوری‌های جدید.
- کنترل‌های اصلاحی: تغییر روش‌های اجرایی یا بهبود آموزش کارکنان.

#### 6. بازنگری و نظارت: (Risk Review and Monitoring)

- ارزیابی مداوم خطرات و اقدامات انجام‌شده برای اطمینان از اثربخشی آن‌ها.
- مستندسازی تمام مراحل برای تضمین شفافیت و رعایت الزامات قانونی.

### ابزارهای کلیدی در QRM

#### 1. FMEA (تحلیل حالات خرابی و اثرات آن):

- بررسی حالت‌های خرابی، اثرات آن‌ها، و ارائه اقدامات پیشگیرانه.
- به‌طور مثال، در بسته‌بندی دارو اگر احتمال نشت وجود داشته باشد، باید فرآیند بسته‌بندی اصلاح شود.

#### 2. Pareto Analysis:

- تمرکز روی تعداد کمی از مشکلات که بیشترین تأثیر را دارند.

#### 3. Fishbone Diagram:

- نمایش تصویری از عوامل مؤثر بر ریسک، مانند انسان، ماشین‌آلات، مواد، روش‌ها، و محیط.

#### 4. Monte Carlo Simulation:

- شبیه‌سازی سناریوهای مختلف برای پیش‌بینی اثرات تغییرات در فرآیند.

### کاربردهای QRM در صنعت داروسازی

#### 1. فرآیندهای تولید:

- کاهش خطر آلودگی میکروبی یا شیمیایی.
- کنترل تغییرات فرآیند برای اطمینان از ثبات محصول.



#### 4. پویایی و بازنگری مستمر:

ریسک‌ها باید به‌طور مداوم بررسی و در صورت تغییر شرایط به‌روزرسانی شوند.

### مراحل QRM

#### 1. شروع فرآیند: (Risk Initiation)

- تعریف مسئله یا خطر: مشخص کردن اینکه کدام جنبه از فرآیند یا محصول ممکن است خطر ایجاد کند.
- تعیین محدوده (Scope): مشخص کردن محدوده‌ای که QRM باید روی آن تمرکز داشته باشد (مانند مواد اولیه، فرآیند تولید، یا بسته‌بندی).
- ایجاد تیم QRM: تیمی متشکل از کارشناسان چندرشته‌ای برای ارزیابی خطر تشکیل می‌شود.

#### 2. شناسایی خطر: (Risk Identification)

- بررسی خطرات بالقوه که ممکن است بر کیفیت محصول تأثیر بگذارد.
- ابزارهای مورد استفاده:
- Ishikawa Diagram (Fishbone Diagram): برای شناسایی علل ریشه‌ای خطر
- Checklist (چک‌لیست): بررسی سیستماتیک تمامی جنبه‌های فرآیند

#### 3. تجزیه و تحلیل خطر: (Risk Analysis)

- ارزیابی احتمال وقوع خطر، شدت تأثیر آن، و قابلیت کشف.
- ابزارهای متداول:
- FMEA (Failure Mode and Effects Analysis): تحلیل حالت‌های خرابی و اثرات آن.
- FTA (Fault Tree Analysis): تحلیل درخت خطا برای تعیین عوامل اصلی.

#### 4. ارزیابی خطر: (Risk Evaluation)

- بررسی اینکه آیا سطح خطر قابل قبول است یا نیاز به کنترل دارد.
- استفاده از ماتریس ریسک برای اولویت‌بندی خطرات.

#### 5. کنترل خطر: (Risk Control)

- اقدامات کنترلی برای کاهش یا حذف خطر شامل:
- کنترل‌های پیشگیرانه: اصلاح فرآیند یا استفاده از فناوری‌های جدید.
- کنترل‌های اصلاحی: تغییر روش‌های اجرایی یا بهبود آموزش کارکنان.

#### 6. بازنگری و نظارت: (Risk Review and Monitoring)

- ارزیابی مداوم خطرات و اقدامات انجام‌شده برای اطمینان از اثربخشی آن‌ها
- مستندسازی تمام مراحل برای تضمین شفافیت و رعایت الزامات قانونی

### ابزارهای کلیدی در QRM

#### 1. تحلیل حالات خرابی و اثرات آن (FMEA):

- بررسی حالت‌های خرابی، اثرات آن‌ها، و ارائه اقدامات پیشگیرانه
- به‌طور مثال، در بسته‌بندی دارو اگر احتمال نشت وجود داشته باشد، باید فرآیند بسته‌بندی اصلاح شود.
- 2. Pareto Analysis: ○ تمرکز روی تعداد کمی از مشکلات که بیشترین تأثیر را دارند.
- 3. Fishbone Diagram: ○ نمایش تصویری از عوامل مؤثر بر ریسک، مانند انسان، ماشین‌آلات، مواد، روش‌ها، و محیط.
- 4. Monte Carlo Simulation: ○ شبیه‌سازی سناریوهای مختلف برای پیش‌بینی اثرات تغییرات در فرآیند.

#### کاربردهای QRM در صنعت داروسازی

##### 1. فرآیندهای تولید:

- کاهش خطر آلودگی میکروبی یا شیمیایی.
- کنترل تغییرات فرآیند برای اطمینان از ثبات محصول.



## 2. مدیریت مواد اولیه:

- ارزیابی کیفیت مواد اولیه و تأمین کنندگان برای اطمینان از استاندارد بودن آن‌ها.

## 3 کنترل تغییرات: (Change Control)

- بررسی و ارزیابی ریسک‌های مربوط به تغییرات در فرآیندها یا مواد اولیه.

## 4. سیستم‌های توزیع و نگهداری:

- ارزیابی ریسک‌های مرتبط با دما، رطوبت، و سایر شرایط نگهداری که ممکن است کیفیت دارو را تحت تأثیر قرار دهد.

## 5. بازرسی‌های نظارتی:

- ارائه مستندات QRM به سازمان‌های نظارتی مانند FDA و EMA برای اثبات کنترل ریسک.

### مزایای QRM

#### 1. افزایش ایمنی بیمار:

خطرات مرتبط با دارو شناسایی و کنترل می‌شوند.

#### 2. کاهش هزینه‌ها:

با پیشگیری از مشکلات احتمالی، هزینه‌های ناشی از بازگشت محصول (Recall) یا اصلاحات کاهش می‌یابد.

#### 3. رعایت مقررات:

تطابق با استانداردهای بین‌المللی (مانند ICH Q9، FDA، و EMA).

#### 4. تصمیم‌گیری بهتر:

اطلاعات دقیق و علمی برای مدیریت و کاهش ریسک‌ها فراهم می‌شود.

### جمع‌بندی:

QRM یک ابزار قدرتمند برای مدیریت ریسک‌های مرتبط با کیفیت در صنعت داروسازی است. این رویکرد به سازمان‌ها کمک می‌کند تا ایمنی و کیفیت محصولات خود را تضمین کرده، هزینه‌ها را کاهش دهند، و رضایت مشتریان و نهادهای نظارتی را جلب کنند. پیایید ابزار FMEA را که یکی از مهم‌ترین ابزارهای مدیریت ریسک کیفیت (QRM) است، با جزئیات بیشتری بررسی کنیم.

## تحلیل حالات خرابی و اثرات آن (FMEA - Failure Mode and Effects Analysis)

FMEA یک روش ساختاریافته و سیستماتیک برای شناسایی خطرات، ارزیابی اثرات آن‌ها، و تعیین اقدامات پیشگیرانه یا اصلاحی است. این ابزار عمدتاً در فرآیندهای تولید دارو، بسته‌بندی، و سیستم‌های پشتیبانی استفاده می‌شود.

### اهداف FMEA

1. شناسایی حالات بالقوه خرابی در فرآیندها، محصولات یا سیستم‌ها.
2. ارزیابی تأثیر این خرابی‌ها بر کیفیت محصول و ایمنی بیمار.
3. تعیین اقدامات پیشگیرانه برای کاهش احتمال وقوع خرابی.
4. اولویت‌بندی خطرات برای تخصیص منابع به مسائل بحرانی‌تر.

### مراحل اجرای FMEA

#### 1. تعریف محدوده و هدف:

- تعیین فرآیند، سیستم، یا محصولی که باید بررسی شود.
- مثال: ارزیابی فرآیند استریل‌سازی یک داروی تزریقی.

#### 2. شناسایی حالات خرابی: (Failure Modes)

- شناسایی راه‌هایی که فرآیند یا سیستم ممکن است دچار مشکل شود.
- مثال:

○ خرابی در عملکرد دستگاه استریل‌کننده.

○ آلودگی ناشی از خطای انسانی.

#### 3. شناسایی اثرات خرابی: (Effects of Failures)

- بررسی تأثیر هر خرابی بر محصول یا بیمار.



• مثال: آلودگی میکروبی ممکن است منجر به عفونت در بیماران شود.

#### 4. ارزیابی ریسک:

- برای هر حالت خرابی سه فاکتور اصلی محاسبه می‌شود:
- شدت (S - Severity) میزان تأثیر خرابی بر کیفیت یا ایمنی.
- احتمال وقوع (O - Occurrence) احتمال رخ دادن خرابی.
- قابلیت کشف (D - Detection) توانایی شناسایی خرابی پیش از وقوع.

#### 5. محاسبه عدد اولویت ریسک (Risk Priority Number - RPN):

• فرمول:

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

• این عدد برای اولویت‌بندی خطرات استفاده می‌شود:

○ RPN بالا = نیاز به اقدام فوری

○ RPN پایین = ممکن است قابل قبول باشد.

#### 6. تعیین اقدامات کنترلی:

- ارائه راهکارهایی برای کاهش شدت، احتمال وقوع، یا بهبود قابلیت کشف خرابی.
- مثال: نصب سنسورهای هشدار در دستگاه استریل‌کننده.

#### 7. پیاده‌سازی و بررسی مجدد:

- اقدامات اصلاحی انجام شده و فرآیند دوباره ارزیابی می‌شود.
- محاسبه مجدد RPN برای بررسی اثربخشی اقدامات.

#### مثال عملی از FMEA

فرض کنید یک شرکت داروسازی می‌خواهد فرآیند پر کردن ویال‌های تزریقی را ارزیابی کند.

#### 1. حالت خرابی (Failure Mode):

- وجود ذرات خارجی در ویال‌ها.

#### 2. اثرات خرابی (Effects):

- خطر انسداد عروق یا عفونت برای بیمار.

#### 3. تحلیل ریسک:

- شدت (S): بسیار بالا (9 از 10).
- احتمال وقوع (O): متوسط (5 از 10).
- قابلیت کشف (D): پایین (7 از 10).
- محاسبه RPN:

$$RPN = 9 \times 5 \times 7 = 315$$

(نیاز به اقدام فوری).

#### 4. اقدامات اصلاحی:

- نصب فیلتر برای حذف ذرات.
- افزایش دفعات تست کیفیت.
- آموزش کارکنان برای کنترل بهتر فرآیند.

#### 5. ارزیابی مجدد:

• پس از پیاده‌سازی اقدامات، RPN محاسبه می‌شود:

$$D = 4, O = 3, S = 9$$

- (ریسک کاهش یافته و قابل قبول است)  $RPN = 9 \times 3 \times 4 = 108$

#### مزایای FMEA در صنعت داروسازی

1. شناسایی پیشگیرانه مشکلات: مشکلات قبل از وقوع شناسایی و مدیریت می‌شوند.
2. افزایش ایمنی بیمار: خرابی‌هایی که ممکن است به بیماران آسیب برسانند، کاهش می‌یابند.
3. رعایت الزامات قانونی: استفاده از FMEA به تطابق با مقررات FDA و EMA کمک می‌کند.



4. بهینه‌سازی فرآیندها: نقاط ضعف فرآیند مشخص و بهبود می‌یابند.

**محدودیت‌های FMEA**

1. وابستگی به تجربه تیم: کیفیت تحلیل به دانش و تخصص تیم بستگی دارد.
2. زمان‌بر بودن: اجرای FMEA ممکن است زمان‌بر باشد، به خصوص در فرآیندهای پیچیده.
3. تمرکز محدود: گاهی تمرکز فقط روی موارد شناسایی شده است و خطرات جدید ممکن است نادیده گرفته شوند.

مقدار آن کمتر است ولی به اندازه آن نیست  
مقدار آن کمتر است ولی به اندازه آن نیست  
مقدار آن کمتر است ولی به اندازه آن نیست

**ارتباط FMEA با QRM**

- FMEA یکی از ابزارهای اصلی در چارچوب مدیریت ریسک کیفیت (QRM) است. با استفاده از این ابزار:
- خطرات به صورت ساختاریافته شناسایی و ارزیابی می‌شوند.
  - اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه در چارچوب QRM تعریف و اجرا می‌شود.
  - مستندات مرتبط با مدیریت ریسک کیفیت به طور کامل حفظ و گزارش می‌شوند.

**جدول مقادیر شدت (Severity)، احتمال وقوع (Occurrence)، و قابلیت کشف (Detection):**

**1. شدت (S - Severity)**

شدت به میزان تأثیر یک خرابی بر کیفیت محصول و ایمنی بیمار اشاره دارد.

مقدار شدت	توضیح
1	اثر کاملاً بی‌اهمیت یا ناچیز، بدون تأثیر بر محصول یا بیمار.
2-4	اثر کم، با تأثیر اندک بر کیفیت یا عملکرد محصول.
5-7	اثر متوسط، با تأثیر قابل توجه بر کیفیت محصول که ممکن است باعث نقص شود.
8-9	اثر جدی، که می‌تواند کیفیت محصول را به خطر بیندازد یا بیمار را در معرض خطر قرار دهد.
10	اثر بحرانی که مستقیماً ایمنی بیمار را تهدید می‌کند یا باعث عدم انطباق جدی با مقررات می‌شود.

**2. احتمال وقوع (O - Occurrence)**

این پارامتر احتمال وقوع یک خرابی در فرآیند را بیان می‌کند.

مقدار احتمال وقوع	توضیح
1	وقوع بسیار نادر، کمتر از 1 در 1,000,000.
2-4	احتمال وقوع کم، بین 1 در 10,000 تا 1 در 100,000.
5-7	احتمال وقوع متوسط، بین 1 در 1,000 تا 1 در 10,000.
8-9	احتمال وقوع زیاد، بین 1 در 100 تا 1 در 1,000.
10	احتمال وقوع بسیار زیاد، بیش از 1 در 10.

این احتمال همان است  
1. بسیار دلا...  
2. تحلیل...  
3.

**3. قابلیت کشف (D - Detection)**

این فاکتور بیانگر توانایی سیستم در شناسایی یک خرابی قبل از وقوع یا اثرگذاری آن است.

مقدار قابلیت کشف	توضیح
1	بسیار آسان، سیستم تقریباً همیشه خرابی را شناسایی می‌کند.
2-4	آسان، شناسایی خرابی با احتمال بالا امکان‌پذیر است.
5-7	متوسط، شناسایی خرابی نیاز به توجه و دقت بیشتری دارد.
8-9	دشوار، شناسایی خرابی به سختی امکان‌پذیر است.
10	غیرممکن، سیستم یا فرآیند هیچ راهی برای شناسایی خرابی ندارد.

**محاسبه عدد اولویت ریسک (RPN - Risk Priority Number)**

فرمول RPN:

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

- S: میزان تأثیر خرابی بر کیفیت و ایمنی (شدت)
- O: احتمال رخ دادن خرابی (احتمال وقوع)
- D: توانایی شناسایی خرابی (قابلیت کشف)

این فرمول همان است  
فرمول RPN:  $RPN = S \times O \times D$   
محاسبه عدد اولویت ریسک (RPN - Risk Priority Number)  
فرمول RPN:  $RPN = S \times O \times D$



## تقسیم‌بندی عدد RPN برای ارزیابی ریسک:

محدوده RPN	سطح ریسک	اقدام مورد نیاز
1-40	✓ پایین	قابل قبول، نیازی به اقدام نیست یا فقط نظارت مداوم.
41-100	/ متوسط	نیاز به اقدامات پیشگیرانه یا اصلاحی محدود.
101-200	/ بالا	اقدامات فوری برای کاهش ریسک.
201-1000	/ بحرانی	اقدام فوری برای حذف یا کنترل خطر ضروری است.

مثال از محاسبه RPN:

فرض کنید یک خرابی در فرآیند پر کردن ویال‌ها شناسایی شده است:

- (تأثیر جدی بر کیفیت محصول و ایمنی بیمار)  $S = 8$  شدت
- (رخ دادن خرابی محتمل است)  $O = 6$  احتمال وقوع
- (تشخیص خرابی نیاز به دقت بیشتری دارد)  $D = 5$  قابلیت کشف

محاسبه RPN:

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

$$RPN = 8 \times 6 \times 5 = 240$$

تفسیر:

- مقدار  $RPN = 240$  نشان‌دهنده یک ریسک بحرانی است.
- باید اقدامات فوری برای کاهش شدت، احتمال وقوع یا بهبود قابلیت کشف انجام شود.

## اقدامات برای کاهش RPN:

1. کاهش شدت (S):

- طراحی فرآیندها و محصولات با ایمنی بیشتر.
- استفاده از سیستم‌های کنترل کیفیت پیشرفته.

2. کاهش احتمال وقوع (O):

- آموزش کارکنان.
- استفاده از مواد اولیه با کیفیت بالا.
- پیاده‌سازی سیستم‌های پایش و کنترل فرآیند.

3. بهبود قابلیت کشف (D):

- افزودن آزمایش‌های بازرسی و نظارت.
- استفاده از سیستم‌های خودکار برای شناسایی خرابی.
- افزایش دفعات و دقت تست‌های کیفیت.

مزایای این سیستم دسته‌بندی:

- شفافیت در اولویت‌بندی خطرات.
- کمک به تخصیص منابع به مشکلات بحرانی‌تر.
- امکان پایش مستمر برای اطمینان از اثربخشی اقدامات اصلاحی.

## دستورالعمل ICH Q9: مدیریت ریسک کیفیت (Quality Risk Management)

دستورالعمل ICH Q9 توسط شورای بین‌المللی هماهنگ‌سازی مقررات دارویی (International Council for Harmonisation - ICH) تدوین شده است. این دستورالعمل چارچوبی جامع برای مدیریت ریسک‌های مرتبط با کیفیت داروها در صنایع داروسازی ارائه می‌دهد. هدف این راهنما، تضمین کیفیت محصولات دارویی، افزایش ایمنی بیمار، و بهبود فرآیندهای تولید است.

مقدمه

ICH Q9 تاکید دارد که مدیریت ریسک کیفیت باید بخشی جدایی‌ناپذیر از سیستم‌های کیفیت دارویی باشد. این راهنما اصول، روش‌ها و ابزارهای مدیریت ریسک کیفیت را ارائه می‌دهد و به سازمان‌ها کمک می‌کند تا فرآیندها و تصمیم‌گیری‌های خود را بر اساس داده‌ها و شواهد علمی مدیریت کنند.

اهداف ICH Q9

1. ایمنی بیمار: اطمینان از کاهش خطرات مرتبط با کیفیت محصول.



2. انطباق با مقررات: کمک به رعایت استانداردهای بین‌المللی و ملی.
3. بهبود بهره‌وری: کاهش دوباره‌کاری‌ها و بهبود استفاده از منابع.
4. تصمیم‌گیری مبتنی بر ریسک: استفاده از اطلاعات علمی برای تصمیم‌گیری بهتر.

### اصول مدیریت ریسک کیفیت در ICH Q9

1. علم‌محور بودن و پیروی از تجربه:
  - تصمیمات باید بر اساس شواهد علمی و داده‌ها باشد.
2. تناسب اقدامات با سطح ریسک:
  - منابع باید بر خطرات بحرانی‌تر متمرکز شوند.
3. پویایی و بازنگری مستمر:
  - فرآیند مدیریت ریسک باید انعطاف‌پذیر باشد و در صورت نیاز بازنگری شود.

### فرآیند مدیریت ریسک کیفیت طبق ICH Q9

مدیریت ریسک کیفیت شامل مراحل زیر است:

#### 1. شروع فرآیند مدیریت ریسک: (Risk Initiation)

- تعریف مسئله یا ریسک.
- تعیین اهداف و محدوده مدیریت ریسک.
- تشکیل تیم مدیریت ریسک با تخصص‌های لازم.

#### 2. ارزیابی ریسک: (Risk Assessment)

ارزیابی ریسک شامل سه زیرمرحله است:

##### 1. شناسایی ریسک: (Risk Identification)

- شناسایی خطرات بالقوه که می‌توانند بر کیفیت محصول تأثیر بگذارند.
- استفاده از ابزارهایی مانند **Fishbone Diagram**، **Checklist** یا **Brainstorming**.

##### 2. تحلیل ریسک: (Risk Analysis)

- بررسی و ارزیابی احتمال وقوع، شدت اثر، و قابلیت کشف هر ریسک.
- استفاده از ابزارهایی مانند **FMEA** یا **FTA**.

##### 3. ارزیابی ریسک: (Risk Evaluation)

- تعیین اینکه آیا ریسک قابل قبول است یا نیاز به کنترل دارد.

#### 3. کنترل ریسک: (Risk Control)

- اقدامات لازم برای کاهش یا حذف ریسک.
- این مرحله شامل:

##### 1. کاهش ریسک: (Risk Reduction)

- اجرای تغییرات در فرآیندها، سیستم‌ها یا مواد برای کاهش احتمال یا شدت ریسک.

##### 2. پذیرش ریسک: (Risk Acceptance)

- زمانی که ریسک در سطح قابل قبول باشد، بدون نیاز به اقدامات بیشتر.

#### 4. بازنگری و نظارت بر ریسک: (Risk Review and Monitoring)

- پایش مداوم برای اطمینان از اثربخشی اقدامات کنترلی.
- بازنگری ریسک در صورت تغییر شرایط یا شناسایی اطلاعات جدید.

#### 5. ارتباط و مستندسازی: (Risk Communication and Documentation)

- به اشتراک‌گذاری اطلاعات ریسک با ذی‌نفعان داخلی و خارجی.
- مستندسازی تمامی مراحل مدیریت ریسک برای شفافیت و تطابق با مقررات.

### ابزارهای مدیریت ریسک کیفیت در ICH Q9

1. **FMEA (Failure Mode and Effects Analysis):** تحلیل حالات خرابی و اثرات آن.
2. **FTA (Fault Tree Analysis):** تحلیل درخت خطا.
3. **Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP):** تحلیل نقاط بحرانی.

4. **Pareto Analysis:** شناسایی مشکلات کلیدی با بیشترین تأثیر.
5. **Ishikawa (Fishbone) Diagram:** شناسایی علل ریشه‌ای خطرات.
6. **SWOT Analysis:** تحلیل نقاط قوت، ضعف، فرصت‌ها و تهدیدها.

سوار

## کاربردهای QRM در صنعت داروسازی

1. توسعه محصول:
  - شناسایی ریسک‌های احتمالی در مراحل اولیه توسعه محصول.
2. تأیید فرآیند: (Process Validation)
  - ارزیابی ریسک‌های مرتبط با تغییرات در فرآیند تولید.
3. مدیریت تغییرات: (Change Control)
  - ارزیابی اثر تغییرات بر کیفیت محصول.
4. کنترل کیفیت: (Quality Control)
  - تعیین نقاط بحرانی در فرآیندهای تولید و آزمایش.
5. سیستم‌های توزیع:
  - ارزیابی ریسک‌های مرتبط با حمل‌ونقل و نگهداری محصولات دارویی.

## مزایای مدیریت ریسک کیفیت (ICH Q9)

1. افزایش ایمنی بیمار:
  - خطرات مرتبط با دارو شناسایی و کنترل می‌شوند.
2. کاهش هزینه‌ها:
  - پیشگیری از مشکلات احتمالی و بازگشت محصول (Recall).
3. تصمیم‌گیری مؤثرتر:
  - استفاده از داده‌های علمی برای ارزیابی خطرات.
4. تطابق با مقررات:
  - تضمین انطباق با الزامات سازمان‌های نظارتی مانند FDA، EMA و سایر نهادهای بین‌المللی.

## چالش‌ها و محدودیت‌های ICH Q9

1. پیچیدگی فرآیند:
  - ممکن است اجرای QRM در فرآیندهای پیچیده زمان‌بر باشد.
2. وابستگی به تخصص تیم:
  - موفقیت فرآیند مدیریت ریسک به تجربه و دانش تیم اجرایی بستگی دارد.
3. هزینه:
  - ممکن است پیاده‌سازی سیستم‌های پیشرفته QRM هزینه‌بر باشد.

## جمع‌بندی:

دستورالعمل ICH Q9 ابزاری قدرتمند برای مدیریت ریسک‌های مرتبط با کیفیت دارو است. این راهنما به سازمان‌ها کمک می‌کند تا فرآیندهای خود را بهبود داده، کیفیت محصولات را تضمین کنند و ایمنی بیماران را ارتقا دهند.

## 4 مراحل اجرای مدیریت ریسک کیفیت (QRM)

برای اجرای موفقیت‌آمیز مدیریت ریسک کیفیت (QRM) در یک سازمان داروسازی، لازم است یک فرآیند سیستماتیک و ساختاریافته دنبال شود. در اینجا مراحل اجرای QRM به تفصیل شرح داده می‌شود:

### 1. برنامه‌ریزی و آماده‌سازی (Planning and Preparation)

#### 1.1 تعریف اهداف:

- تعیین اهداف مدیریت ریسک کیفیت، مانند کاهش خطرات، بهبود ایمنی بیمار، و رعایت مقررات.
- مثال: شناسایی و کاهش ریسک‌های مرتبط با آلودگی میکروبی در تولید دارو.

#### 1.2 تشکیل تیم مدیریت ریسک:



- انتخاب تیمی با تخصص‌های چندگانه شامل کیفیت، تولید، مهندسی، تأمین مواد، و امور نظارتی.
- تیم باید دانش کافی از فرآیندها و توانایی استفاده از ابزارهای QRM را داشته باشد.

### 1.3 آموزش تیم:

- آموزش اعضای تیم در زمینه اصول QRM، ابزارهای مدیریت ریسک، و نحوه مستندسازی.
- اطمینان از درک صحیح اعضا از دستورالعمل ICH Q9.

## 2. شناسایی و تعریف ریسک‌ها (Risk Identification and Definition)

### 2.1 تعریف محدوده و مسئله:

- مشخص کردن فرآیندها یا محصولات تحت ارزیابی.
- مثال: بررسی ریسک‌های مربوط به استریل‌سازی در فرآیند تولید.

### 2.2 شناسایی خطرات بالقوه:

- استفاده از ابزارهایی مانند **Fishbone Diagram** یا **Brainstorming** برای شناسایی خرابی‌ها و خطرات ممکن.
- مثال: خطر آلودگی میکروبی، نقص دستگاه، یا خطای انسانی.

### 2.3 مستندسازی خطرات:

- ثبت تمامی خطرات شناسایی شده در فرم‌ها یا نرم‌افزارهای QRM برای پیگیری.

## 3. ارزیابی ریسک (Risk Assessment)

### 3.1 تحلیل ریسک (Risk Analysis):

- بررسی هر ریسک بر اساس سه معیار:

1. شدت (Severity): تأثیر خرابی بر کیفیت محصول و ایمنی بیمار.
2. احتمال وقوع (Occurrence): احتمال رخ دادن خرابی.
3. قابلیت کشف (Detection): توانایی شناسایی خرابی قبل از وقوع.

### 3.2 ارزیابی ریسک (Risk Evaluation):

- محاسبه عدد اولویت ریسک ( $RPN = S \times O \times D$ ) برای هر خطر.
- تعیین اینکه آیا ریسک در محدوده قابل قبول قرار دارد یا نیاز به اقدامات کنترلی دارد.

### 3.3 اولویت‌بندی خطرات:

- ریسک‌های بحرانی‌تر (با RPN بالا) باید در اولویت برای کنترل قرار گیرند.

## 4. کنترل ریسک (Risk Control)

### 4.1 کاهش ریسک (Risk Reduction):

- شناسایی و اجرای اقداماتی برای کاهش شدت، احتمال وقوع، یا بهبود قابلیت کشف.
- مثال‌ها:

- نصب فیلترهای پیشرفته برای کاهش آلودگی.
- آموزش کارکنان برای کاهش خطای انسانی.
- افزایش دفعات نظارت بر فرآیند.

### 4.2 پذیرش ریسک (Risk Acceptance):

- اگر ریسک به سطح قابل قبولی کاهش یابد، آن را می‌توان پذیرفت.
- سطح پذیرش ریسک باید با سیاست‌های سازمان و الزامات مقرراتی همخوانی داشته باشد.

### 4.3 طراحی اقدامات پیشگیرانه و اصلاحی:

- مستندسازی دقیق اقدامات انجام شده و تخصیص مسئولیت‌ها.

## 5. اجرای اقدامات کنترلی (Implementation of Risk Controls)

### 5.1 پیاده‌سازی اقدامات:

- اجرای تغییرات در فرآیندها، سیستم‌ها یا تجهیزات.

✓ Risk watch  
 ✓ QbD (Quality by Design)  
 ✓ track wise review  
 ✓ IPC  
 ✓ master control

✓ RAS  
 ✓

- مثال: به روزرسانی پروتکل‌های استریل‌سازی یا نصب سیستم‌های هشدار.

## 5.2 مستندسازی:

- ثبت تمامی اقدامات کنترلی انجام شده در سیستم مدیریت کیفیت.
- اطمینان از انطباق با الزامات نظارتی.

## 6. نظارت و بازنگری (Monitoring and Review)

### 6.1 پایش مستمر:

- ارزیابی مداوم اثربخشی اقدامات کنترلی از طریق جمع‌آوری داده‌ها و نظارت بر فرآیند.
- استفاده از شاخص‌های کلیدی عملکرد (KPIs) برای پایش ریسک‌ها.

### 6.2 بازنگری دوره‌ای:

- بررسی ریسک‌ها در بازه‌های زمانی مشخص یا پس از تغییر در فرآیندها.
- بازنگری در صورت شناسایی خطرات جدید.

### 6.3 گزارش دهی:

- ارائه گزارش‌های جامع به مدیریت ارشد و مستند کردن هر گونه تغییر در سطح ریسک.

## 7. ارتباط و آموزش (Communication and Training)

### 7.1 ارتباط داخلی:

- اشتراک‌گذاری اطلاعات مرتبط با ریسک‌ها و اقدامات کنترلی با تمامی واحدها.

### 7.2 ارتباط با سازمان‌های نظارتی:

- در صورت نیاز، اطلاعات مرتبط با مدیریت ریسک کیفیت باید به سازمان‌های نظارتی ارسال شود.

### 7.3 آموزش مستمر:

- برگزاری دوره‌های آموزشی مداوم برای کارکنان جهت آشنایی با روش‌های جدید مدیریت ریسک.

## 8. ارزیابی اثربخشی (Effectiveness Evaluation)

### 8.1 بررسی نتایج:

- اطمینان از این که اقدامات کنترلی باعث کاهش سطح ریسک شده‌اند.
- مثال: کاهش RPN از 300 به 50 نشان‌دهنده اثربخشی بالا است.

### 8.2 یادگیری از تجربیات:

- مستندسازی تجربیات برای بهبود فرآیندهای آینده.

## 9. استفاده از ابزارها در هر مرحله

- FMEA (Failure Mode and Effects Analysis): تحلیل خرابی‌ها و اثرات آن‌ها.
- HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points): شناسایی نقاط بحرانی.
- Fishbone Diagram: تحلیل علل ریشه‌ای خطرات.
- Fault Tree Analysis (FTA): تحلیل درخت خطا برای شناسایی مسیرهای منتهی به خرابی.

## چالش‌های اجرایی QRM

1. نیاز به تخصص بالا: اجرای موفق QRM نیازمند تیم‌های متخصص و آموزش دیده است.
2. مقاومت سازمانی: برخی کارکنان ممکن است در برابر تغییرات مقاوم باشند.
3. زمان و هزینه: استقرار سیستم QRM در ابتدا ممکن است زمان‌بر و پرهزینه باشد.
4. پیچیدگی فرآیند: مدیریت ریسک در فرآیندهای پیچیده ممکن است دشوار باشد.

### نتیجه‌گیری

اجرای QRM یک سرمایه‌گذاری بلندمدت برای بهبود کیفیت محصولات دارویی، افزایش ایمنی بیمار، و رعایت الزامات مقرراتی است. این سیستم به سازمان‌ها کمک می‌کند تا فرآیندهای خود را بهینه کرده و از بروز مشکلات کیفی جلوگیری کنند.



## PIC/S و ارزیابی ریسک کیفیت (Quality Risk Management)

PIC/S که مخفف Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme است، یک سازمان بین‌المللی است که همکاری میان نهادهای نظارتی دارویی را تسهیل می‌کند. هدف اصلی PIC/S، ارتقاء استانداردهای جهانی در تولید و نظارت دارویی است. یکی از موضوعات مهمی که در دستورالعمل‌ها و راهنماهای PIC/S مطرح شده است، مدیریت ریسک کیفیت (QRM) است.

### PIC/S و مدیریت ریسک کیفیت ✓

مدیریت ریسک کیفیت در PIC/S به طور خاص در سند PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice (GMP) و همچنین در دستورالعمل‌های مکمل آن مورد بحث قرار گرفته است. این راهنما، مدیریت ریسک را به عنوان یک ابزار کلیدی برای حمایت از GMP و تضمین کیفیت محصولات دارویی توصیه می‌کند.

### اهمیت ارزیابی ریسک در PIC/S

1. یکپارچگی سیستم‌های GMP: QRM به عنوان یک ابزار کلیدی برای اطمینان از انطباق با اصول GMP شناخته شده است.
2. افزایش ایمنی بیمار: شناسایی و کاهش خطرات مرتبط با کیفیت دارو، ایمنی بیمار را تضمین می‌کند.
3. تصمیم‌گیری بهتر: PIC/S بر استفاده از QRM برای تصمیم‌گیری‌های مبتنی بر علم تأکید دارد.
4. انعطاف‌پذیری در ممیزی‌ها: سیستم‌های QRM به نهادهای نظارتی اجازه می‌دهند ممیزی‌ها را بر اساس سطح خطر تنظیم کنند.

### ارزیابی ریسک در PIC/S

ارزیابی ریسک در PIC/S در چهارچوب QRM به کار گرفته می‌شود و شامل موارد زیر است:

#### 1. مراحل ارزیابی ریسک:

این مراحل مشابه چارچوبی است که در ICH Q9 توضیح داده شده است:

- شناسایی ریسک (Risk Identification): تعریف مشکلات بالقوه‌ای که ممکن است بر کیفیت تأثیر بگذارند.
- تحلیل ریسک (Risk Analysis): ارزیابی احتمال وقوع، شدت اثر، و قابلیت کشف.
- ارزیابی ریسک (Risk Evaluation): تعیین اینکه آیا ریسک قابل قبول است یا نیاز به اقدامات کنترلی دارد.

#### 2. کنترل ریسک (Risk Control):

PIC/S بر اهمیت کاهش یا حذف خطرات تأکید دارد:

- کاهش ریسک: بهبود فرآیندها یا تغییر در طراحی برای کاهش سطح ریسک.
- پذیرش ریسک: در صورت قابل قبول بودن ریسک.

#### 3. بازنگری ریسک (Risk Review):

- نظارت بر اثربخشی اقدامات کنترلی و بازنگری خطرات در صورت تغییر شرایط.

### کاربردهای ارزیابی ریسک در PIC/S

ارزیابی ریسک در PIC/S به صورت عملی در بخش‌های مختلف تولید و نظارت دارویی به کار گرفته می‌شود:

#### 1. مدیریت تغییرات (Change Control): ✓

- ارزیابی خطرات مرتبط با تغییرات در تجهیزات، فرآیندها، یا مواد اولیه.

- مثال: تغییر در تأمین‌کننده مواد اولیه باید از منظر ریسک به کیفیت محصول بررسی شود. ✓

#### 2. اعتبارسنجی فرآیندها (Process Validation): ✓

- ارزیابی خطرات در مراحل مختلف تولید و اطمینان از ثبات و تکرارپذیری فرآیندها.

#### 3. ممیزی داخلی و خارجی: ✓

- استفاده از ابزارهای QRM برای اولویت‌بندی خطرات در فرآیندهای نظارتی.

- مثال: تمرکز بر نواحی با ریسک بالا در تولید، مانند اتاق‌های تمیز.

#### 4. مدیریت آلودگی متقابل (Cross-Contamination Control): ✓

- ارزیابی و کنترل خطرات مرتبط با آلودگی در تولید محصولات مختلف.
5. مدیریت انبار و زنجیره تأمین:

- ارزیابی ریسک‌های مرتبط با حمل‌ونقل و نگهداری داروها در انبار.

### ابزارهای QRM توصیه‌شده توسط PIC/S

PIC/S استفاده از ابزارهای مختلفی را برای اجرای QRM توصیه می‌کند، از جمله:

1. **FMEA (Failure Mode and Effects Analysis):** تحلیل حالت خرابی و اثرات آن ✓
2. **FTA (Fault Tree Analysis):** تحلیل درخت خطا.
3. **HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points):** تحلیل نقاط بحرانی.
4. **Risk Ranking and Filtering:** رتبه‌بندی و فیلتر کردن ریسک‌ها.
5. **Ishikawa Diagram (Fishbone):** تحلیل علل ریشه‌ای خطرات ✓

### مزایای استفاده از QRM در PIC/S

1. بهبود کیفیت و ایمنی:  
تضمین کیفیت محصول و کاهش خطرات برای بیماران.
2. بهبود بهره‌وری:  
تمرکز منابع بر مناطق با ریسک بالا.
3. همکاری بین‌المللی:  
انطباق با استانداردهای جهانی و تسهیل صادرات دارو.
4. انطباق مقرراتی:  
تضمین رعایت اصول GMP در تمامی مراحل تولید.

### چالش‌های اجرای QRM در چارچوب PIC/S

1. نیاز به آموزش:  
کارکنان باید آموزش‌های لازم برای اجرای QRM را دریافت کنند.
2. پیچیدگی ابزارها:  
برخی از ابزارهای QRM مانند FMEA ممکن است برای تیم‌های غیرمتخصص پیچیده باشند.
3. مقاومت در برابر تغییر:  
سازمان‌ها ممکن است در پذیرش فرآیندهای جدید مقاومت نشان دهند.
4. نیاز به مستندسازی گسترده:  
اجرای QRM نیازمند مستندسازی دقیق و زمان‌بر است.

### رابطه بین PIC/S و ICH Q9

PIC/S به طور مستقیم از چارچوب‌ها و اصول QRM که در ICH Q9 تعریف شده، پیروی می‌کند. بسیاری از مفاهیم QRM در PIC/S مبتنی بر دستورالعمل‌های ICH Q9 است. سازمان‌های داروسازی که هم با ICH و هم با PIC/S کار می‌کنند، می‌توانند از روش‌های یکسان مدیریت ریسک برای انطباق با هر دو استفاده کنند.

### جمع‌بندی:

مدیریت ریسک کیفیت (QRM) در PIC/S ابزاری قدرتمند برای بهبود کیفیت و تضمین انطباق با مقررات است. این چارچوب به سازمان‌ها کمک می‌کند فرآیندهای خود را بهینه کنند و خطرات را به حداقل برسانند. استفاده از ابزارهای QRM مانند FMEA و HACCP در بخش‌های مختلف تولید، انبارداری و نظارت باعث افزایش بهره‌وری و ایمنی بیمار می‌شود.

### مهم‌ترین تفاوت‌های ICH Q9 و PIC/S در مدیریت ریسک کیفیت (QRM)

هر دو دستورالعمل ICH Q9 و PIC/S به موضوع مدیریت ریسک کیفیت (QRM) می‌پردازند، اما در برخی جزئیات و نحوه اجرای این فرآیند تفاوت‌هایی دارند. این تفاوت‌ها به اهداف، تمرکز و ساختار این دو سیستم برمی‌گردد. در زیر، تفاوت‌های اصلی بین این دو استاندارد بررسی می‌شود:

#### 1. هدف و دامنه اصلی

- ICH Q9:



- ارزیابی و کنترل خطرات مرتبط با آلودگی در تولید محصولات مختلف.
- 5. مدیریت انبار و زنجیره تأمین:
- ارزیابی ریسک‌های مرتبط با حمل‌ونقل و نگهداری داروها در انبار.

### ابزارهای QRM توصیه‌شده توسط PIC/S

PIC/S استفاده از ابزارهای مختلفی را برای اجرای QRM توصیه می‌کند، از جمله:

1. FMEA (Failure Mode and Effects Analysis): تحلیل حالت خرابی و اثرات آن.
2. FTA (Fault Tree Analysis): تحلیل درخت خطا.
3. HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points): تحلیل نقاط بحرانی.
4. Risk Ranking and Filtering: رتبه‌بندی و فیلتر کردن ریسک‌ها.
5. Ishikawa Diagram (Fishbone): تحلیل علل ریشه‌ای خطرات.

### مزایای استفاده از QRM در PIC/S

1. بهبود کیفیت و ایمنی: تضمین کیفیت محصول و کاهش خطرات برای بیماران.
2. بهبود بهره‌وری: تمرکز منابع بر مناطق با ریسک بالا.
3. همکاری بین‌المللی: انطباق با استانداردهای جهانی و تسهیل صادرات دارو.
4. انطباق مقرراتی: تضمین رعایت اصول GMP در تمامی مراحل تولید.

### چالش‌های اجرای QRM در چارچوب PIC/S

1. نیاز به آموزش: کارکنان باید آموزش‌های لازم برای اجرای QRM را دریافت کنند.
2. پیچیدگی ابزارها: برخی از ابزارهای QRM مانند FMEA ممکن است برای تیم‌های غیرمتخصص پیچیده باشند.
3. مقاومت در برابر تغییر: سازمان‌ها ممکن است در پذیرش فرآیندهای جدید مقاومت نشان دهند.
4. نیاز به مستندسازی گسترده: اجرای QRM نیازمند مستندسازی دقیق و زمان‌بر است.

### رابطه بین PIC/S و ICH Q9

PIC/S به طور مستقیم از چارچوب‌ها و اصول QRM که در ICH Q9 تعریف شده، پیروی می‌کند. بسیاری از مفاهیم QRM در PIC/S مبتنی بر دستورالعمل‌های ICH Q9 است. سازمان‌های داروسازی که هم با ICH و هم با PIC/S کار می‌کنند، می‌توانند از روش‌های یکسان مدیریت ریسک برای انطباق با هر دو استفاده کنند.

### جمع‌بندی:

مدیریت ریسک کیفیت (QRM) در PIC/S ابزاری قدرتمند برای بهبود کیفیت و تضمین انطباق با مقررات است. این چارچوب به سازمان‌ها کمک می‌کند فرآیندهای خود را بهینه کنند و خطرات را به حداقل برسانند. استفاده از ابزارهای QRM مانند FMEA و HACCP در بخش‌های مختلف تولید، انبارداری، و نظارت باعث افزایش بهره‌وری و ایمنی بیمار می‌شود.

### مهم‌ترین تفاوت‌های ICH Q9 و PIC/S در مدیریت ریسک کیفیت (QRM)

هر دو دستورالعمل ICH Q9 و PIC/S به موضوع مدیریت ریسک کیفیت (QRM) می‌پردازند، اما در برخی جزئیات و نحوه اجرای این فرآیند تفاوت‌هایی دارند. این تفاوت‌ها به اهداف، تمرکز و ساختار این دو سیستم برمی‌گردد. در زیر، تفاوت‌های اصلی بین این دو استاندارد بررسی می‌شود:

#### 1. هدف و دامنه اصلی

- ICH Q9:

ICH

- دستورالعمل ICH Q9 یک چارچوب کلی و جامع برای مدیریت ریسک کیفیت در صنعت داروسازی ارائه می‌دهد.
- این سند بر ارائه اصول و ابزارهای QRM متمرکز است و برای تمامی فرآیندهای توسعه، تولید، و نظارت دارویی کاربرد دارد.
- تمرکز اصلی بر تصمیم‌گیری مبتنی بر علم و شفافیت فرآیندهای QRM است.
- PIC/S: •
- PIC/S در زمینه GMP فعالیت می‌کند و بیشتر به جنبه‌های عملیاتی و اجرای مدیریت ریسک کیفیت در فرآیندهای تولید و انطباق با GMP می‌پردازد.
- هدف PIC/S ارائه راهنماهای کاربردی برای اجرا و رعایت الزامات مقرراتی است.
- تمرکز بیشتر بر بازرسی‌ها، کنترل فرآیند، و رعایت الزامات عملیاتی در تولید دارویی است.

## 2. سطح جزئیات و کاربرد

- ICH Q9: •
- ICH Q9 رویکردی کلی و اصول محور ارائه می‌دهد.
- ابزارها و روش‌های QRM مانند FMEA، HACCP، و FTA توضیح داده شده‌اند، اما جزئیات گام به گام برای اجرای آن‌ها ارائه نمی‌شود.
- این دستورالعمل برای شرکت‌هایی که نیاز به طراحی و پیاده‌سازی یک سیستم جدید دارند، مناسب است.
- راهنماهای PIC/S رویکردی عملی و اجرایی دارند.
- فرآیندهای گام به گام برای پیاده‌سازی QRM در محیط‌های GMP ارائه می‌شود.
- برای مثال، تمرکز بیشتری بر کنترل آلودگی، انبارداری، و مدیریت تغییرات دارد.

## 3. مخاطبان هدف

- ICH Q9: •
- برای شرکت‌های داروسازی در سطح جهانی و با تمرکز بر تحقیقات و توسعه (R&D)، تولید، و کیفیت طراحی شده است.
- به‌ویژه برای سازمان‌هایی که نیاز به انطباق با الزامات بین‌المللی دارند (مانند FDA، EMA و غیره).
- بیشتر برای نهادهای نظارتی، بازرسان GMP، و تولیدکنندگان دارویی طراحی شده است.
- هدف اصلی آن هماهنگی استانداردهای GMP در کشورهای عضو PIC/S است.

## 4. ابزارهای QRM

- ICH Q9: •
- ابزارهای QRM در ICH Q9 معرفی شده‌اند، اما انتخاب و استفاده از آن‌ها به اختیار سازمان است.
- تأکید بر این است که سازمان‌ها بر اساس ریسک‌های خاص خود ابزار مناسب را انتخاب کنند.
- ابزارهای معرفی شده عبارتند از:

- FMEA (Failure Mode and Effects Analysis)
- Fault Tree Analysis (FTA)
- HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points)

- PIC/S: •
- ابزارهای مشابهی معرفی شده است، اما بیشتر بر استفاده از آن‌ها در محدوده‌های خاص تولیدی و نظارتی تأکید دارد.
- PIC/S در استفاده از این ابزارها برای کنترل فرآیندها و انطباق با GMP متمرکز است.
- تأکید بیشتری بر Risk Ranking and Filtering برای اولویت‌بندی خطرات عملیاتی دارد.

## 5. مستندسازی و ممیزی

- ICH Q9: •
- بر مستندسازی فرآیندهای QRM تأکید می‌کند اما به صورت کلی به این موضوع می‌پردازد.
- تمرکز بر شفافیت فرآیندها و ثبت تصمیمات کلیدی در طول مدیریت ریسک است.
- جزئیات بیشتری درباره مستندسازی، گزارش‌دهی و انطباق در طول بازرسی‌های GMP ارائه می‌دهد.
- تأکید بیشتری بر آمادگی برای ممیزی‌های نظارتی و ارائه گزارش‌های شفاف دارد.

## 6. انطباق با GMP



منها - اصول - مندرجات  
 عضو - PIC/S - اعضا  
 - ICH - از - اعضا

ICH Q9:

- اصول QRM در این دستورالعمل برای تمامی مراحل چرخه عمر محصول، از توسعه تا توزیع، کاربرد دارد.
- گرچه به GMP اشاره دارد، اما تمرکز اصلی آن بر رویکردهای کلی کیفیت است.

PIC/S:

- مدیریت ریسک کیفیت را به طور مستقیم به GMP و الزامات نظارتی مرتبط می‌کند.
- تأکید بیشتری بر نقاط بحرانی در تولید، مانند استریل‌سازی، آلودگی متقابل، و مدیریت تغییرات دارد.

7. بازنگری و پایش ریسک

ICH Q9:

- اهمیت پایش مداوم و بازنگری ریسک‌ها را برجسته می‌کند، اما رویکردی کلی ارائه می‌دهد.
- سازمان‌ها باید برنامه‌های بازنگری خود را بر اساس شرایط و نیازها تعریف کنند.

PIC/S:

- فرآیندهای دقیق‌تری برای بازنگری و پایش ریسک‌ها در محیط‌های تولیدی و در ارتباط با GMP تعریف کرده است.
- برای مثال: پایش مداوم آلودگی در مناطق تمیز.

8. جنبه بین‌المللی

ICH Q9:

- یک استاندارد جهانی است که توسط ICH برای هماهنگ‌سازی مقررات در مناطق تحت نظارت (آمریکا، اروپا، ژاپن و غیره) تدوین شده است.
- به طور گسترده در صنایع داروسازی استفاده می‌شود.

PIC/S:

- بیشتر برای کشورهای عضو PIC/S و نهادهای نظارتی در این کشورها طراحی شده است.
- هدف اصلی آن هماهنگی مقررات GMP بین کشورهای عضو و تسهیل همکاری بین آن‌ها است.

جمع‌بندی: تفاوت‌های کلیدی

	ICH Q9	PIC/S
ویژگی‌ها	اصول کلی QRM و تصمیم‌گیری علمی	انطباق با GMP و کنترل فرآیندها
هدف اصلی	کلی و اصول‌محور	عملی و اجرایی
رویکرد	تولیدکنندگان و شرکت‌های دارویی جهانی	نهادهای نظارتی و تولیدکنندگان عضو PIC/S
مخاطبان	توسعه، تولید، و کیفیت	تولید و نظارت بر انطباق با GMP
تمرکز	انتخاب آزادانه ابزارها	کاربرد ابزارها در نقاط بحرانی تولید
ابزارها	کلی و انعطاف‌پذیر	دقیق و متناسب با نیازهای ممیزی
مستندسازی		

نتیجه‌گیری

- ICH Q9 راهنمایی جامع و کلی برای تمامی مراحل چرخه عمر محصول ارائه می‌دهد و بر اصول علمی و انعطاف‌پذیری تأکید دارد.
- PIC/S بر جنبه‌های عملیاتی و الزامات GMP در تولید و نظارت دارویی تمرکز دارد.
- برای سازمان‌های داروسازی که در هر دو زمینه فعالیت دارند، استفاده از هر دو استاندارد می‌تواند مکمل یکدیگر باشد و منجر به اجرای جامع‌تر QRM شود.

پیاده‌سازی مدیریت ریسک کیفیت (QRM) در صنعت داروسازی بر اساس PIC/S

مدیریت ریسک کیفیت (QRM - Quality Risk Management) یکی از الزامات اساسی در صنعت داروسازی است که در چارچوب راهنماهای PIC/S برای اطمینان از تولید محصولات دارویی ایمن، مؤثر و باکیفیت تعریف شده است. در اینجا، مراحل دقیق پیاده‌سازی QRM بر اساس راهنمای PIC/S به‌ویژه PIC/S GMP Guide, Annex 20، که بر مبنای ICH Q9 تدوین شده، شرح داده می‌شود.

1. تعاریف و مفاهیم کلیدی در QRM طبق PIC/S

تعاریف مهم:

- ریسک (Risk): ترکیبی از احتمال وقوع یک رخداد و شدت اثر آن بر کیفیت دارو یا ایمنی بیمار.
- مدیریت ریسک کیفیت (QRM): فرآیندی سیستماتیک برای ارزیابی، کنترل، پایش، و بازنگری ریسک‌ها که به کیفیت محصول و ایمنی بیمار مرتبط هستند.

اصول اصلی QRM در PIC/S:

1. تصمیم‌گیری مبتنی بر علم و داده‌های واقعی.
2. تناسب سطح تلاش و منابع با سطح ریسک.

3. یکپارچه سازی QRM در سیستم های مدیریت کیفیت (QMS)

#### اهداف QRM:

- افزایش ایمنی بیمار.
- تضمین کیفیت محصول در تمامی مراحل چرخه عمر.
- انطباق با GMP و الزامات نظارتی.

#### 2. ابزارهای QRM پیشنهادی در PIC/S

PIC/S استفاده از ابزارهای QRM را برای شناسایی، ارزیابی، و کنترل ریسکها توصیه می کند. ابزارهای رایج عبارتند از:

1. FMEA (Failure Mode and Effects Analysis): تحلیل حالت خرابی و اثرات آن.
2. FTA (Fault Tree Analysis): تحلیل درخت خطا.
3. HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points): تحلیل نقاط بحرانی خطر.
4. Ishikawa Diagram (Fishbone): تحلیل علل ریشه ای.
5. Risk Ranking and Filtering: رتبه بندی و اولویت بندی ریسکها.
6. Pareto Analysis: شناسایی مسائل اصلی بر اساس قانون 20/80.

#### 3. مراحل پیاده سازی QRM بر اساس PIC/S

مرحله 1: برنامه ریزی و سازماندهی

##### 1. تعیین تیم QRM:

- شامل کارشناسانی از واحدهای مختلف (کیفیت، تولید، تضمین کیفیت، و کنترل کیفیت).
  - آموزش تیم برای آشنایی با مفاهیم QRM و ابزارهای آن.
2. تعریف دامنه و هدف:

- مشخص کردن فرآیند، سیستم یا محصولی که قرار است تحت QRM قرار گیرد.
- مثال: ارزیابی ریسک آلودگی متقابل در خطوط تولید (4)

##### مرحله 2: شناسایی ریسک (Risk Identification)

##### 1. جمع آوری اطلاعات:

- بررسی داده های تاریخی، مستندات تولید، و گزارش های کیفیت.
- شناسایی خطرات بالقوه که ممکن است بر کیفیت یا ایمنی تأثیر بگذارد.

##### 2. مستندسازی خطرات:

- ثبت تمامی خطرات شناسایی شده در یک جدول یا نمودار.

##### مرحله 3: تحلیل ریسک (Risk Analysis)

##### 1. ارزیابی سه پارامتر کلیدی:

- شدت (Severity): میزان تأثیر خطر بر کیفیت یا ایمنی.
- احتمال وقوع (Probability): احتمال وقوع خطر.
- قابلیت کشف (Detectability): احتمال کشف خطر قبل از تأثیر گذاری.

##### 2. محاسبه امتیاز: RPN (Risk Priority Number)

$$RPN = Severity \times Probability \times Detectability$$

○ تعیین آستانه برای امتیاز قابل قبول.

##### مرحله 4: ارزیابی ریسک (Risk Evaluation)

- مقایسه امتیاز RPN با معیارهای تعریف شده:

- ریسک های با امتیاز بالا: نیازمند اقدامات فوری.
- ریسک های با امتیاز متوسط: نیازمند نظارت یا کنترل.
- ریسک های با امتیاز پایین: قابل قبول.

##### مرحله 5: کنترل ریسک (Risk Control)

##### 1. طراحی اقدامات کنترلی:



- کاهش احتمال وقوع یا شدت خطر.
- مثال: بهبود طراحی تجهیزات برای جلوگیری از آلودگی.

## 2. پیاده‌سازی اقدامات:

- تغییر در فرآیندها، تجهیزات یا سیستم‌ها.
- آموزش کارکنان برای اجرای تغییرات.

## مرحله 6: پایش و بازنگری ریسک (Risk Review)

### 1. پایش مداوم:

- بررسی اثربخشی اقدامات کنترلی.
- استفاده از شاخص‌های کیفیت (KPIs) برای ارزیابی تغییرات.

### 2. بازنگری دوره‌ای:

- بازنگری ریسک‌ها در صورت تغییر در فرآیند، محصول، یا الزامات نظارتی.
- ثبت تمامی تغییرات و نتایج در مستندات QRM.

## 4. کاربردهای QRM در فرآیندهای مختلف صنعت داروسازی

### الف) تولید:

- شناسایی خطرات آلودگی میکروبی یا شیمیایی.
- کنترل ریسک آلودگی متقابل در خطوط تولید چندمحصولی.

### ب) مدیریت تغییرات:

- ارزیابی خطرات مرتبط با تغییرات در فرمولاسیون، مواد اولیه، یا تجهیزات.

### ج) انبارداری و زنجیره تأمین:

- مدیریت ریسک‌های مرتبط با نگهداری، دما، و حمل‌ونقل.

### د) اعتبارسنجی فرآیند:

- ارزیابی ریسک‌های مرتبط با قابلیت تکرارپذیری و عملکرد فرآیند.

## 5. مستندسازی QRM طبق PIC/S

### 1. برنامه QRM: *Scale & Scope*

- تعریف دامنه، اهداف، و تیم مسئول.

### 2. گزارش ارزیابی ریسک:

- ثبت خطرات شناسایی‌شده، تحلیل‌ها، و اقدامات کنترلی.

### 3. سوابق بازنگری:

- ثبت نتایج پایش و تغییرات انجام‌شده.

### 4. مستندات آموزشی:

- سوابق آموزش کارکنان در رابطه با QRM.

## 6. قوانین و استانداردهای مرتبط در PIC/S

### 1. Annex 20:

- این بخش از راهنمای PIC/S مستقیماً به QRM اختصاص دارد.
- بر مبنای ICH Q9 تدوین شده است.

### 2. Annex 1:

- مربوط به تولید محصولات استریل، با تأکید بر کنترل ریسک در محیط‌های تمیز.

### 3. Part II of PIC/S Guide to GMP:

- مربوط به مواد فعال دارویی (APIs) و ریسک‌های مرتبط با تولید آن‌ها.

## 7. چالش‌ها و راهکارها در پیاده‌سازی QRM

### چالش‌ها:

1. عدم آشنایی کارکنان با ابزارهای QRM.
2. پیچیدگی فرآیندهای تولیدی و شناسایی خطرات.
3. زمان‌بر بودن مستندسازی و ارزیابی ریسک.

## راهکارها:

1. برگزاری دوره‌های آموزشی برای تیم‌های QRM.
2. استفاده از ابزارهای ساده‌تر در مراحل اولیه.
3. استفاده از نرم‌افزارهای مدیریت ریسک برای بهبود کارایی.

## جمع‌بندی

مدیریت ریسک کیفیت بر اساس PIC/S یک رویکرد سیستماتیک است که برای تضمین ایمنی، کیفیت، و انطباق داروها ضروری است. با پیاده‌سازی دقیق مراحل QRM، سازمان‌ها می‌توانند فرآیندهای تولیدی خود را بهبود بخشند، خطرات را کاهش دهند و انطباق با الزامات نظارتی را تضمین کنند. برای پیاده‌سازی مدیریت ریسک کیفیت (QRM) در صنعت داروسازی بر اساس PIC/S، مراحل دقیق‌تر به شرح زیر هستند. این مراحل به‌طور کامل فرآیند شناسایی، ارزیابی، کنترل و بازنگری ریسک‌ها را شامل می‌شوند و به وضوح بیان می‌کنند که چگونه باید این فرآیندها به‌طور مؤثر و مؤسساتی در صنعت داروسازی انجام شوند.

## مراحل پیاده‌سازی QRM در صنعت داروسازی بر اساس PIC/S

### 1. برنامه‌ریزی و سازماندهی فرآیند QRM

اولین قدم در پیاده‌سازی QRM، سازمان‌دهی منابع و تعیین چارچوب کلی برای پیاده‌سازی مدیریت ریسک کیفیت است. این مرحله شامل اقدامات زیر است:

#### الف) تعیین تیم QRM

##### • انتخاب اعضای تیم:

- تیم باید شامل کارشناسان مختلف از بخش‌های مرتبط باشد؛ این بخش‌ها شامل تولید، تضمین کیفیت، کنترل کیفیت، مهندسی، تحقیق و توسعه، و نظارت بر انطباق خواهند بود.
- باید توجه شود که اعضای تیم دارای تخصص کافی در زمینه فرآیندها و خطرات موجود در تولید دارو باشند.

##### • آموزش تیم:

- تمامی اعضای تیم باید با مفاهیم QRM، ابزارهای آن (مانند FMEA، FTA، HACCP) و رویکردهای مدیریتی آشنا شوند.
- برگزاری دوره‌های آموزشی برای ارتقاء مهارت‌ها و آگاهی‌ها.

#### ب) تعیین دامنه و هدف

##### • دامنه ریسک:

- تصمیم‌گیری در مورد این که کدام فرآیندها یا سیستم‌ها باید تحت ارزیابی ریسک قرار گیرند.
- مثلاً ممکن است نیاز باشد که فرآیندهای تولید، بسته‌بندی، توزیع، یا اعتبارسنجی فرآیند مورد ارزیابی قرار گیرند.

##### • هدف:

- هدف اصلی این است که ریسک‌ها را شناسایی کرده و بتوان اقداماتی برای کنترل و کاهش آن‌ها انجام داد.
- این هدف می‌تواند شامل شناسایی ریسک‌های مرتبط با کیفیت محصول، ایمنی بیمار، یا فرآیند تولید باشد.

### 2. شناسایی ریسک‌ها (Risk Identification)

شناسایی ریسک‌ها فرآیند بررسی دقیق خطرات و مشکلات احتمالی است که ممکن است کیفیت محصول و ایمنی بیمار را تهدید کند.

#### الف) جمع‌آوری اطلاعات

##### • مستندات موجود:

- جمع‌آوری اطلاعات تاریخی از گزارش‌های کیفیت، شکایات مشتری، حوادث، و مستندات قبلی.
- ارزیابی داده‌ها:
- استفاده از داده‌های تولیدی، شکایات مشتری، نتایج تست‌های آزمایشگاهی، و اطلاعات از بازرسی‌ها برای شناسایی ریسک‌های موجود.

##### • جلسات گروهی (Brainstorming):

- برگزاری جلسات با افراد کلیدی در فرآیندها برای شناسایی ریسک‌های جدید.

#### ب) شناسایی نوع ریسک‌ها

##### • ریسک‌های میکروبیولوژیکی:

- شناسایی خطرات میکروبی، آلودگی‌ها و کنترل‌های مرتبط.

##### • ریسک‌های شیمیایی:

- شناسایی خطرات مرتبط با مواد شیمیایی مانند مواد اولیه، مواد شیمیایی باقی‌مانده در فرآیند تولید، یا آلودگی‌های متقابل.



• ریسک‌های فیزیکی:

- شناسایی خطرات فیزیکی مانند آسیب‌های ناشی از تجهیزات یا آلودگی‌های فیزیکی در فرآیندها

ج) مستندسازی خطرات

• ثبت دقیق خطرات:

- استفاده از ابزارهای مختلف مانند چک‌لیست‌ها و نمودارهای علت و معلول برای ثبت خطرات
- در این مرحله، خطرات شناسایی شده باید در یک سند به‌طور واضح و مستند ثبت شوند

3. تحلیل ریسک‌ها (Risk Analysis)

در این مرحله، ریسک‌ها باید به‌طور دقیق تجزیه و تحلیل شوند تا میزان شدت، احتمال وقوع، و قابلیت کشف آن‌ها مشخص شود

الف) ارزیابی شدت (Severity)

- شدت: میزان تأثیر یک ریسک بر کیفیت محصول یا ایمنی بیمار.
- شدت می‌تواند در مقیاس‌های مختلف اندازه‌گیری شود (مثلاً 1 تا 5 یا 1 تا 10)
- مثال: اگر ریسک به کیفیت محصول آسیب می‌زند یا باعث ایجاد مشکلات بهداشتی می‌شود، شدت آن زیاد خواهد بود

ب) ارزیابی احتمال وقوع (Probability)

- احتمال وقوع: شانس بروز هر یک از خطرات شناسایی شده.
- این پارامتر نیز معمولاً در مقیاس‌های عددی (1 تا 5) ارزیابی می‌شود.
- مثال: احتمال وقوع آلودگی میکروبی در فرآیند تولید بر اساس تجربه گذشته و آزمایش‌های موجود می‌تواند ارزیابی شود

ج) ارزیابی قابلیت کشف (Detectability)

- قابلیت کشف: احتمال شناسایی خطر قبل از وقوع تأثیرات آن بر کیفیت یا ایمنی.
- این پارامتر معمولاً بر اساس قابلیت‌های سیستم کنترل کیفیت و ابزارهای تشخیصی موجود ارزیابی می‌شود
- مثال: تجهیزات تست در فرآیند تولید ممکن است قابلیت کشف برخی از آلودگی‌ها را داشته باشند

د) محاسبه RPN (Risk Priority Number)

- برای هر ریسک، باید امتیاز RPN محاسبه شود  $RPN = Severity \times Probability \times Detectability$
- RPN به‌عنوان یک معیار برای اولویت‌بندی ریسک‌ها استفاده می‌شود.
- در این مرحله، ممکن است ریسک‌هایی با امتیاز بالا (مثلاً بالاتر از 100) به‌طور فوری نیاز به اقدامات کنترلی داشته باشند

4. ارزیابی و اولویت‌بندی ریسک‌ها (Risk Evaluation)

در این مرحله، ریسک‌ها براساس محاسبه RPN ارزیابی و اولویت‌بندی می‌شوند.

الف) مقایسه با معیارهای قابل قبول

• آستانه RPN:

- معمولاً یک سطح آستانه برای RPN تعریف می‌شود. ریسک‌هایی که از این آستانه بالاتر باشند باید فوراً مدیریت شوند.
- مثال: آستانه RPN ممکن است 150 باشد، به این معنی که ریسک‌هایی با RPN بالاتر از این مقدار نیاز به اقدامات فوری دارند.

ب) اولویت‌بندی ریسک‌ها

- ریسک‌هایی با امتیاز بالاتر باید به‌عنوان اولویت اول مدیریت شوند.
- ریسک‌های با امتیاز متوسط نیاز به پایش و نظارت مداوم دارند.
- ریسک‌های با امتیاز پایین ممکن است قابل قبول باشند اما همچنان باید تحت بررسی و نظارت باشند.

5. کنترل ریسک‌ها (Risk Control)

در این مرحله، باید اقداماتی برای کنترل ریسک‌های شناسایی شده و اولویت‌بندی شده انجام شود.

الف) انتخاب و اجرای اقدامات کنترلی

- کاهش ریسک‌ها: اقداماتی برای کاهش احتمال وقوع یا شدت ریسک‌ها باید انجام شود. این اقدامات ممکن است شامل بهبود طراحی فرآیندها، تغییرات در تجهیزات، یا افزایش پایش‌های کنترل کیفیت باشد.
- مستندسازی اقدامات: تمام اقدامات کنترلی باید به‌طور دقیق در مستندات QRM ثبت شوند.

ب) پیاده‌سازی کنترل‌ها

- اقدامات کنترلی باید به‌طور مؤثر اجرا شوند

○ مثال: ارتقاء تجهیزات استریلیزاسیون برای کاهش ریسک آلودگی میکروبی

### ج) ارزیابی اثربخشی

- پس از پیاده‌سازی، باید اثربخشی اقدامات کنترل بررسی شود.
- استفاده از شاخص‌های عملکرد کلیدی (KPIs) برای ارزیابی اثربخشی.

### 6. پایش و بازنگری ریسک‌ها (Risk Monitoring and Review)

پایش مداوم و بازنگری ریسک‌ها از مراحل حیاتی در فرآیند QRM است.

#### الف) پایش مداوم

- بررسی مستمر: نظارت مستمر بر ریسک‌ها و اقدامات کنترل برای اطمینان از اینکه ریسک‌ها تحت کنترل هستند.
- استفاده از داده‌ها و گزارش‌ها برای شناسایی ریسک‌های جدید یا تغییرات در ریسک‌های موجود.

#### ب) بازنگری دوره‌ای

- بازنگری تغییرات: در صورت بروز تغییرات در فرآیندها، محصولات، یا الزامات نظارتی، ریسک‌ها باید دوباره ارزیابی و بازنگری شوند.
- جلسات بازنگری: تشکیل جلسات دوره‌ای برای بازنگری و ارزیابی ریسک‌ها با تیم‌های QRM و مدیریت.

### 7. مستندسازی فرآیند QRM طبق PIC/S

- مستندات باید شامل موارد زیر باشد:

- برنامه QRM: توضیح دامنه، اهداف، و تیم‌های مسئول.
- گزارش ارزیابی ریسک: ثبت ریسک‌ها و تحلیل‌ها.
- اقدامات کنترلی: مستندات اقدامات انجام شده.
- گزارش پایش و بازنگری: ثبت نتایج پایش و بازنگری ریسک‌ها.
- مستندات آموزشی: مستندات آموزشی برای کارکنان.

#### جمع‌بندی

پیاده‌سازی QRM در صنعت داروسازی بر اساس PIC/S یک فرآیند جامع و سیستماتیک است که شامل شناسایی، تحلیل، ارزیابی، کنترل و پایش ریسک‌ها می‌شود. این فرآیند به‌طور مستمر باید بازنگری و به‌روزرسانی شود تا در هر مرحله از چرخه عمر محصول، کیفیت و ایمنی دارو حفظ شود. برای پیاده‌سازی مدیریت ریسک کیفیت (QRM) در یک شرکت تولیدکننده مکمل‌های دارویی با دقت و جزئیات فنی بالا، لازم است فرآیندهای تولید به‌طور کامل تحلیل شوند، ریسک‌های مختلف شناسایی گردند، اقدامات کنترلی دقیق طراحی شوند و در نهایت، تمامی این اطلاعات در مستندات مرتبط با استانداردهای PIC/S و ICH Q9 به‌طور کامل ثبت و پیاده‌سازی شوند.

شرکت تولیدکننده مکمل‌های دارویی) مکمل ویتامین D3

فرآیند تولید و مراحل اصلی

1. دریافت و کنترل مواد اولیه
2. ترکیب مواد اولیه
3. کیسول‌سازی و فرآیند تولید
4. بسته‌بندی نهایی
5. انبارداری و توزیع

مراحل پیاده‌سازی QRM در این شرکت) بر اساس PIC/S و ICH Q9

1. برنامه‌ریزی و سازماندهی فرآیند QRM

الف) تشکیل تیم QRM

- اعضای تیم:

- مدیر تولید: مسئول کل فرآیند تولید.
- کارشناسان تضمین کیفیت (QA): متخصص در برنامه‌ریزی و مستندسازی فرآیندهای QRM.
- مهندسی تولید: بررسی و مدیریت تجهیزات و فرآیندهای تولید.
- مدیر کنترل کیفیت (QC): مسئول تحلیل و کنترل کیفیت مواد اولیه، محصول در حال تولید و محصول نهایی.
- تیم فنی: مسئول نصب و نگهداری تجهیزات و ماشین‌آلات تولیدی.
- مسئول انبارداری و توزیع: مسئول کنترل شرایط انبار و توزیع محصولات به بازار.



## ب) تعیین دامنه و اهداف

### • دامنه ریسک:

- شناسایی ریسک‌ها از مرحله ورود مواد اولیه به کارخانه تا فرآیند بسته‌بندی، انبارداری و توزیع نهایی محصول.
- ریسک‌های فرآیند تولید شامل آلودگی‌های میکروبی، خطاهای تجهیزات، مشکلات در فرمولاسیون و بسته‌بندی، نقص در انبارداری.

### • هدف: QRM:

- شناسایی، تحلیل و کاهش ریسک‌های مرتبط با کیفیت محصول و ایمنی بیمار از طریق بهینه‌سازی کنترل‌ها و فرآیندها.

## 2. شناسایی ریسک‌ها (Risk Identification)

### الف) جمع‌آوری اطلاعات

#### • اطلاعات از مستندات قبلی:

- گزارش‌های شکایات مشتری، بازخورد از آزمایش‌ها و آزمایش‌های کنترل کیفیت، نتایج بازرسی‌ها و بررسی‌های پیشین.
- داده‌های تاریخی از مشکلات در فرآیندهای تولید (نقص در دستگاه‌ها، آلودگی میکروبی، و غیره).

#### • برگزاری جلسات Brainstorming و بررسی خطاها:

- شناسایی خطرات مرتبط با فرمولاسیون، تجهیزات، روش‌های تولید، مواد اولیه و عوامل انسانی.

### ب) شناسایی نوع ریسک‌ها

- ریسک‌های میکروبی: آلودگی‌ها می‌توانند از محیط کار، مواد اولیه یا تجهیزات ناشی شوند.
  - خطرات ناشی از آلودگی در مرحله ترکیب یا بسته‌بندی که ممکن است به محصول نهایی آسیب بزند.
  - احتمال آلودگی‌های میکروبی در صورتی که کنترل‌های بهداشتی به‌طور دقیق اعمال نشوند.
- ریسک‌های شیمیایی: واکنش‌های نامطلوب شیمیایی یا تغییرات در فرمولاسیون محصول.
  - مواد اولیه ممکن است در دما یا شرایط خاصی واکنش دهند که موجب تغییر در ساختار محصول می‌شود.
  - مخلوط‌سازی نادرست مواد اولیه می‌تواند منجر به تغییر در اثر بخشی یا ایمنی محصول شود.
- ریسک‌های فیزیکی: آسیب به محصول به دلیل نقص در تجهیزات.
  - شکست دستگاه‌های کیسول‌سازی یا بسته‌بندی که می‌تواند منجر به بسته‌بندی ناقص یا آسیب به کیسول‌ها شود.
- ریسک‌های انسانی: خطاهای انسانی در فرآیندهای اندازه‌گیری، مخلوط‌سازی، یا بسته‌بندی. *سه قسمت از 500*
  - استفاده اشتباه از ماشین‌آلات یا عدم رعایت پروتکل‌های بهداشتی به دلیل عدم آموزش مناسب کارکنان.
- ریسک‌های محیطی: شرایط محیطی غیرمناسب در فرآیندهایی که نیاز به دما، رطوبت یا نور خاص دارند.
  - دما و رطوبت نامناسب در انبارها یا اتاق‌های تولید می‌تواند بر کیفیت محصول تأثیر منفی بگذارد.

### ج) مستند سازی خطرات

- استفاده از ابزارهای مختلف مانند نمودارهای علت و معلول (Fishbone Diagram) و چک‌لیست‌ها برای شناسایی و ثبت خطرات به‌طور کامل و دقیق.

### • برگه‌های شناسایی ریسک: (Risk Assessment Sheets)

- هر ریسک به‌طور دقیق توصیف می‌شود و با استفاده از مقیاس شدت، احتمال و قابلیت کشف ارزیابی می‌شود.

## 3. تحلیل ریسک‌ها (Risk Analysis)

### الف) ارزیابی شدت (Severity)

- تعیین میزان اثر هر ریسک بر کیفیت محصول نهایی و ایمنی مصرف‌کننده:
  - آلودگی میکروبی: شدت بالا، چون می‌تواند باعث آلودگی دارو و تهدید سلامت مصرف‌کننده شود.
  - نقص در بسته‌بندی: شدت متوسط، چون ممکن است منجر به آسیب به محصول نهایی شود.
  - خطای انسانی: شدت متوسط، زیرا احتمال دارد که تنها در موارد خاص یا هنگام وقوع تعداد زیاد خطاها مشکل‌ساز شود.

### ب) ارزیابی احتمال وقوع (Probability)

- ارزیابی احتمال بروز هر ریسک با توجه به داده‌های تاریخی، وضعیت فعلی کنترل‌ها و عملکرد سیستم‌های موجود.
  - آلودگی میکروبی: احتمال متوسط (در صورتی که از پروتکل‌های بهداشتی پیروی نشود، احتمال آن افزایش می‌یابد).
  - نقص در بسته‌بندی: احتمال پایین (با استفاده از سیستم‌های بسته‌بندی خودکار، احتمال کاهش می‌یابد).
  - خطای انسانی: احتمال متوسط (با آموزش مناسب و استفاده از پروتکل‌های استاندارد، احتمال کاهش می‌یابد).

### ج) ارزیابی قابلیت کشف (Detectability)

- ارزیابی میزان احتمال شناسایی سریع هر ریسک:
- آلودگی میکروبی: قابلیت کشف بالا، زیرا تست‌های میکروبی انجام می‌شود.
- نقص در بسته‌بندی: قابلیت کشف متوسط، زیرا ممکن است نیاز به بررسی‌های بصری دقیق‌تری داشته باشد.
- خطای انسانی: قابلیت کشف پایین، زیرا ممکن است نیاز به بررسی دقیق‌تری از فرآیند تولید باشد.

### د) محاسبه RPN

- برای هر ریسک محاسبه RPN به صورت زیر انجام می‌شود:  $RPN = \text{Severity} \times \text{Probability} \times \text{Detectability}$

مثال:

- آلودگی میکروبی 9: (شدت)  $\times$  4 (احتمال)  $\times$  3 (قابلیت کشف) = 108
- نقص در بسته‌بندی 6: (شدت)  $\times$  2 (احتمال)  $\times$  4 (قابلیت کشف) = 48
- خطای انسانی 5: (شدت)  $\times$  3 (احتمال)  $\times$  2 (قابلیت کشف) = 30

### 4. ارزیابی و اولویت‌بندی ریسک‌ها (Risk Evaluation)

#### الف) مقایسه با معیارهای قابل قبول

- ریسک‌هایی که RPN آنها بیشتر از یک مقدار آستانه (مثلاً 60) باید به عنوان ریسک‌های با اولویت بالا در نظر گرفته شوند.
- آلودگی میکروبی با RPN=108 به عنوان ریسک اولویت بالا شناسایی می‌شود.

#### ب) اولویت‌بندی

- ریسک‌ها به ترتیب اولویت بر اساس RPN ارزیابی می‌شوند و اقداماتی برای کاهش آنها انجام می‌شود.
- ریسک‌های با RPN بیشتر از 80 اقدامات فوری مورد نیاز.
- ریسک‌های با RPN بین 50 تا 80 نیاز به نظارت و کنترل ویژه.
- ریسک‌های با RPN کمتر از 50 قابل قبول اما همچنان باید پایش شوند.

### 5. کنترل ریسک‌ها (Risk Control)

#### الف) انتخاب و اجرای اقدامات کنترلی

اقدامات کنترلی متناسب با هر ریسک شناسایی شده طراحی و اجرا می‌شوند. این اقدامات برای کاهش احتمال وقوع، شدت اثر، یا بهبود قابلیت کشف ریسک طراحی شده‌اند.

#### 1. آلودگی میکروبی:

- کنترل محیط تولید:
  - نصب سیستم‌های تهویه مطبوع مجهز به فیلترهای HEPA برای تصفیه هوای اتاق تولید و بسته‌بندی.
  - تنظیم فشار مثبت در اتاق‌های تولید برای جلوگیری از ورود ذرات و آلودگی‌های خارجی.
- کنترل تجهیزات:
  - استریل‌سازی دوره‌ای تجهیزات تولید و بسته‌بندی با استفاده از روش‌هایی مانند بخار، اتوکلاو، یا گاز اتیلن اکساید.
- پروتکل‌های بهداشتی:
  - تقویت برنامه‌های تمیزکاری و ضدعفونی روزانه برای تجهیزات و محیط تولید.
  - استفاده از مواد ضدعفونی مناسب و تأییدشده.

#### 2. نقص در بسته‌بندی:

- فناوری‌های پیشرفته:
  - استفاده از سیستم‌های خودکار بسته‌بندی مجهز به سنسورهای پیشرفته برای اطمینان از دقت در وزن‌کشی، سیلینگ، و چسباندن برچسب‌ها.
- کنترل کیفیت:
  - افزایش تعداد بازرسی‌های بصری و آزمون‌های مکانیکی در انتهای خط تولید برای اطمینان از سلامت بسته‌بندی.
  - اجرای آزمایش‌های Leak Test برای اطمینان از عدم ورود هوا یا رطوبت به بسته‌بندی محصول.
- طراحی بسته‌بندی:



### ج) ارزیابی قابلیت کشف (Detectability)

- ارزیابی میزان احتمال شناسایی سریع هر ریسک:
  - آلودگی میکروبی: قابلیت کشف بالا، زیرا تست‌های میکروبی انجام می‌شود.
  - نقص در بسته‌بندی: قابلیت کشف متوسط، زیرا ممکن است نیاز به بررسی‌های بصری دقیق‌تری داشته باشد.
  - خطای انسانی: قابلیت کشف پایین، زیرا ممکن است نیاز به بررسی دقیق‌تری از فرآیند تولید باشد.

### د) محاسبه RPN

- برای هر ریسک محاسبه RPN به صورت زیر انجام می‌شود:  $RPN = \text{Severity} \times \text{Probability} \times \text{Detectability}$   
مثال:

- آلودگی میکروبی 9: (شدت)  $4 \times$  (احتمال)  $3 \times$  (قابلیت کشف) = 108
- نقص در بسته‌بندی 6: (شدت)  $2 \times$  (احتمال)  $4 \times$  (قابلیت کشف) = 48
- خطای انسانی 5: (شدت)  $3 \times$  (احتمال)  $2 \times$  (قابلیت کشف) = 30

### 4. ارزیابی و اولویت‌بندی ریسک‌ها (Risk Evaluation)

#### الف) مقایسه با معیارهای قابل قبول

- ریسک‌هایی که RPN آنها بیشتر از یک مقدار آستانه (مثلاً 60) باید به عنوان ریسک‌های با اولویت بالا در نظر گرفته شوند.
  - آلودگی میکروبی با  $RPN=108$  به عنوان ریسک اولویت بالا شناسایی می‌شود.

#### ب) اولویت‌بندی

- ریسک‌ها به ترتیب اولویت بر اساس RPN ارزیابی می‌شوند و اقداماتی برای کاهش آنها انجام می‌شود.
  - ریسک‌های با RPN بیشتر از 80: اقدامات فوری مورد نیاز.
  - ریسک‌های با RPN بین 50 تا 80: نیاز به نظارت و کنترل ویژه.
  - ریسک‌های با RPN کمتر از 50: قابل قبول اما همچنان باید پایش شوند.

### 5. کنترل ریسک‌ها (Risk Control)

#### الف) انتخاب و اجرای اقدامات کنترلی

اقدامات کنترلی متناسب با هر ریسک شناسایی شده طراحی و اجرا می‌شوند. این اقدامات برای کاهش احتمال وقوع، شدت اثر، یا بهبود قابلیت کشف ریسک طراحی شده‌اند.

#### 1. آلودگی میکروبی:

- کنترل محیط تولید:
  - نصب سیستم‌های تهویه مطبوع مجهز به فیلترهای HEPA برای تصفیه هوای اتاق تولید و بسته‌بندی.
  - تنظیم فشار مثبت در اتاق‌های تولید برای جلوگیری از ورود ذرات و آلودگی‌های خارجی.
- کنترل تجهیزات:
  - استریل‌سازی دوره‌ای تجهیزات تولید و بسته‌بندی با استفاده از روش‌هایی مانند بخار، اتوکلاو، یا گاز اتیلن اکساید.
- پروتکل‌های بهداشتی:
  - تقویت برنامه‌های تمیزکاری و ضدعفونی روزانه برای تجهیزات و محیط تولید.
  - استفاده از مواد ضدعفونی مناسب و تأیید شده.

#### 2. نقص در بسته‌بندی:

- فناوری‌های پیشرفته:
  - استفاده از سیستم‌های خودکار بسته‌بندی مجهز به سنسورهای پیشرفته برای اطمینان از دقت در وزن‌کشی، سیلینگ، و چسباندن برچسب‌ها.
- کنترل کیفیت:
  - افزایش تعداد بازرسی‌های بصری و آزمون‌های مکانیکی در انتهای خط تولید برای اطمینان از سلامت بسته‌بندی.
  - اجرای آزمایش‌های Leak Test برای اطمینان از عدم ورود هوا یا رطوبت به بسته‌بندی محصول.
- طراحی بسته‌بندی:

- بازنگری در طراحی مواد بسته‌بندی برای مقاومت بیشتر در برابر عوامل محیطی (مانند رطوبت و نور).

### 3. خطای انسانی:

#### • آموزش پرسنل:

- برگزاری دوره‌های آموزشی مستمر درباره فرآیندهای تولید، کنترل کیفیت، و مستندسازی.
- شبیه‌سازی سناریوهای مختلف ریسک برای آشنایی کارکنان با نحوه برخورد با مشکلات.

#### • اتوماسیون فرآیندها:

- استفاده از سیستم‌های خودکار اندازه‌گیری، مخلوط‌سازی، و کنترل وزن برای کاهش وابستگی به نیروی انسانی.
- پیاده‌سازی نرم‌افزارهای مدیریت تولید و کیفیت (مانند ERP یا MES).

#### • سیستم‌های نظارتی:

- نصب دوربین‌های مدار بسته و سیستم‌های مانیتورینگ آنلاین برای پایش فرآیندها.
- استفاده از SOP و Checklists های استاندارد برای اجرای دقیق مراحل کاری.

### ب) پیاده‌سازی اقدامات کنترلی

برای تضمین موفقیت اقدامات کنترلی، مراحل زیر اجرا می‌شود:

#### 1. تعیین مسئولیت‌ها:

- اختصاص مسئولیت نظارت بر هر اقدام کنترلی به واحدهای مشخص (QC، QA، تولید).
- تعیین سرپرستان خط تولید برای نظارت بر اجرای صحیح پروتکل‌ها.

#### 2. آزمایش تأثیر اقدامات:

- بررسی تأثیر هر اقدام کنترلی از طریق آزمون‌های دوره‌ای و تحلیل داده‌ها.
- اجرای فرآیندهای Pilot یا تست اولیه برای ارزیابی کارایی اقدامات جدید.

#### 3. مستندسازی اقدامات کنترلی:

- ثبت تمام مراحل اجرای اقدامات کنترلی در فرم‌های گزارش‌دهی استاندارد.
- نگهداری سوابق اقدامات کنترلی برای ارائه به سازمان‌های نظارتی (مانند PIC/S یا GMP).

#### 4. نظارت و بازنگری:

- بررسی مداوم فرآیندها برای اطمینان از اعمال مؤثر اقدامات کنترلی.
- بازنگری دوره‌ای اقدامات کنترلی و به‌روزرسانی آن‌ها بر اساس تحلیل‌های جدید یا تغییر در استانداردها.

#### 5. ادغام اقدامات با مدیریت ریسک کیفیت (QRM):

- اقدامات کنترلی بخشی از فرآیند QRM می‌شوند و باید با ابزارهایی مانند FMEA و CAPA تحلیل و پایش شوند.
- تعیین شاخص‌های عملکرد کلیدی (KPIs) برای اندازه‌گیری اثربخشی اقدامات.

### پشتیبانی مستندات:

- تمامی اقدامات باید در قالب SOPهای رسمی ثبت شوند.

- اطلاعات زیر در مستندات گنجانده می‌شود:

- شرح کامل اقدامات کنترلی.
- افراد مسئول اجرا و نظارت.
- شاخص‌های کلیدی عملکرد (KPI).
- زمان‌بندی و برنامه‌های بازنگری.

این مرحله به تضمین اثربخشی و پایداری اقدامات کنترلی کمک می‌کند و زمینه انطباق با استانداردهای PIC/S و سایر الزامات رگولاتوری را فراهم می‌کند.

### 6. بازنگری و بهبود مستمر (Risk Review and Continuous Improvement)

بازنگری و بهبود مستمر بخشی کلیدی از پیاده‌سازی مدیریت ریسک کیفیت (QRM) است و به تضمین پایداری و اثربخشی اقدامات کنترلی کمک می‌کند. در این مرحله، تمام ریسک‌ها، اقدامات کنترلی و تغییرات در فرآیندها به‌طور منظم بازنگری می‌شوند.

#### الف) ارزیابی اثربخشی اقدامات کنترلی

##### 1. هدف:

- بررسی اثربخشی اقداماتی که برای کاهش یا حذف ریسک‌ها اجرا شده‌اند.



○ اطمینان از اینکه اقدامات کنترلی باعث بهبود کیفیت و کاهش احتمال وقوع خطا شده‌اند.

2. روش‌ها:

- بررسی شاخص‌های عملکرد (KPIs) مربوط به ریسک‌ها، مانند تعداد انحرافات (Deviations)، خرابی تجهیزات یا شکایات مشتری.
- اجرای آزمایش‌های کنترل کیفیت (QC) برای ارزیابی محصول نهایی و مواد اولیه.

3. مستندات:

○ تهیه گزارش بازنگری اقدامات کنترلی (Risk Control Review Report) شامل:

- نتایج پایش اقدامات کنترلی.
- شواهدی مبنی بر اثربخشی اقدامات.
- پیشنهادات برای بهبود بیشتر.

(ب) مدیریت تغییرات (Change Control)

1. هدف:

- ارزیابی تأثیر تغییرات در فرآیندهای تولید، تجهیزات، مواد اولیه یا روش‌ها بر ریسک‌های موجود.

2. روش‌ها:

- اجرای ارزیابی ریسک مجدد (Risk Re-assessment) برای تغییرات پیشنهادی.
- تحلیل اثر تغییرات بر روی شدت (Severity)، احتمال وقوع (Probability) و قابلیت کشف (Detectability).

3. مستندات:

○ تهیه گزارش مدیریت تغییرات (Change Control Report) شامل:

- شرح تغییرات.
- تحلیل ریسک‌های جدید یا اصلاح‌شده.
- اقدامات کنترلی پیشنهادی برای تغییرات.

(ج) بازنگری دوره‌ای (Periodic Risk Review)

1. هدف:

- بررسی دوره‌ای ریسک‌ها و تطبیق فرآیندها با تغییرات در شرایط عملیاتی، قوانین یا استانداردها.

2. مراحل بازنگری:

- ارزیابی تغییرات در فرآیندها، تجهیزات یا مواد اولیه.
- تحلیل داده‌های جدید (مانند نتایج آزمایش‌های QC یا شکایات مشتری).
- بررسی تغییرات در استانداردها و قوانین (مانند PIC/S یا ICH Q9).

3. مستندات:

○ تهیه گزارش بازنگری دوره‌ای ریسک (Periodic Risk Review Report) شامل:

- فهرست ریسک‌های جدید یا تغییر یافته.
- وضعیت اقدامات کنترلی موجود.
- پیشنهادات برای بهبود فرآیندها.

(د) اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه (CAPA)

1. هدف:

- اجرای اقدامات اصلاحی برای رفع مشکلات شناسایی شده.
- اجرای اقدامات پیشگیرانه برای جلوگیری از بروز مشکلات مشابه در آینده.

2. فرآیند CAPA:

- شناسایی علت ریشه‌ای مشکل (Root Cause Analysis).
- تعیین اقدامات اصلاحی برای رفع مشکل.
- اجرای اقدامات پیشگیرانه برای جلوگیری از تکرار مشکل.

3. مستندات:

○ تهیه گزارش CAPA شامل:

- شرح مشکل و علت ریشه‌ای آن.

▪ اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه.

▪ ارزیابی اثربخشی اقدامات.

#### ه) بهبود مستمر (Continuous Improvement)

1. هدف:

- ایجاد فرهنگ بهبود مستمر در سازمان.
- کاهش ریسک‌ها و ارتقاء کیفیت محصولات در طول زمان.

2. روش‌ها:

- استفاده از تکنیک‌های بهبود مستمر مانند Six Sigma یا Lean Management.
- تشویق کارکنان به ارائه پیشنهادات برای بهبود فرآیندها.

3. مستندات:

- تهیه گزارش‌های بهبود مستمر شامل:
  - تغییرات پیشنهادی.
  - نتایج اقدامات بهبود.
  - تأثیر بهبود بر کیفیت محصول و کاهش ریسک‌ها.

چرا بازنگری و بهبود مستمر مهم است؟

1. افزایش انطباق با قوانین و استانداردها:

- استانداردهای صنعت داروسازی مانند PIC/S و ICH به‌طور مداوم به‌روزرسانی می‌شوند و بازنگری ریسک‌ها باعث تطبیق فرآیندها با این تغییرات می‌شود.

2. افزایش کارایی و کاهش هزینه‌ها:

- با شناسایی و حذف ریسک‌ها، هزینه‌های مرتبط با خرابی‌ها، انحرافات و شکایات کاهش می‌یابد.

3. افزایش رضایت مشتریان:

- محصولات با کیفیت بالاتر و ریسک کمتر باعث افزایش رضایت مشتریان و اعتماد بازار می‌شوند.

7. مستندسازی در QRM بر اساس PIC/S و ICH Q9

مستندسازی یکی از ارکان اصلی پیاده‌سازی مدیریت ریسک کیفیت (QRM) است که باید به‌صورت دقیق و شفاف انجام شود. مستندات باید تمام مراحل شناسایی، تحلیل، ارزیابی، کنترل، و بازنگری ریسک‌ها را پوشش دهند. برخی از مهم‌ترین مستندات مورد نیاز در QRM عبارتند از:

#### الف) مستندات اصلی QRM

1. برنامه مدیریت ریسک کیفیت: (QRM Plan)

- اهداف و دامنه QRM.
- اعضای تیم و مسئولیت‌ها.
- روش‌ها و ابزارهای مورد استفاده مانند FMEA، Fishbone Diagram و غیره.
- معیارهای پذیرش ریسک (Risk Acceptance Criteria).
- جدول زمانی اجرای QRM.

2. ارزیابی اولیه ریسک‌ها: (Risk Assessment Report)

- فهرست ریسک‌های شناسایی شده.
- نتایج محاسبه RPN برای هر ریسک.
- دلایل اولویت‌بندی ریسک‌ها.

3. برنامه اقدامات کنترلی: (Risk Control Plan)

- اقدامات پیشنهادی برای کاهش یا حذف ریسک‌ها.
- مسئولیت‌های اجرایی برای هر اقدام کنترلی.
- زمان‌بندی اجرا و معیارهای موفقیت.

4. گزارش بازنگری ریسک: (Risk Review Report)

- نتایج بازنگری دوره‌ای ریسک‌ها.
- تغییرات ایجاد شده در ارزیابی اولیه (در صورت وجود).



○ اثربخشی اقدامات کنترلی.

(ب) مستندات مرتبط با فرآیندها و تجهیزات

1. گزارش تحلیل ریسک تجهیزات:

- ارزیابی خطرات مربوط به ماشین‌آلات و تجهیزات (مانند خرابی دستگاه کپسول‌سازی، مشکلات در دستگاه‌های بسته‌بندی).
- برنامه‌های نگهداری و کالیبراسیون پیشگیرانه.
- اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه (CAPA) در صورت بروز مشکلات.

2. دستورالعمل‌های عملیاتی استاندارد: (SOPs)

- SOP برای تمیزکاری و ضدعفونی تجهیزات.
- SOP برای کنترل آلودگی میکروبی در محیط تولید.
- SOP برای فرآیندهای تولید، بسته‌بندی، و انبارداری.

3. ثبت وقایع و انحرافات: (Deviation Reports)

- مستندسازی هرگونه انحراف از روش‌های استاندارد تولید.
- تحلیل علل ریشه‌ای انحراف (Root Cause Analysis).
- اقدامات اصلاحی برای جلوگیری از تکرار.

(ج) مستندات مربوط به نظارت و پایش

1. گزارش‌های پایش محیطی:

- ثبت شرایط دما، رطوبت و آلودگی میکروبی در بخش‌های تولید و انبار.
- ارزیابی انطباق شرایط محیطی با معیارهای تعیین شده.

2. گزارش‌های کنترل کیفیت: (QC)

- نتایج آزمایش‌های مواد اولیه، محصول میانی و محصول نهایی.
- ارزیابی کیفیت بسته‌بندی نهایی.
- گزارش‌های عدم تطابق (Non-Conformance Reports).

3. گزارش‌های آموزش کارکنان:

- ثبت برنامه‌های آموزشی مرتبط با QRM.
- ارزیابی میزان تسلط کارکنان بر روش‌های مدیریت ریسک.

(د) ابزارهای تحلیلی و خروجی‌های مستندات

1. نمودارهای تحلیل علت و معلول: (Fishbone Diagram)

- استفاده برای شناسایی ریشه‌های ریسک‌ها در فرآیندهای تولید و کنترل.

2. ماتریس ارزیابی ریسک:

- ماتریس سه‌بعدی برای ترکیب شدت، احتمال و قابلیت کشف (Severity, Probability, Detectability).
- استفاده برای اولویت‌بندی ریسک‌ها.

3. جداول: FMEA (Failure Mode and Effect Analysis)

- تحلیل حالات بالقوه خرابی در فرآیند تولید، بسته‌بندی و انبارداری.
- محاسبه RPN برای هر حالت خرابی.

8. آموزش کارکنان برای اجرای QRM

برای اطمینان از پیاده‌سازی موفقیت‌آمیز QRM در شرکت، کارکنان باید به‌طور مستمر آموزش ببینند.

1. آموزش‌های پایه:

- معرفی اصول مدیریت ریسک کیفیت و اهداف QRM.
- آشنایی با قوانین و استانداردهای مرتبط (مانند PIC/S، ICH Q9).

2. آموزش‌های فنی:

- روش‌های شناسایی ریسک (Brainstorming)، Fishbone Diagram و غیره.
- استفاده از ابزارهای تحلیل ریسک (مانند FMEA).

3. آموزش‌های عملیاتی:

- نحوه ثبت انحرافات و گزارش دهی مشکلات.
- روش های اجرای اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه (CAPA)

#### 4. آموزش های اختصاصی:

- آموزش کار با تجهیزات خاص (مانند دستگاه های کیسول سازی یا بسته بندی).
- رعایت پروتکل های بهداشتی و تمیز کاری.

#### 9. بازنگری و بهبود مستمر

فرآیند QRM نباید به صورت یک بار اجرا شود، بلکه نیاز به بازنگری و بهبود مستمر دارد:

##### 1. ارزیابی دوره ای:

- بررسی اثربخشی اقدامات کنترلی.
- تحلیل تغییرات در فرآیند تولید یا مقررات.

##### 2. مدیریت تغییرات:

- هرگونه تغییر در مواد اولیه، تجهیزات یا فرآیندها باید تحت مدیریت تغییرات ارزیابی شود.
- تأثیر تغییرات بر کیفیت محصول و ریسک های موجود باید تحلیل و مستندسازی شود.

##### 3. پایش شاخص های عملکرد:

- ردیابی تعداد انحرافات، شکایات مشتری، و RPN های کاهش یافته برای اندازه گیری اثربخشی QRM.

##### 4. ممیزی داخلی و خارجی:

- اجرای ممیزی های داخلی برای ارزیابی پیاده سازی QRM.
- آمادگی برای ممیزی های خارجی توسط سازمان های نظارتی یا مشتریان.

#### 10. نتیجه گیری

پیاده سازی QRM در صنعت داروسازی بر اساس استانداردهای PIC/S و ICH Q9 نیازمند رویکردی سیستماتیک، مستندات دقیق، و تلاش مستمر برای کاهش ریسک ها است. برای موفقیت در این مسیر:

- شناسایی و تحلیل ریسک ها باید با استفاده از ابزارهای استاندارد انجام شود.
- اقدامات کنترلی باید به صورت دقیق و شفاف مستند شوند.
- کارکنان باید به خوبی آموزش ببینند و در فرآیند QRM مشارکت داشته باشند.
- بازنگری و بهبود مداوم باید بخشی جدایی ناپذیر از فرآیند باشد.



**سناریو: مقدار ماده مؤثره موجود در فرمولاسیون مکمل دارویی کمتر از مقدار گزارش شده در جدول مقادیر یا ثبت شده در پرونده رگولاتوری**

**مسئله اصلی:**

یکی از سری های تولیدی مکمل دارویی، حاوی مقدار ماده مؤثره ای (مثلاً ویتامین C یا ویتامین D) کمتر از مقدار اعلام شده در برچسب محصول است. این مشکل منجر به نگرانی های مربوط به کیفیت، انطباق رگولاتوری و احتمال ریکال شده است.

اکنون این مشکل با ابزارهای **QRM** از جمله **FMEA** و نمودار علت و معلول (**Fishbone Diagram**) تحلیل می شود.

**1. ابزار اول: تحلیل حالات بالقوه خرابی و اثرات آن (FMEA)**

**الف) شناسایی مؤلفه ها و مراحل تولید**

مراحل و مؤلفه های مرتبط با مشکل شناسایی می شوند:

1. تأمین مواد اولیه.
2. آماده سازی فرمولاسیون (Mixing & Blending).
3. کنترل کیفیت درون فرآیندی (In-Process Controls - IPC).
4. بسته بندی و برچسب گذاری.
5. مستندسازی و گزارش دهی.

**ب) جدول FMEA**

مرحله فرآیند	حالت خرابی	علت بالقوه	اثر بالقوه	شدت (S)	احتمال وقوع (O)	قابلیت کشف (D)	RPN	اقدامات پیشنهادی
تأمین مواد اولیه	ماده مؤثره کیفیت کافی ندارد	تأمین کننده استانداردها را رعایت نکرده است	کاهش اثربخشی محصول	9	6	5	270	تأیید مجدد تأمین کنندگان و دریافت گواهی آنالیز.
آماده سازی	وزن کشی اشتباه ماده مؤثره	خطای انسانی یا تنظیمات نامناسب تجهیزات	مقدار کمتر ماده مؤثره در محصول نهایی	8	4	5	160	آموزش کارکنان و کالیبراسیون تجهیزات.
کنترل کیفیت IPC	تست دقیق درون فرآیندی انجام نشده	ضعف در SOP یا بی توجهی پرسنل QC	تشخیص دیر هنگام نقص	7	5	4	140	تقویت SOP و افزایش تعداد نمونه برداری.
بسته بندی	اشتباه در برچسب گذاری	خطای انسانی یا عدم تأیید نهایی QC	گزارش نادرست مقدار ماده مؤثره روی برچسب	9	3	3	81	دو مرحله تأیید برچسب توسط QC.
مستندسازی	نقص در ثبت مقادیر واقعی تولید شده	ضعف در نظارت یا استانداردهای مستندسازی	عدم شفافیت در پرونده رگولاتوری	6	3	3	54	آموزش پرسنل مستندسازی و استفاده از نرم افزارهای ERP.

**تحلیل جدول FMEA:**

1. بالاترین مقدار RPN (270) مربوط به تأمین مواد اولیه با کیفیت پایین است.
  - اقدام پیشنهادی: ممیزی و تأیید مجدد تأمین کنندگان.
2. خطای وزن کشی و خطای کنترل کیفیت درون فرآیندی نیز دارای مقادیر RPN بالا هستند.
  - اقدام پیشنهادی: آموزش پرسنل و افزایش تعداد تست های IPC.
3. مراحل بسته بندی و مستندسازی نیز ریسک دارند اما به دلیل شدت کمتر، اولویت کمتری دارند.

**2. ابزار دوم: نمودار علت و معلول (Fishbone Diagram)**

هدف: شناسایی علل ریشه ای کاهش مقدار ماده مؤثره.

دسته بندی علل:

علل بر اساس دسته بندی های **Man, Material, Machine, Method, Environment** تحلیل می شوند.

**1. انسان (Man):**

- آموزش ناکافی پرسنل تولید یا QC
- بی توجهی کارکنان در وزن کشی یا نمونه برداری.

**2. مواد اولیه (Material):**

- کیفیت پایین ماده مؤثره دریافتی از تأمین کننده.
- عدم بررسی دقیق گواهی های تأمین کننده (COA).
- تغییر تأمین کننده بدون ارزیابی دقیق.

**3. تجهیزات (Machine):**

- کالیبراسیون نامناسب دستگاه های وزن کشی.
- خرابی یا نقص تجهیزات مخلوط کننده.

#### 4. روش‌ها: (Method)

- ضعف در SOP ها یا عدم انطباق با استانداردهای PIC/S و GMP
- فرآیند ناکافی کنترل کیفیت درون‌فرآیندی (IPC)

#### 5. محیط: (Environment)

- تأثیر رطوبت یا دما بر پایداری ماده مؤثره
- آلودگی احتمالی در محیط تولید

#### نمودار علت و معلول:



#### 3. اقدامات پیشنهادی پس از تحلیل: (Corrective and Preventive Actions - CAPA)

##### الف) اقدامات اصلاحی: (Corrective Actions)

1. بهبود کنترل کیفیت مواد اولیه:
  - استفاده از تجهیزات پیشرفته (مانند HPLC یا FTIR) برای بررسی مواد اولیه.
  - دریافت و تأیید گواهی آنالیز از تأمین‌کنندگان.
2. بهبود فرآیند تولید:
  - بازنگری SOP ها برای فرآیند وزن‌کشی، مخلوط‌سازی و کنترل کیفیت.
  - افزایش تعداد نمونه‌برداری در طول تولید (براساس حجم دسته تولید).
3. کنترل فرآیند بسته‌بندی:
  - تأیید برچسب‌گذاری توسط حداقل دو نفر از بخش QC.
4. بازنگری مستندات:
  - بررسی و اصلاح مستندات فرآیند تولید برای اطمینان از انطباق با قوانین رگولاتوری.

##### ب) اقدامات پیشگیرانه: (Preventive Actions)

1. ارزیابی تأمین‌کنندگان:
  - برنامه ممیزی دوره‌ای تأمین‌کنندگان براساس استانداردهای GMP.
  - افزودن الزامات دقیق‌تر برای کنترل کیفیت تأمین‌کنندگان.
2. آموزش:
  - برگزاری دوره‌های آموزشی برای پرسنل تولید و QC در زمینه دقت وزن‌کشی و کنترل کیفیت.
3. ارتقای سیستم‌های QC و QA:
  - اجرای آزمون‌های پیشرفته‌تر مانند **content uniformity** برای بررسی یکنواختی مواد مؤثره در محصول.
  - پیاده‌سازی **نرم‌افزارهای مدیریت کیفیت** برای کنترل بهتر مستندات و نتایج آزمایش‌ها.
4. بهبود مدیریت ریسک:
  - استفاده از ابزارهای (QRM) مانند FMEA برای شناسایی و مدیریت ریسک‌های مشابه در آینده.

#### نتیجه‌گیری:

- تحلیل FMEA و نمودار علت و معلول نشان داد که مشکل به عوامل متعددی مرتبط است، اما ضعف در تأمین مواد اولیه و کنترل کیفیت درون‌فرآیندی، اصلی‌ترین دلایل هستند.
- با اجرای اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه، ریسک کاهش مقدار ماده مؤثره در محصولات آینده کاهش یافته و انطباق با قوانین رگولاتوری تضمین می‌شود.

تمرین عملی: پیاده‌سازی مدیریت ریسک کیفیت (QRM) در صنعت داروسازی بر اساس PIC/S



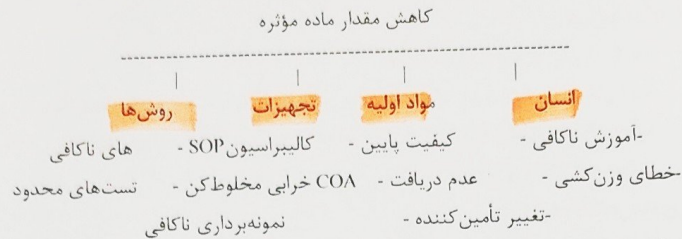
#### 4. روش‌ها: (Method)

- ضعف در SOP ها یا عدم انطباق با استانداردهای PIC/S و GMP.
- فرآیند ناکافی کنترل کیفیت درون فرآیندی (IPC)

#### 5. محیط: (Environment)

- تأثیر رطوبت یا دما بر پایداری ماده مؤثره.
- آلودگی احتمالی در محیط تولید.

نمودار علت و معلول:



#### 3. اقدامات پیشنهادی پس از تحلیل: (Corrective and Preventive Actions - CAPA)

##### الف) اقدامات اصلاحی: (Corrective Actions)

1. بهبود کنترل کیفیت مواد اولیه:
  - استفاده از تجهیزات پیشرفته مانند HPLC یا FTIR برای بررسی مواد اولیه.
  - دریافت و تأیید گواهی آنالیز از تأمین‌کنندگان.
2. بهبود فرآیند تولید:
  - بازنگری SOP ها برای فرآیند وزن‌کشی، مخلوط‌سازی و کنترل کیفیت.
  - افزایش تعداد نمونه‌برداری در طول تولید (براساس حجم دسته تولید).
3. کنترل فرآیند بسته‌بندی:
  - تأیید برجسب‌گذاری توسط حداقل دو نفر از بخش QC.
4. بازنگری مستندات:
  - بررسی و اصلاح مستندات فرآیند تولید برای اطمینان از انطباق با قوانین رگولاتوری.

##### ب) اقدامات پیشگیرانه: (Preventive Actions)

1. ارزیابی تأمین‌کنندگان:
  - برنامه ممیزی دوره‌ای تأمین‌کنندگان براساس استانداردهای GMP.
  - افزودن الزامات دقیق‌تر برای کنترل کیفیت تأمین‌کنندگان.
2. آموزش:
  - برگزاری دوره‌های آموزشی برای پرسنل تولید و QC در زمینه دقت وزن‌کشی و کنترل کیفیت.
3. ارتقای سیستم‌های QC و QA:
  - اجرای آزمون‌های پیشرفته‌تر مانند **content uniformity** برای بررسی یکنواختی مواد مؤثره در محصول.
  - پیاده‌سازی نرم‌افزارهای مدیریت کیفیت برای کنترل بهتر مستندات و نتایج آزمایش‌ها.
4. بهبود مدیریت ریسک:
  - استفاده از ابزارهای (QRM مانند FMEA) برای شناسایی و مدیریت ریسک‌های مشابه در آینده.

نتیجه‌گیری:

- تحلیل FMEA و نمودار علت و معلول نشان داد که مشکل به عوامل متعددی مرتبط است، اما ضعف در تأمین مواد اولیه و کنترل کیفیت درون فرآیندی، اصلی‌ترین دلایل هستند.
- با اجرای اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه، ریسک کاهش مقدار ماده مؤثره در محصولات آینده کاهش یافته و انطباق با قوانین رگولاتوری تضمین می‌شود.

تمرین عملی: پیاده‌سازی مدیریت ریسک کیفیت (QRM) در صنعت داروسازی بر اساس PIC/S

## هدف تمرین:

آشنایی شرکت کنندگان با مفاهیم عملی QRM، شناسایی و تحلیل ریسک‌ها، و ارائه راهکارهای کنترلی بر اساس استانداردهای PIC/S.

## ساختار تمرین

### بخش 1: معرفی سناریو (10 دقیقه)

1. ارائه یک سناریوی واقعی:
  - مسئله: در یک شرکت تولیدکننده مکمل دارویی، مقداری از محصول نهایی حاوی ماده مؤثره کمتر از مقدار اعلام شده در برچسب محصول است. این مشکل منجر به گزارش رگولاتوری و احتمال ریکال شده است.
  - اطلاعات اولیه سناریو:
    - مکمل دارویی: قرص‌های ویتامین D3.
    - مشکل شناسایی شده: ماده مؤثره موجود در محصول نهایی کمتر از مقدار مورد تأیید در پرونده ثبت شده.
    - مراحل کلیدی تولید: تأمین مواد اولیه، مخلوط‌سازی، کنترل کیفیت درون‌فرآیندی (IPC)، و بسته‌بندی.
    - استانداردها: GMP و الزامات PIC/S.

### بخش 2: تقسیم گروه‌ها و تعیین نقش‌ها (5 دقیقه)

- شرکت کنندگان به تیم‌های 5-7 نفره تقسیم می‌شوند.
- نقش‌ها در هر گروه:
  1. مدیر تولید.
  2. مدیر تضمین کیفیت (QA).
  3. مسئول کنترل کیفیت (QC).
  4. مسئول تأمین مواد اولیه.
  5. مهندس فرآیند.
  6. مشاور مدیریت ریسک.

### بخش 3: مراحل عملی تمرین

#### مرحله 1: شناسایی ریسک‌ها (15 دقیقه)

- هر گروه باید تمامی مراحل فرآیند تولید را بررسی کرده و ریسک‌های بالقوه مربوط به سناریو را شناسایی کند.
- ابزار: نمودار جریان فرآیند (Process Flow Diagram) برای هدایت تحلیل.

#### چک‌لیست راهنما برای شناسایی ریسک‌ها:

1. **تأمین مواد اولیه:**
    - کیفیت ماده اولیه و صحت گواهی آنالیز (COA).
    - تأیید تأمین کنندگان.
  2. **تولید:**
    - خطای وزن‌کشی یا ترکیب مواد.
    - تنظیمات تجهیزات تولید.
    - مخلوط‌سازی ناکافی.
  3. **کنترل کیفیت:**
    - تعداد ناکافی تست‌های درون‌فرآیندی (IPC).
    - استفاده از روش‌های نادرست آزمون.
  4. **بسته‌بندی:**
    - خطای برچسب‌گذاری.
    - مشکلات سیلینگ بسته‌ها.
- خروجی: فهرستی از ریسک‌ها برای مرحله تحلیل.

#### مرحله 2: تحلیل ریسک‌ها با FMEA (20 دقیقه)

- گروه‌ها از ابزار (FMEA) تحلیل حالات بالقوه خرابی و اثرات آن (برای ارزیابی ریسک‌های شناسایی شده استفاده می‌کنند).

جدول نمونه برای تکمیل:



مرحله/فرآیند	ریسک شناسایی شده	علت بالقوه	اثر بالقوه	RPN	D	O	S
تأمین مواد اولیه	کیفیت پایین ماده مؤثره	تأمین کننده نامعتبر	کاهش اثربخشی محصول	270	5	6	9
مخلوط سازی	یکنواختی ناکافی	زمان ناکافی هم زدن	ماده مؤثره غیر یکنواخت	160	4	5	8
کنترل کیفیت (QC)	تست ناکافی در طول فرآیند	خطای انسانی	شناسایی دیر هنگام	112	4	4	7

### مرحله 3: کنترل ریسک‌ها (15 دقیقه)

- گروه‌ها باید اقدامات کنترلی برای ریسک‌های با RPN بالا پیشنهاد دهند.

#### راهنما برای کنترل ریسک‌ها:

1. برای آلودگی میکروبی:
  - استفاده از سیستم‌های پیشرفته تهویه.
  - بازنگری در روش‌های تمیزکاری.
2. برای خطای انسانی:
  - آموزش مستمر.
  - اتوماسیون فرآیندها.
3. برای کیفیت مواد اولیه:
  - تأیید مجدد تأمین‌کنندگان.
  - دریافت گواهی‌های استاندارد.

#### خروجی: فهرست اقدامات کنترلی.

### مرحله 4: ارزیابی اثربخشی اقدامات (10 دقیقه)

- هر گروه باید نحوه ارزیابی اثربخشی اقدامات پیشنهادی خود را توضیح دهد:
  - تعداد و نوع تست‌های کنترل کیفیت.
  - برنامه‌های ممیزی داخلی و خارجی.
  - پایش مستمر شاخص‌های کلیدی عملکرد (KPIs).

### بخش 4: ارائه و بحث گروهی (30 دقیقه)

1. ارائه گروه‌ها:
  - هر گروه سناریوی خود را به همراه ریسک‌ها، تحلیل‌ها، و اقدامات پیشنهادی در مدت 5 دقیقه ارائه می‌دهد.
2. بحث گروهی:
  - سایر گروه‌ها بازخورد و پیشنهادهای خود را ارائه می‌دهند.
  - پرسش و پاسخ درباره چالش‌های عملی در پیاده‌سازی QRM.

### بخش 5: جمع‌بندی و نکات کلیدی (10 دقیقه)

- مرور بهترین راهکارهای ارائه شده توسط گروه‌ها.
  - تأکید بر اهمیت مستندسازی و انطباق با الزامات PIC/S.
  - معرفی ابزارهای دیجیتال مانند نرم‌افزارهای (QRM) برای تسهیل تحلیل و پایش ریسک‌ها.
- مستندات و مواد آموزشی همراه تمرین:

1. فرم‌های FMEA و CAPA.
2. نمونه SOP برای مدیریت ریسک کیفیت.
3. نمودارهای فرآیند تولید (Process Flow Diagram).
4. فرم‌های PIC/S و GMP مرتبط.

در ادامه، فرم خام (FMEA تحلیل حالات بالقوه خرابی و اثرات آن) و (CAPA اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه) برای تمرین ارائه شده است. این فرم‌ها را می‌توانید برای مستندسازی و تحلیل ریسک‌ها در سناریوهای عملی استفاده کنید.

#### (تحلیل حالات بالقوه خرابی و اثرات آن) FMEA فرم خام

اقدام پیشنهادی	RPN	قابلیت کشف (D)	احتمال وقوع (O)	شدت (S)	اثر بالقوه	علت بالقوه ریسک	ریسک شناسایی شده	فرآیند/مرحله	شماره
									1
									2
									3

راهنما:

- شدت (S): اثر ریسک بر محصول یا فرآیند. (1-10)
- احتمال وقوع (O): احتمال رخداد ریسک. (1-10)
- قابلیت کشف (D): میزان توانایی شناسایی ریسک قبل از وقوع. (1-10)
- RPN: ضرب مقادیر (S × O × D)
- اقدام پیشنهادی: راهکاری برای کاهش مقدار RPN.

**اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه CAPA فرم خام**

شماره	ریسک	توضیح اقدام	مسئول	مهلت	شاخص پایش	وضعیت اجرا شده/در حال اجرا	توضیحات تکمیلی
1	شناسایی شده	اصلاحی/پیشگیرانه	اجرا	زمانی	(KPI)		
2							
3							

راهنما:

- توضیح اقدام اصلاحی/پیشگیرانه: شرح دقیق عملیاتی که برای کاهش یا حذف ریسک اجرا می‌شود.
- مسئول اجرا: فرد یا واحد مسئول اجرای اقدام.
- مهلت زمانی: زمان تعیین شده برای اتمام اقدام.
- شاخص پایش (KPI): معیاری برای ارزیابی اثربخشی اقدام.
- وضعیت: وضعیت اجرای اقدام (اجرا شده/در حال اجرا).

**فرم خام شناسایی ریسک‌ها**

شماره	توضیحات	اثر بالقوه	علت بالقوه ریسک	ریسک شناسایی شده	فرآیند/مرحله
1					
2					
3					

روش استفاده:

1. فرم شناسایی ریسک‌ها: برای جمع‌آوری اطلاعات اولیه ریسک‌های بالقوه در فرآیند.
2. فرم FMEA: برای تحلیل و ارزیابی هر ریسک با جزئیات بیشتر و اولویت‌بندی.
3. فرم CAPA: برای تعریف، اجرای، و پایش اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه مرتبط با ریسک‌های شناسایی شده.