

شناسایی و تحلیل ریسک‌های کیفیتی محصول در صنعت دارویی (مطالعه موردی: شرکت داروسازی دانا)

فرناز اورنگ زمان

موسسه آموزش عالی الغدير، دانشجوی کارشناسی ارشد رشته مهندسی صنایع گرایش مدیریت مهندسی؛ f.orangzaman@gmail.com

مرتضی محمودزاده*

(نویسنده مسئول) گروه مدیریت صنعتی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران؛ mrtzmahmood@gmail.com

چکیده: تولید داروهای با کیفیت پایین علاوه بر اتلاف منابع، منجر به ایجاد خطراتی برای سلامت عمومی می‌گردد. مدیریت ریسک کیفیتی با کنترل ریسک‌های کیفیتی در مراحل ساخت محصول، کیفیت بالای دارو را برای بیمار تضمین می‌نماید. پژوهش حاضر با اجرای این فرایند بر اساس راهنمای ICH Q9 در شرکت داروسازی دانا، به شناسایی و تحلیل ریسک آلودگی ذره‌ای محصول ویال پرداخت. برای این منظور جهت شناسایی ریسک از تکنیک FMEA، برای یافتن علل ریشه‌ای خرابی از تکنیک Why RCA و جهت تحلیل ریسک تلفیقی از تکنیک‌های FMECA و BBN استفاده گردید. مقایسه نتایج دو رویکرد FMECA و BBN-FMECA نشان داد که در این شرکت، تحلیل ریسک با هر دو روش نتایج مشابهی به دست می‌دهد. رویکرد BBN-FMECA جزئیات بیشتری در مورد سطوح ریسک ارائه می‌دهد. همچنین کیفیت پودر ماده اولیه و مواد بسته‌بندی اولیه، عملکرد پرسنل و سیستم پایش هوا ساز، مهم‌ترین علل ریسک آلودگی محصول شناسایی شدند.

واژه‌های کلیدی: مدیریت ریسک کیفیتی (QRM)، تحلیل حالت‌های خرابی و اثرات و بحرانی بودن (FMECA)، شبکه باور بیزین (BBN).

۱- مقدمه

کیفیتی بالقوه در طول مراحل ساخت محصول، کیفیت بالای دارو را برای بیمار تضمین کند [۲]. همه جنبه‌های تولیدی که ممکن است کیفیت محصول نهایی و به دنبال آن ریسک وابسته به دارو برای بیمار را تحت تأثیر قرار دهند، باید به یک روش مؤثر کنترل شوند [۳]. در صورتی که ریسک‌های کیفیتی محصول از طریق اجرای یک سیستم مدیریت ریسک مناسب و پویا شناسایی گردیده و پیامدهای آن مورد ارزیابی و تحلیل قرار گیرند، می‌توان برنامه‌ریزی‌های مدیریتی مناسبی را جهت کنترل مؤثرتر ریسک‌های کیفیتی بر اساس اولویت‌بندی اهمیت ریسک‌ها انجام داد.

ارزیابی ریسک‌های کیفیتی داروهای تولیدی می‌تواند با شناسایی و کنترل منابعی که سبب تغییرپذیری در محصول و

تولید داروهای با کیفیت پایین و زیر حدود استاندارد از دیرباز یکی از معضلات جهانی به شمار می‌رفته است. در اغلب کشورها، که قوانین اثر بخش برای کنترل دارو ندارند، تولید داروهای با کیفیت پایین، علاوه بر اتلاف منابع، منجر به افزایش خطر برای سلامت عمومی می‌شود.

رویکرد مدیریت ریسک کیفیتی (QRM)^۱ لازم است به‌عنوان یکی از مهم‌ترین فعالیت‌ها در صنعت داروسازی محسوب شود، به این دلیل که این صنعت، داروهای تولیدی می‌کند که کیفیت آن‌ها به‌طور مستقیم با سلامت بیمار و در نهایت سلامت عمومی جامعه مرتبط است [۱].

یک رویکرد مؤثر در مدیریت ریسک کیفیتی می‌تواند با ارائه یک روش پیشگراجهت شناسایی و کنترل ریسک‌های

* (Corresponding author) mrtzmahmood@gmail.com

اتفاق می‌افتد. به‌عنوان مثال، رسوایی هیپارین در سال ۲۰۰۸ منجر به کشته شدن ده‌ها نفر شد که به دنبال آن توجه به مدیریت مواد مؤثره دارویی^۶ و کنترل زنجیره تأمین پیچیده افزایش یافت. یک مفهوم کاملاً شکل‌یافته برای مدیریت ریسک، به‌عنوان یک طرح اولیه در اوت ۲۰۰۲ از طرف سازمان غذا و داروی آمریکا^۷ با عنوان "عملیات خوب ساخت جاری برای ساخت محصولات دارویی برای قرن بیست و یکم - یک رویکرد مبتنی بر ریسک"^۸ ارائه شد [۶]. در نهایت در ژوئن ۲۰۰۵، شورای بین‌المللی هماهنگ‌سازی الزامات فنی داروهای مورد استفاده در انسان (ICH)^۹، سند راهنمای ICH Q9 را به‌عنوان به‌عنوان اولین دستورالعمل شناخته‌شده بین‌المللی که به‌طور خاص به مدیریت ریسک‌های کیفیتی برای صنایع دارویی و بیو دارویی می‌پردازد منتشر کرد [۵]. در سند راهنمای ICH Q9 مدلی برای مدیریت ریسک کیفیتی ارائه گردیده که در شکل ۱ نشان داده شده است. این فرایند شامل مراحل ارزیابی ریسک^{۱۰}، کنترل ریسک^{۱۱}، ارتباطات ریسک^{۱۲} و بازنگری ریسک^{۱۳} است. ارزیابی ریسک فرایندی کلی و شامل شناسایی ریسک^{۱۴}، تحلیل ریسک^{۱۵} و سنجش ریسک^{۱۶} است [۲].

فرایند تولید می‌شوند، با اطمینان از کیفیت، ایمنی و اثربخشی محصول دارویی، محافظت از بیمار و در نهایت سلامت جامعه را تضمین نماید [۴، ۵].

در مواردی که کنترل‌ها از اثربخشی کمتری برخوردار باشند، ممکن است بیماران از طریق تولید داروهایی که از کیفیت کافی برخوردار نیستند در معرض خطر قرار بگیرند [۴].

مطالعه حاضر با هدف شناسایی و تحلیل ریسک‌های کیفیتی طی مراحل تولید محصول دارویی و نیز مقایسه دو رویکرد تحلیل ریسک با تکنیک FMECA^۱ و روش تلفیقی BBN-FMECA^۲ (ارائه شده در این تحقیق) انجام گرفت. سؤالات تحقیق به‌صورت زیر مطرح شد:

- ریسک‌های کیفیتی تولید محصول دارویی کدامند؟
- اولویت‌بندی ریسک‌های کیفیتی تولید محصول دارویی چگونه است؟
- نتایج تحلیل ریسک با دو رویکرد FMECA و BBN-FMECA چه تفاوتی با هم دارند؟
- متغیرهای تحقیق شامل عوامل مؤثر بر آلودگی ذره‌ای محصول ویال دارویی و امتیازات تخصیص‌یافته به شدت پیامد (S)، احتمال وقوع (O) و قابلیت تشخیص (D) حالت‌های بالقوه خرابی برای تکنیک FMECA و احتمالات ذهنی هر یک از سطوح O، S و D برای تکنیک BBN-FMECA هستند.

۲- پیشینه پژوهش

اولین مقررات شناخته شده برای مراجع دارویی، نسخه پزشکی سالرنو^۳ بود که توسط فردریک دوم^۴ در سیسیلی^۵ در سال ۱۲۴۰ میلادی صادر شد که داروسازان را ملزم می‌کرد تا داروهای خود را به همان روش ذکر شده در آن مرجع آماده کنند. قانون واردات داروی ایالات متحده در سال ۱۸۴۸ تصویب شد تا اطمینان حاصل شود که داروهای وارداتی قبل از گذر از مرز، تحت آزمایش خلوص و کیفیت قرار می‌گیرند. این قانون، مضمونی را برای مقررات دارویی در سراسر جهان پایه‌ریزی کرد. معمولاً پیشرفت‌های مربوط به مقررات دارویی در نتیجه وقوع یک فاجعه از دید عموم، به دنبال پیگیری عوامل آن و جستجوی نحوه مدیریت ریسک برای ایمنی و سلامتی بیمار

^۶Active Pharmaceutical Ingredients (APIs)

^۷Food & Drug Administration (FDA)

^۸Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach

^۹International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

^{۱۰}Risk Assessment

^{۱۱}Risk control

^{۱۲}Risk communication

^{۱۳}Risk Review

^{۱۴}Risk Identification

^{۱۵}Risk Analysis

^{۱۶}Risk Evaluation

^۱Failure Modes, Effects and Criticality Analysis

^۲Bayesian Belief Network

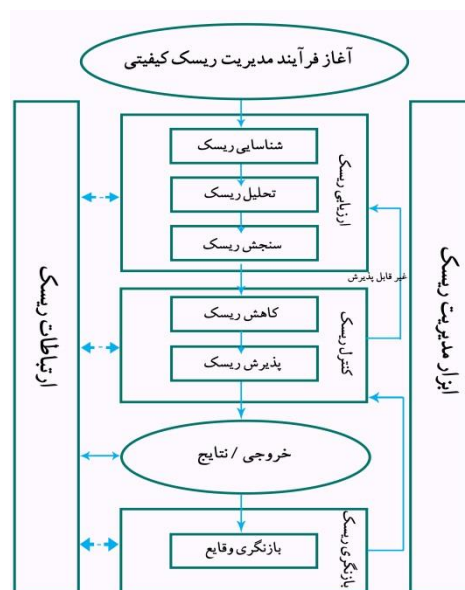
^۳Salerno

^۴Frederick II

^۵Sicily

است با توجه به اهمیت آن‌ها اولویت‌بندی شوند که در این صورت از این فرایند به عنوان FMECA یاد می‌شود. در روش FMECA برای هر یک از حالت‌های خرابی ۳ شاخص اندازه‌گیری استفاده می‌شود که عبارت‌اند از: شدت (معیاری از پیامدهای احتمالی حالت خرابی)، احتمال (تواتر وقوع یا شانس اتفاق افتادن حالت خرابی) و قابلیت تشخیص (توانایی کشف یا تشخیص حالت خرابی). در نهایت عدد اولویت ریسک (RPN)^۵ از حاصل ضرب امتیاز شدت و احتمال وقوع و قابلیت تشخیص محاسبه می‌شود [۸]. بر اساس استاندارد IEC 31010:2019 تکنیک FMEA یکی از تکنیک‌های قوی در شناسایی ریسک و تکنیک FMECA از تکنیک‌های قوی در تحلیل ریسک (شامل شناسایی پیامدها، احتمال و سطح ریسک) و سنجش ریسک می‌باشد [۷]. با این وجود زولوتی^۶ و همکاران، بیان کردند که تکنیک‌هایی مانند FMECA هنگام برخورد با رویدادهای نادر و سیستم‌های پیچیده، محدودیت دارند. از طرفی FMECA سناریوها و دلایل چندگانه شکست را در نظر نمی‌گیرد [۹]. در ادبیات مهندسی قابلیت اطمینان به‌خوبی مشخص شده است که روش محاسبه RPN می‌تواند منجر به نتیجه‌گیری نادرست شود. به‌عنوان مثال، اگر یک حالت خرابی بسیار بحرانی باشد ($S=10$)، با احتمال وقوع متوسط ($O=5$) و قابلیت تشخیص متوسط ($D=5$)، مقدار RPN آن ۲۵۰ است. از نظر ریاضی، این حالت خرابی از ریسکی با $RPN=252$ ($S=7$)، ($O=6$) و ($D=6$) کم‌اهمیت‌تر است. با این حال، در عمل، حالت خرابی اول ممکن است به دلیل سطح شدت، بسیار مهم‌تر از حالت دوم باشد. همچنین این روش سطح بسیار بالایی از ذهنیت را درگیر می‌کند که کیفیت اطلاعات را رقیق می‌کند [۱۰]. از جمله نقاط ضعف محدودیت‌های این روش عبارت‌اند از:

- در نظر نگرفتن درجه اهمیت معیارها نسبت به یکدیگر.
- گاهی ممکن است امتیازات چند ریسک یکسان شده و تصمیم‌گیری را سخت نماید.
- معیارها دارای ماهیت ذهنی و امتیازها نادقیق و مبهم هستند.
- سؤال برانگیز بودن فرمول محاسبه امتیاز ریسک‌ها.
- برای حل مشکلات فوق از روش FMEA سنتی همراه با سایر روش‌های تحلیل ریسک از جمله تئوری فازی و ترکیب



شکل ۱: چارچوب فرایند مدیریت ریسک کیفیتی (برگرفته از مدل ICH Q9 [2])

برخی از تکنیک‌هایی که در مراحل مختلف ارزیابی ریسک مورد استفاده قرار می‌گیرند عبارت‌اند از طوفان ذهنی، تکنیک دلفی، مصاحبه، برگه‌های کنترل، تحلیل اثرات حالت‌های خرابی (FMEA)^۱، تحلیل حالت‌های خرابی و اثرات و بحرانی بودن (FMECA)، ایشی کاوا (نمودار استخوان ماهی)، تحلیل علل ریشه‌ای از جمله تکنیک "چرا؟" (Why RCA)^۲، شبکه بی‌بین (BN)^۳، شبکه باور بی‌بین (BBN)، منحنی پارتو و ... [۷]. انتخاب تکنیک‌های پشتیبانی از رویکرد مدیریت ریسک کیفیتی اختیاری و متفاوت است. تکنیک‌های انتخاب شده باید برای استفاده مورد نظر مناسب باشند [۴]. مطالعات زیادی در زمینه‌های مختلف صنعت با استفاده از تکنیک‌های متفاوت ارزیابی ریسک انجام گرفته است.

از آنجایی که در این پژوهش از تلفیق تکنیک‌های FMEA، FMECA، Why RCA و BBN استفاده گردیده است، ضمن بیان مختصر نحوه انجام این تکنیک‌ها، برخی از پژوهش‌های انجام یافته با استفاده از روش‌ها ارائه می‌گردد. FMEA یک روش سیستماتیک جهت ارزیابی یک مورد یا فرآیند برای شناسایی راه‌هایی است که به‌طور بالقوه می‌تواند به حالت خرابی^۴ (شکست) منجر شود. حالت‌های خرابی ممکن

¹ Failure Modes and Effects Analysis

² Why Root Cause Analysis

³ Bayesian Network

⁴ Failure mode

⁵ Risk Priority Number

⁶ Zoullouti

یاداو^۵ در سال ۲۰۱۵ میلادی استفاده گردید. آن‌ها با در نظر گرفتن فاکتورهای چندگانه هزینه و ریسک، روشی برای انتخاب تأمین‌کننده در یک شبکه جهانی تأمین منابع ارائه نمودند. بر اساس این مطالعه، یک رویکرد اندازه‌گیری چند سطحی مبتنی بر قانون برای کمی کردن احتمالات ریسک می‌تواند قابلیت کاربرد و اثربخشی روش مبتنی بر BBN را افزایش دهد [۱۰].

در صنعت داروسازی نیز استفاده از ارزیابی ریسک روند رو به رشدی دارد. در سال ۲۰۱۵ میلادی ردی^۶ و همکاران، تکنیک FMEA را که اولین بار برای مهندسی سیستم‌ها ارائه شده بود، با جزئیات بیشتری برای کاربرد در صنعت دارویی توسعه دادند. طبق تحقیقات آن‌ها برای انجام موفقیت آمیز ارزیابی ریسک، استحکام مجموعه داده‌ها به دلیل این‌که کیفیت خروجی را تعیین می‌کند از اهمیت بالایی برخوردار است. بیان پیش‌بینی‌ها و منابع معقول عدم قطعیت به شناسایی محدودیت‌های آن کمک می‌کند. عدم قطعیت به دلیل ترکیبی از دانش ضعیف در مورد یک فرآیند و تغییرپذیری مورد انتظار یا غیرمنتظره آن اتفاق می‌افتد از جمله مثال‌های معمول برای منابع عدم قطعیت می‌توان به کمبود دانش، کمبود اطلاعات در علم داروسازی، درک فرآیند و منابع آسیب (به عنوان مثال، حالت‌های شکست یک فرآیند و منابع تغییرپذیری) و احتمال تشخیص خرابی‌ها اشاره کرد [۱۶].

مرادی و میرزازاده به شناسایی ریسک‌های مالی تولید دارو با تکنیک FMEA پرداختند و با اولویت‌بندی آن‌ها، اصول بهینه تولید (GMP)^۷، تغییرات نرخ ارز، عدم بازاریابی و پیش‌بینی مناسب روند بازار، موجودی مواد اولیه و موجودی ملزومات را به عنوان مهم‌ترین ریسک‌های مالی تولید دارو شناسایی نمودند [۱۷].

استفاده از رویکرد شبکه بیزین معمولی و شبکه بیزین فازی در ارزیابی ریسک اتاق عمل در سال ۲۰۱۹ توسط زولوتی و همکاران انجام گرفت. شبکه بیزین ارائه شده الگویی برای ارزیابی ریسک ایمنی بیمار در اتاق عمل ارائه نمود [۹].

فروزنده و همکاران با به کارگیری مدل ترکیبی از منطق فازی، ابزار FMEA و روش‌های تصمیم‌گیری فازی فرایند تحلیل سلسله مراتبی (AHP)^۸ و روش تصمیم‌گیری ترجیح براساس مشابهت به راه حل ایده‌آل (TOPSIS)^۹ به ارزیابی و

روش‌های امتیازدهی و روش‌های تصمیم‌گیری چندگانه استفاده می‌شود [۱۱].

Why RCA از یک فرایند سؤالی ساده برای رسیدن به علل اصلی استفاده می‌کند. سؤال با بیان وضعیت شروع می‌شود و علت وقوع آن را می‌پرسد. پاسخ این سؤال به سؤال دوم چرا و پاسخ این سؤال به سؤال سوم تبدیل می‌شود. با رسیدن به قانون توقف، سؤال متوقف می‌شود. عموماً این فرایند به ۵ سطح سؤال نیاز دارد، از این رو، این روش گاهی اوقات به‌عنوان "۵ چرا" شناخته می‌شود. [۱۲]. در تحقیق حاضر قانون توقف، ۳ سطح سؤال در نظر گرفته شد.

BN یک مدل احتمالی گرافیکی است که وابستگی‌های شرطی بین متغیرها را به صورت یک نمودار نمایش می‌دهد و می‌تواند برای ساخت مدل‌ها از داده‌های موجود و/یا نظر متخصصان به کار رود [۱۳]. در صورت فقدان داده در مورد رویدادهای نامطلوب و عدم وجود سیستم مناسب گزارش دهی رویدادهای نامطلوب، داده‌های ورودی مدل سازی ریسک با استفاده از نظر متخصصان فراهم می‌شود که در این حالت به آن شبکه باور بیزین (BBN) گفته می‌شود. شبکه‌های باور بیزین یک رویکرد قدرتمند برای مدل سازی و تحلیل ریسک است [۹]. شبکه‌های باور بیزین امکان استفاده از نظرهای متخصصان را در صورت عدم وجود داده‌های کمی و در شرایطی که فقط اظهارات کیفی یا مبهمی وجود دارد، فراهم می‌کند [۷].

رویکرد FMEA مبتنی بر BN برای شناسایی حالت‌های خرابی و استفاده از شبکه‌های احتمال بیزین برای رمزگذاری حالت‌های شکست طراحی و تحلیل اثرات سیستم‌های مکاترونیک به‌عنوان یک متدولوژی جدید (BN-FMEA) توسط لی^۱ ارائه گردید و زبانی را برای تیم‌های طراحی فراهم کرد تا با دقت بیشتر و ابهام کمتری روابط علت و معلولی شکست در سیستم فیزیکی را بیان کنند. او ابزار Phoenix را برای ترکیب FMEA و BN ایجاد کرد [۱۴].

در سال ۲۰۱۲ میلادی، لوکامی^۲ و مک کورمک^۳ برای کمی‌سازی ریسک احتمالی تأمین‌کنندگان از BN استفاده کردند. آن‌ها از این تکنیک برای ایجاد پروفایل‌های ریسک تأمین‌کنندگان استفاده کردند و بدین ترتیب تأثیرات آن ریسک‌ها بر درآمد را تخمین زدند [۱۵]. رویکرد تلفیق ابزار FMEA و BBN برای تحلیل ریسک منابع توسط نپال^۴ و

^۵Yadav^۶Reddy^۷Good Manufacturing Practice^۸Analytical Hierarchy Process^۹Technique for Order Preference by Similarity to Ideal Solution^۱Lee^۲Lockamy^۳McCormack^۴Nepal

مربوط به سلامتی در بر می‌گیرد [۱۹]. تحقیق حاضر یکی از مؤلفه‌های کیفیت دارویی مذکور، یعنی مؤلفه فقدان آلودگی در محصول دارویی را مورد توجه قرار داد. برای این منظور ریسک آلودگی ذره‌ای در محصول ویال در یکی از خطوط تولید ویال در شرکت داروسازی دانا مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات لازم جهت شناسایی حالت‌های خرابی، علل خرابی، اقدامات کنترلی و پیشگیرانه، روش تشخیص حالت‌های خرابی با روش مشاهده مراحل فرایند تولید و مصاحبه با کارشناسان و متخصصان موضوع و استفاده از سوابق و مستندات تضمین کیفیت از جمله ارزیابی‌های موردی ریسک تولید و مدارک اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه مرتبط و انحرافات و توقفات تولید و نتایج بازرسی‌ها و ممیزی‌ها، به‌عنوان داده‌های ثانویه جمع‌آوری شد. در هر مرحله پس از بررسی نظرها، با مراجعه مجدد و بیان نظرهای سایر مصاحبه شونده‌گان و بحث و گفتگو در هر مورد، توافق نظر به روش اجماع حاصل گردید.

۳-۱- مراحل اجرای پژوهش

بر اساس چارچوب ICH Q9 فرایند مدیریت ریسک کیفیتی با طرح مسئله/ سؤال ریسک آغاز می‌شود. در این تحقیق سؤال ریسک به صورت زیر مطرح گردید "چه پارامترهایی به صورت بالقوه می‌توانند باعث تولید محصول ویال با آلودگی ذره‌ای گردند؟". در مرحله دوم، ارزیابی ریسک بر اساس گام‌های نشان داده شده در شکل ۲ انجام گرفت.

اولویت‌بندی ریسک‌های نرم‌افزاری امنیت اطلاعات یک سامانه اطلاعاتی تحقیقاتی در ایران پرداختند [۱۱].

ارزیابی ریسک‌های تصمیم‌گیری در فرایند ارزیابی انطباق از دو منظر تولیدکننده و مصرف‌کننده با استفاده از عدم قطعیت اندازه‌گیری و تغییرپذیری فرایند تولید به روش احتمال توام توسط دستمردی انجام گرفت [۱۸].

بررسی تحقیقات انجام یافته نشان داد که تاکنون ارزیابی ریسک به صورت تلفیقی از چند تکنیک در حوزه محصولات دارویی انجام نگرفته و روش عملی قابل کاربرد برای مدیریت ریسک‌های کیفیتی تولید محصول بر اساس راهنماهای صنایع دارویی ارائه نشده است. جهت پر کردن این شکاف، با اجرای فرایند مدیریت ریسک کیفیتی محصولات دارویی، بر اساس چارچوب ICH Q9:2005، به شناسایی و تحلیل ریسک آلودگی ذره‌ای محصول ویال پرداخته و با تلفیق روش‌های مختلف تحلیل ریسک بر اساس استانداردهای بین‌المللی [۷، ۸، ۱۲] چارچوبی را جهت اولویت‌بندی ریسک‌های کیفیتی تولید دارو ارائه نمود. برای این منظور، برای شناسایی ریسک از تکنیک FMEA و برای یافتن علل ریشه‌ای خرابی از تکنیک Why RCA و برای تحلیل ریسک و سنجش ریسک تلفیقی از روش‌های FMECA و BBN استفاده شد. این امر یکی از جنبه‌های نوآوری پژوهش حاضر محسوب می‌شود.

۳-روش پژوهش

مطالعه موردی برای اجرای تحقیق در شرکت داروسازی دانا انجام گرفت. جامعه آماری انتخاب شده، مدیر تضمین کیفیت، رؤسا و کارشناسان مجرب واحدهای تولید، فنی مهندسی و کنترل حین تولید شرکت داروسازی دانا به تعداد ۱۰ نفر می‌باشد. با توجه به این که مصاحبه به صورت کیفی انجام شد تمام جامعه مورد مطالعه قرار گرفت. ابزار گردآوری داده‌ها، مشاهده، مصاحبه نیمه ساختارمند و داده‌های ثانویه است.

بر اساس استانداردهای FDA سه مؤلفه اصلی کیفیت دارویی عبارتند از: ارائه مداوم کارایی مندرج در برچسب^۱، فقدان آلودگی^۲ و در دسترس بودن محصول^۳. هر یک از این مؤلفه‌های مؤلفه‌های کیفیتی مجموعه‌ای از پارامترهای بالقوه را برای تخمین ریسک‌های مرتبط با کیفیت تعریف شده یا پیامدهای

^۱consistent delivery of label performance

^۲lack of contamination

^۳product availability

آلودگی فضای تولید (F1) به‌عنوان یکی از حالت‌های خرابی سطح ۲ در نظر گرفته شد و علل بالقوه آن از جمله کارکرد نامناسب هواساز، عدم تنظیم صحیح فشار اتاق‌ها و عدم تمیزکاری مناسب کف و دیوارها شناسایی شدند. سپس اقدامات کنترلی موجود برای جلوگیری از این علل بالقوه و روش تشخیص آلودگی فضای تولید بررسی و ثبت گردید. در سطح ۲ نیز برای ۸ حالت بالقوه خرابی (F1-F8) تعداد ۲۷ علت بالقوه خرابی شناسایی گردید که با کدهای Fmn مشخص گردیدند. n شماره علت خرابی مربوط به حالت خرابی Fm می‌باشد. به‌عنوان مثال، علت شماره ۱ آلودگی فضای تولید، با کد F11 مشخص شد

- در سطح ۳ نیز مانند سطح ۲ عمل شد و هر یک از علل بالقوه خرابی در سطح ۲ به‌عنوان حالت‌های خرابی سطح ۳ در نظر گرفته شد و علل بالقوه مربوط به هر یک از این حالت‌های خرابی شناسایی شد. در سطح ۳ برای ۲۷ حالت خرابی (F11-F84) تعداد ۵۶ علت بالقوه خرابی شناسایی شد. نحوه کدگذاری آن‌ها به‌صورت Fmno است. o نشان دهنده شماره علت خرابی مربوط به حالت خرابی Fmn می‌باشد. مثلاً علت شماره ۱ کارکرد نامناسب هواساز، با کد F11 مشخص گردید. بدین ترتیب حالت‌های بالقوه خرابی در ۳ سطح متوالی مشخص شدند. شایان ذکر است که شماره علت خرابی نشان دهنده اولویت آن نمی‌باشد.

- برای حالت‌های خرابی، امتیاز شدت (S) بر اساس پیامد خرابی، امتیاز احتمال وقوع (O) با توجه به اقدامات کنترلی موجود برای جلوگیری از وقوع هر علت بالقوه خرابی و امتیاز قابلیت تشخیص (D) با توجه به روش تشخیص حالت خرابی، با نظر کارشناسان تخصیص داده شد.

به دلیل محرمانه بودن برخی اطلاعات مربوط به شرکت داروسازی دانا از جمله امتیازات S, O, D و RPN، تمامی علل خرابی کدگذاری گردیده و نمودارها بر اساس کدهای علل خرابی در این تحقیق ارائه شده است. لیکن در تحلیل یافته‌ها به علل اصلی ایجاد کننده ریسک اشاره گردیده است. برای تعیین امتیازات شدت، احتمال وقوع و قابلیت تشخیص از جداول ۲، ۳ و ۴ که در مقیاس ۵ سطحی با سطوح امتیاز ۱-۵ تنظیم شده‌اند استفاده گردید.

- ساختار شبکه باور بیزین حالت‌های بالقوه خرابی و علل آن‌ها در ۳ سطح ترسیم گردید. شکل ۳ ساختار شبکه بیزین حاصل را نشان می‌دهد.



شکل ۲: گام‌های ارزیابی ریسک آلودگی ذره‌ای محصول دارویی با تکنیک تلفیقی BBN-FMECA (ارائه شده توسط محقق)

- با بررسی کامل فرایند تولید بر اساس نمودار جریان^۱ تولید، مشاهده زیرفرایندهای تولید و مصاحبه با متخصصان، تمامی فاکتورهای مؤثر در کیفیت محصول که در این تحقیق، عدم آلودگی ذره‌ای محصول، هدف‌گذاری شده است شناسایی شد. سپس تولید محصول با آلودگی ذره‌ای به‌عنوان حالت خرابی سطح ۱ در نظر گرفته شد و پیامدهای آن شناسایی شد.

- تمامی علل بالقوه خرابی که در آلودگی ذره‌ای محصول مؤثر هستند، بر اساس تکنیک تحلیل علل ریشه‌ای "چرا"، بررسی و ثبت شد.

- اقدامات کنترلی و پیشگیرانه جاری برای جلوگیری از عدم به‌وقوع پیوستن علل بالقوه مذکور و نیز روش تشخیص حالت بالقوه خرابی شناسایی و در جدول (۱) FMECA ثبت گردید. جدول ۱ نشان دهنده عوامل مؤثر بر آلودگی ذره‌ای محصول و پال در سطح ۱ می‌باشد. در سطح ۱ تعداد ۸ علت خرابی شناسایی شد که با کد Fm مشخص گردید. m شماره علت بالقوه خرابی می‌باشد. لذا کدهای F1 الی F8 به علل خرابی سطح ۱ اختصاص یافت.

- هر یک از علل بالقوه خرابی سطح ۱ به‌عنوان حالت‌های خرابی سطح ۲ در نظر گرفته شد و علل خرابی مربوط به هر یک از این حالت‌های خرابی شناسایی شد. به‌عنوان مثال فرضی،

^۱Flowchart

کلیه علل بالقوه خرابی تخصیص یافت که در قالب جدول ۶ برای سطح ۱ آورده شده است. با توجه به این که این احتمالات، به صورت ذهنی می باشند، برای سهولت در جمع آوری داده‌ها در این مرحله مجموع احتمالات ۱ نبوده و هر یک از احتمالات به صورت مستقل در بازه (۰ - ۱) آورده شده است.

- جهت تحلیل ریسک با تکنیک BBN، احتمالات شرطی مبتنی بر استدلال بیزین با احتمالات باور با استفاده از نظرهای خبرگان برای تمامی حالت‌های مختلف D.O.S استخراج شد که در قالب جدول ۵ آورده شده است.
- احتمالات ذهنی برای هر یک از ۵ سطح متغیرهای D.O.S (خیلی کم، کم، متوسط، زیاد و خیلی زیاد) در ازاء

جدول ۱: جدول FMECA برای حالت‌های بالقوه خرابی سطح ۱

ردیف	فرایند	حالت بالقوه خرابی	پیامد/آسیب بالقوه خرابی	شدت پیامد	علل بالقوه خرابی	احتمال وقوع	اقدامات کنترلی/پیشگیرانه	روش تشخیص حالت بالقوه خرابی	قابلیت تشخیص حالت خرابی	RPN
۱	تولید محصول ویال	آلودگی ذره‌ای محصول	۱-عدم انطباق با الزامات قانونی ۲-شکایت مشتری ۳-صدمات جانی به بیمار یا مرگ بیمار	----	آلودگی فضای تولید	----	۱- پایش و تنظیم اتوماتیک پارامترهای عملکردی هواساز با سیستم نرم‌افزاری مانیتورینگ ۲-کنترل فشار هوای اتاق‌های تولید ۳-نظارت بر عملیات تمیزکاری واحد و تجهیزات تولید	۱- کنترل چشمی محصول در واحد تولید ۲- انجام تست ذره در محصول در حین تولید ۳-انجام تست ذره در محصول نهایی در آزمایشگاه	-----	----
					آلودگی فضای پرکنی ویال	-----	-----			
					آلودگی یا نامناسب بودن تجهیزات تولید یا قطعات پرکنی ویال	-----	-----			
					آلودگی یا نامناسب بودن رابر	-----	-----			
					آلودگی یا نامناسب بودن شیشه ویال	-----	-----			
					آلودگی پودر ماده اولیه	-----	-----			
					آلودگی ایجاد شده توسط پرسنل	-----	-----			
					آلودگی یا نامناسب بودن جنس لباس پرسنل	-----	-----			
					-----	-----	-----			

جدول ۲: جدول امتیازدهی شدت پیامد (S)

امتیاز	شدت پیامد	توضیحات
۱	خیلی کم	برای خطای موردنظر پیامد شناخته شده ای وجود ندارد (گزارش نشده است). خطا را می‌توان بدون توقف یا تاخیر در خط تولید رفع کرد.
۲	کم	خطایی که بدون رد محصول (با قدری تاخیر در تولید) قابل رفع است. بازیافت ^۱ محصول لازم است، تخطی از حدود هشدار و اقدام
۳	متوسط	خطایی که آزادسازی ^۲ محصول را به چالش می‌کشد و اقدامات متعارفی را برای رفع اشکال می‌طلبد. بازفرآوری ^۳ محصول ضروری است، نقایص و انحرافات ^۴ جزئی ^۵
۴	زیاد	خطایی که به رد محصول دامن زده و احیانا برای رفع مشکل اقدامات گسترده ای را می‌طلبد. بازکاری ^۶ محصول لازم است، نقایص و انحرافات عمده ^۷
۵	خیلی زیاد	خطایی که ایمنی محصول و سلامتی بیمار را به چالش می‌کشد و یا منجر به شکایت مشتری می‌شود. نقایص و انحرافات بحرانی ^۸

جدول ۳: جدول امتیازدهی احتمال وقوع (O)

امتیاز	احتمال وقوع	توضیحات
۱	خیلی کم	احتمال وقوع، یک بار در سال
۲	کم	احتمال وقوع، دو بار در سال
۳	متوسط	احتمال وقوع، یک بار در ماه
۴	زیاد	احتمال وقوع، یک بار در هفته
۵	خیلی زیاد	احتمال وقوع، هر روز

جدول ۴: جدول امتیازدهی قابلیت تشخیص (D)

امتیاز	قابلیت تشخیص	توضیحات
۱	خیلی زیاد	خطا صد در صد قابل شناسایی است.
۲	زیاد	احتمال شناسایی خطا بالا است، کنترل‌های دقیقی بر روی فرایند وجود دارد و نمونه برداری های دوره ای نیز انجام می‌گیرد.
۳	متوسط	خطا از طریق بازدید و بررسی های تصادفی قابل شناسایی است.
۴	کم	خطا با شانس کم قابل شناسایی است، کنترل‌های دقیقی صورت نمی‌گیرد و یا کنترل‌ها قدرت تشخیصی پایینی دارند.
۵	خیلی کم	خطا با شانس خیلی کم می‌تواند شناسایی گردد. هیچ روش کنترلی دقیقی وجود ندارد.

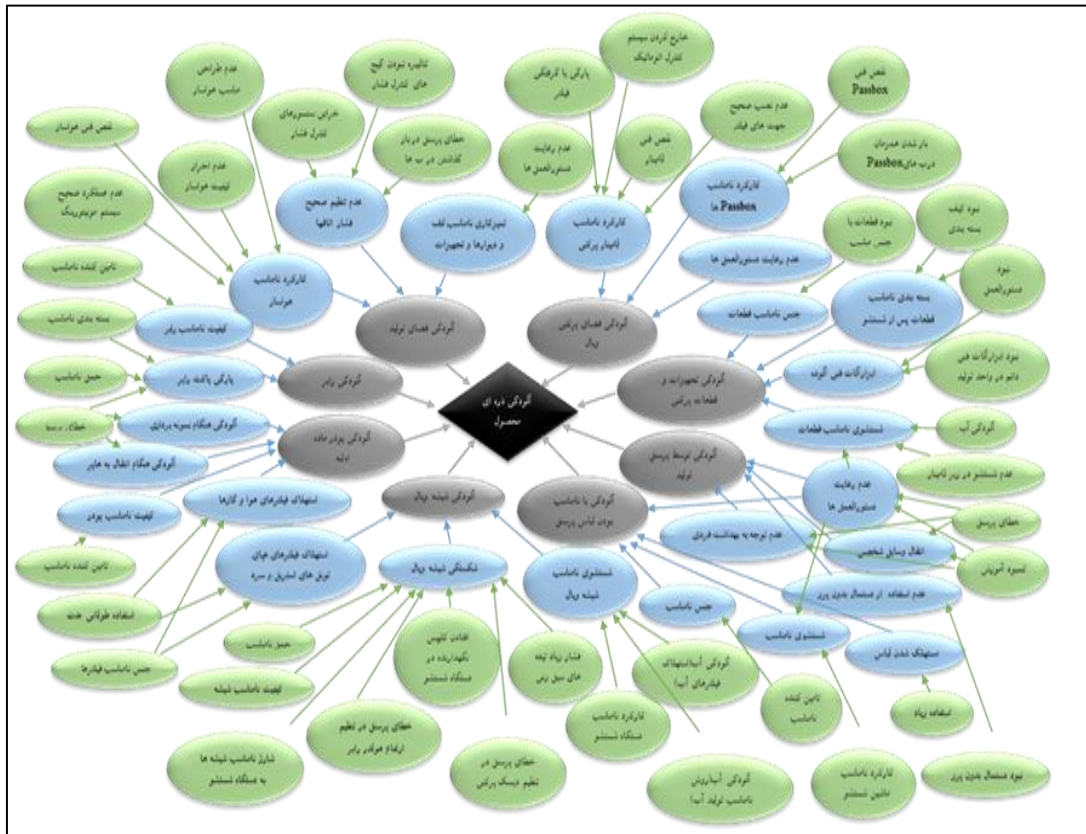
^۱ Recovery^۲ Release^۳ Reprocess^۴ deviations^۵ Minor^۶ Rework^۷ Major^۸ Critical

جدول ۵: احتمالات شرطی مبتنی بر استدلال بی‌زین با احتمالات باور

S	O	D	L	M	H
1	1	1	1	0	0
1	1	2	0.9	0.1	0
1	1	3	0.8	0.2	0
1	1	4	0.75	0.25	0
1	1	5	0.7	0.3	0
1	2	1	0.95	0.05	0
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
5	5	1	0	0.25	0.75
5	5	2	0	0.2	0.8
5	5	3	0	0.15	0.85
5	5	4	0	0.1	0.9
5	5	5	0	0	1

جدول ۶: احتمالات ذهنی هر یک از سطوح D.O.S برای حالت خرابی ناشی از هر علت خرابی در سطح ۱

علت خرابی	S					O					D				
	VL	L	M	H	VH	VL	L	M	H	VH	VL	L	M	H	VH
F1	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F2	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F3	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F4	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.4	0.6	0.8	0.5	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F5	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.8	0.65	0.5	0.35	0.2	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F6	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.4	0.6	0.8	0.5	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F7	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.4	0.6	0.8	0.5	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F8	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.4	0.6	0.8	0.5	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2



شکل ۳: شبکه بیزین حالت‌های خرابی آلودگی ذره‌ای محصول ویال و علل بالقوه خرابی آن در سه سطح (ارائه شده توسط محقق)

• بر اساس قاعده بیزین با استفاده از رابطه ۲ احتمال ریسک در سه سطح {پایین(L)، متوسط(M)، بالا(H)} برای تمامی حالت‌های خرابی ناشی از علل مختلف طبق رابطه ۲ محاسبه شد.

$$P(R_i^w) = \sum_{i=1}^5 \sum_{j=1}^5 \sum_{k=1}^5 P(R^w / S_i, O_j, D_k) (\beta_S^w)_i * (\beta_O^w)_j * (\beta_D^w)_k \forall i \quad (2)$$

در این معادله، l سطح ریسک، $(\beta_S^w)_i$ ، $(\beta_O^w)_j$ و $(\beta_D^w)_k$ احتمالات پیشین $P(D_k)$ ، $P(O_j)$ ، $P(S_i)$ برای حالت‌های خرابی ناشی از علت w در سطح i متغیر S ، سطح j متغیر O و سطح k متغیر D می‌باشد.

لازم به ذکر است ابزار محاسباتی پژوهش قبلی انجام گرفته از جمله Phoenix که برای تحلیل حالت‌های شکست طراحی در سیستم فیزیکی ایجاد گردیده بود، در دسترس نبود و برای محاسبه نتایج با این رویکرد، نیاز به ابزار محاسباتی اختصاصی (BBN-FMECA) بود که به زبان پایتون توسط محقق ایجاد گردید و این مورد یکی دیگر از جنبه‌های نوآوری پژوهش حاضر محسوب می‌گردد که از این پس برای استفاده در صنایع دارویی قابل کاربرد است (این ابزار محاسباتی از طریق <https://github.com/mrtzmahmood/fmea-bbn> به صورت عمومی منتشر شده است).

• جهت مقایسه احتمال ریسک (بالا، متوسط، پایین) در هر سطح از حالت‌های بالقوه خرابی، خروجی محاسبات انجام یافته، در نمودارهای ستونی در شکل ۵ ترسیم گردید. ستون BBN-FMECA در جدول ۸ نشان‌دهنده بیشترین و کمترین اولویت ریسک برای حالت‌های خرابی ناشی از علل مختلف در هر سه سطح بر اساس این رویکرد می‌باشد.

۴- تحلیل یافته‌ها

۴-۱- محاسبه ریسک با تکنیک FMECA

• بر اساس امتیازات داده شده به شدت پیامد، احتمال وقوع و قابلیت تشخیص، عدد اولویت ریسک طبق رابطه (۱) محاسبه گردید:

$$RPN=S*O*D \quad (1)$$

• جهت اولویت‌بندی ریسک‌ها در هر سطح، مقادیر RPN برای حالت‌های خرابی ناشی از هر علت در سه سطح در نمودارهای ستونی نمایش داده شده در شکل ۴ ترسیم گردید. ستون FMECA در جدول ۸ نشان‌دهنده بیشترین و کمترین اولویت ریسک برای حالت‌های خرابی ناشی از علل مختلف در هر سه سطح بر اساس این رویکرد می‌باشد.

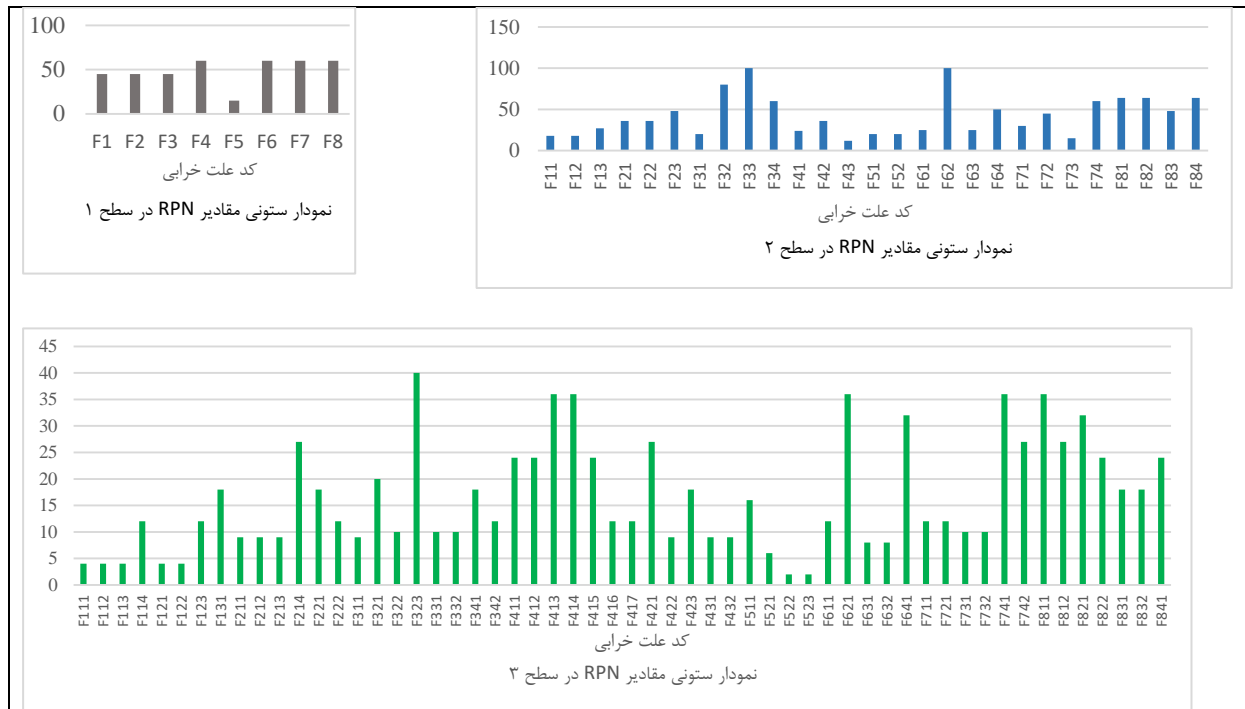
۴-۲- محاسبه احتمال ریسک با تکنیک تلفیقی

BBN-FMECA

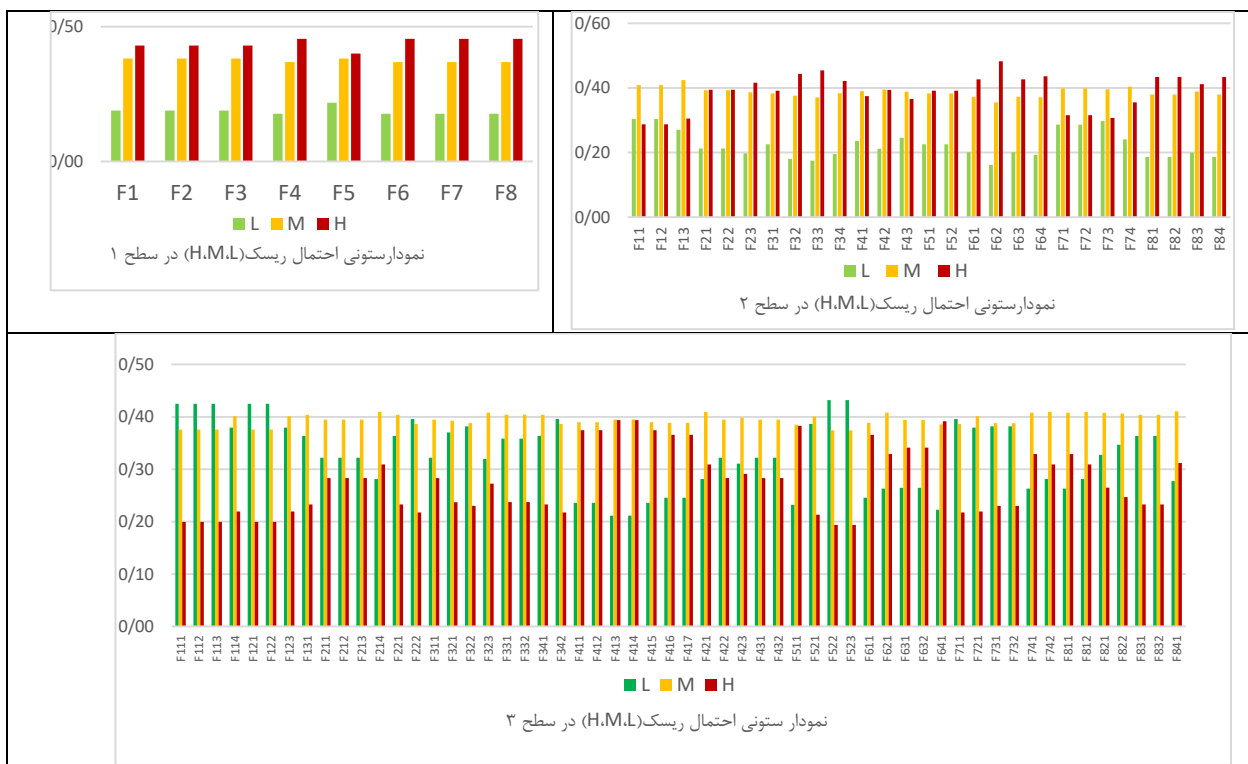
• با نرمال‌سازی داده‌های جدول ۶ احتمالات پیشین (β) برای هر یک از ۵ سطح متغیرهای D,O,S در ازاء کلیه علل بالقوه خرابی محاسبه شد. نتایج محاسبات برای سطح ۱ در جدول ۷ آمده است. برای سطوح ۲ و ۳ نیز به همین ترتیب عمل شد. در این مرحله مجموع احتمالات پیشین برای هر یک از علل خرابی برابر ۱ است.

جدول ۷: احتمالات پیشین هر یک از سطوح D,O,S برای هر علت خرابی در سطح ۱

علت خرابی	S					O					D				
	VL	L	M	H	VH	VL	L	M	H	VH	VL	L	M	H	VH
F1	۰.۰۸	۰.۱۴	۰.۲۰	۰.۲۶	۰.۳۲	۰.۰۹	۰.۲۳	۰.۳۶	۰.۲۳	۰.۰۹	۰.۰۹	۰.۲۳	۰.۳۶	۰.۲۳	۰.۰۹
F2	۰.۰۸	۰.۱۴	۰.۲۰	۰.۲۶	۰.۳۲	۰.۰۹	۰.۲۳	۰.۳۶	۰.۲۳	۰.۰۹	۰.۰۹	۰.۲۳	۰.۳۶	۰.۲۳	۰.۰۹
F3	۰.۰۸	۰.۱۴	۰.۲۰	۰.۲۶	۰.۳۲	۰.۰۹	۰.۲۳	۰.۳۶	۰.۲۳	۰.۰۹	۰.۰۹	۰.۲۳	۰.۳۶	۰.۲۳	۰.۰۹
F4	۰.۰۸	۰.۱۴	۰.۲۰	۰.۲۶	۰.۳۲	۰.۰۸	۰.۱۶	۰.۲۴	۰.۳۲	۰.۲۰	۰.۰۹	۰.۲۳	۰.۳۶	۰.۲۳	۰.۰۹
F5	۰.۰۸	۰.۱۴	۰.۲۰	۰.۲۶	۰.۳۲	۰.۳۲	۰.۲۶	۰.۲۰	۰.۱۴	۰.۰۸	۰.۰۹	۰.۲۳	۰.۳۶	۰.۲۳	۰.۰۹
F6	۰.۰۸	۰.۱۴	۰.۲۰	۰.۲۶	۰.۳۲	۰.۰۸	۰.۱۶	۰.۲۴	۰.۳۲	۰.۲۰	۰.۰۹	۰.۲۳	۰.۳۶	۰.۲۳	۰.۰۹
F7	۰.۰۸	۰.۱۴	۰.۲۰	۰.۲۶	۰.۳۲	۰.۰۸	۰.۱۶	۰.۲۴	۰.۳۲	۰.۲۰	۰.۰۹	۰.۲۳	۰.۳۶	۰.۲۳	۰.۰۹
F8	۰.۰۸	۰.۱۴	۰.۲۰	۰.۲۶	۰.۳۲	۰.۰۸	۰.۱۶	۰.۲۴	۰.۳۲	۰.۲۰	۰.۰۹	۰.۲۳	۰.۳۶	۰.۲۳	۰.۰۹



شکل ۴: نمودارهای ستونی مقادیر RPN در سه سطح



شکل ۵: نمودارهای ستونی احتمال ریسک (H.M.L) در سه سطح

محصول دارد. همچنین احراز کیفیت^۳ و اجرای برنامه نگهداری پیشگیرانه^۴ دستگاه شستشوی شیشه ویال و کنترل عملکرد آن هنگام شستشوی شیشه آلات سبب کاهش آلودگی شیشه ویال می‌گردد. همچنین بر اساس نتایج تحلیل، آلودگی ذره‌ای ایجاد شده توسط پرسنل واحدهای تولید و فنی مهندسی که مسئولیت تعمیر و تعویض قطعات تجهیزات تولید را به عهده دارند، یکی از مهم‌ترین علل بالقوه ایجاد ریسک آلودگی ذره‌ای محصول می‌باشد که تدوین دستورالعمل‌های تولید و تعویض قطعات تولید، دستورالعمل‌های تعویض و استهلاک لباس پرسنل تولید و نیز نظارت بر اجرای صحیح دستورالعمل‌ها در کنار آموزش اثربخش پرسنل و به‌کارگیری پرسنل مجرب و تأیید صلاحیت‌شده می‌تواند به‌عنوان اقدامات پیشگیرانه در جهت کاهش یا حذف ریسک بسیار کمک‌کننده باشد. به‌علاوه نتایج تحلیل نشان داد علیرغم این‌که معمولاً آلودگی فضای تولید و بخش پرکنی محصول ویال یکی از مهم‌ترین عوامل ایجاد آلودگی ذره‌ای محصول می‌باشد، لیکن استفاده از سیستم مونیتورینگ نرم‌افزاری جهت پایش و تنظیم اتوماتیک پارامترهای عملکردی هواساز و فشار اتاق‌های تولید به میزان قابل توجهی باعث کاهش ریسک آلودگی ذره‌ای محصول گردیده است.

سپس جهت بررسی احتمال کاهش کاستی‌های روش FMECA سنتی، از تلفیق آن با روش تحلیل شبکه بی‌زین بهره گرفته شد. روش کمی‌سازی ریسک چند سطحی پیشنهادی در این تحقیق، FMECA مبتنی بر قانون را با احتمالات باور بی‌زین تلفیق نمود. به نظر می‌رسد این روش، تا حدی اشکالات روش سنتی FMECA و محاسبه مقادیر RPN را پوشش دهد.

از مقایسه نتایج دو رویکرد چنین استنباط گردید که در شرکت داروسازی دانا تحلیل ریسک با هر دو روش نتایج مشابهی به دست می‌دهد. رویکرد BBN-FMECA جزئیات بیشتری در مورد سطوح ریسک (بالا، متوسط، پایین) ارائه می‌دهد که می‌تواند در تصمیم‌گیری‌های مدیریتی جهت برنامه‌ریزی اقدامات اصلاحی مورد نیاز کمک‌کننده باشد.

پس از تحلیل، سنجش ریسک‌ها با معیارهای از پیش تعیین شده شرکت داروسازی دانا انجام گرفت و پیشنهادهای لازم جهت اولویت‌بندی اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه مناسب برای کاهش عدم انطباق‌های مورد نظر ارائه شد.

جدول ۸: جدول مقایسه ای نتایج دو رویکرد FMECA و BBN-FMECA

اولویت ریسک	سطح حالت خرابی	FMECA	BBN-FMECA
بالا	سطح ۱	F8 ,F7 ,F6 ,F4	F8 ,F7 ,F6 ,F4
	سطح ۲	F62 , F33	F62 , F33
	سطح ۳	F414 ,F413 F323 ,F641	F413 F641,F414
پایین	سطح ۱	F5	F5
	سطح ۲	F12 ,F11 ,F73 F43	F12 ,F11 ,F73
	سطح ۳	F112 ,F111 F121 ,F113 F522 ,F122 F523	F112 ,F111 F121 ,F113 F522 ,F122 F523

۵- نتیجه گیری

مطالعه حاضر با هدف شناسایی و تحلیل ریسک‌های کیفیتی طی مراحل تولید محصول دارویی و نیز مقایسه دو رویکرد تحلیل ریسک با تکنیک FMECA و تکنیک تلفیقی BBN-FMECA انجام گرفت. در مطالعه موردی که در شرکت داروسازی دانا انجام گرفت با مشاهده مراحل و زیرفرایندهای تولید و با بهره‌گیری از نظرهای کارشناسان خبره و مستندات تضمین کیفیت این شرکت، ابتدا حالت‌های خرابی و علل بالقوه خرابی که می‌توانند منجر به ریسک آلودگی ذره‌ای محصول دارویی گردند، با تکنیک‌های FMEA و Why RCA شناسایی گردیده و با تکنیک FMECA و محاسبه RPN مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج تحلیل نشان داد که آلودگی ذره‌ای و کیفیت نامناسب پودر ماده اولیه^۱ و اقلام بسته بندی اولیه^۲ (رابر و شیشه ویال) می‌تواند بیشترین ریسک آلودگی ذره‌ای در محصول را سبب شود و در مواردی که اقلام مذکور از کیفیت بالایی برخوردار بوده‌اند، ریسک آلودگی محصول کاهش یافته است. لذا ارزیابی تأمین‌کنندگان و تأمین اقلام با کیفیت بالا از تأمین‌کننده تأیید صلاحیت شده و ثابت، نقش بسزایی در کاهش ریسک آلودگی

^۳Qualification

^۴Preventive Maintenance(PM)

^۱ Raw material powder

^۲Primary packaging materials

- applications/using-bayesian-networks-for-risk-assessment-in-healthcare-system.
- [10] Nepala, B., Yadav, O.P., (2015) "Bayesian belief network-based framework for sourcing risk analysis during supplier selection," *International Journal of Production Research*.
- [11] Ershadi, M.j., Forouzandeh, M., Karbasian M.(2018) "Information Security Software Risk Analysis of Research Information Using Hybrid Approach of Fuzzy Failure Mode and Effect Analysis and Fuzzy Multi Criteria Decision Making," *Journal of Quality Engineering and Management*, vol. 8, no. 1, pp. 8-20(In Persian).
- [12] IEC 62740:2015 Root cause analysis(RCA),(2015).
- [13] Bayes Server, "Bayesian networks - an introduction," [Online]. Available: <https://www.bayesserver.com/docs/introduction/bayesian-networks>.
- [14] Lee, B. H., (2001) "Using Bayes belief networks in industrial FMEA modeling and analysis," *The Proceedings of the Annual Reliability and Maintainability Symposium*.
- [15] Lockamy, A., McCormack, K., (2012), "Modeling supplier risks using Bayesian networks," *Industrial Management & Data systems*, vol. 112, no. 2, pp. 313-333.
- [16] Reddy, V. V., Gangadharappa H. V., Shashikanth D,(2015), "Risk Assessment by using Failure Mode Effective Analysis (FMEA) Tool-an overview," *World Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 4, no. 3, pp. 567-574.
- [17] Moradi, M., Mirzazadeh, M.(2019), "Identification, Evaluation and Ranking of Manufacturing Risks in the Pharmaceutical Industry using the FMEA Method (Case study: Sobhan Darou Company)," *Journal of Healthcare Management (Journal of Health System)*, vol. 10, no. 1, pp. 43-52(In Persian).
- [18] Dastmardi, M.,(2019) "Assess and Address the Risks of Decision Making in the Conformity Assessment Aprocess," *Journal of Quality Engineering and Management*, vol. 9, no. 4, pp. 320-333(In Persian).
- [19] Claycamp, H.G.(2007), "Perspective on Quality Risk Management of Pharmaceutical Quality," *Drug Information Journal*, vol. 41, pp. 353-367.
- در تحقیقات آتی می‌توان تحلیل ریسک‌های کیفیتی محصولات دارویی را بر اساس شبکه بیزین کلیه حالت‌های خرابی و علل آن‌ها انجام داد. همچنین ارزیابی ریسک بر اساس سایر روش‌های شناسایی و تحلیل ریسک و مقایسه آن‌ها و نیز در مورد سایر ریسک‌های کیفیتی محصولات مختلف دارویی از موضوعات مفید برای پژوهش‌های آتی می‌باشد.

۶-مراجع

- [1] Das, A., Kadwey, P., Mishra, J. K. & Moorkoth, S.(2014)"Quality Risk Management (QRM) in Pharmaceutical Industry: Tools and Methodology," *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, vol. 5, no. 3, pp. 13-21.
- [2] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, "Quality Guidelines-ICH Q9 Quality Risk Management", (2005).
- [3] Ziegler, I. M., Steff I., Vare'nyi, M. H.(2014)"Importance of quality risk management in pharmaceutical quality systems: Recent trends and harmonization," *Saudi Pharmaceutical Journal*.
- [4] World Health Organization, "Annex 2-Guidelines on Quality Risk Management", (2013).
- [5] Waldron, k., (2018) "Quality Risk Management 101:ICH Q9 In Context," [Online]. Available: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/quality-risk-management-ich-q-in-context-0001>.
- [6] Waldron, K., (2018)" Quality Risk Management 101:A Brief History Of Risk Management In The Regulation Of Medicinal Products,"[Online]. Available: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/quality-risk-management-a-brief-history-of-risk-management-in-the-regulation-of-medicinal-products-0001>.
- [7] IEC 31010:2019 Risk management - Risk assessment techniques,(2019).
- [8] IEC 60812:2018 Failure Modes and Effects Analysis (FMEA and FMECA),(2018).
- [9] Zoullouti, B., Amghar, M., Nawal, S.(2019) "Using Bayesian Networks for Risk Assessment in Healthcare System," [Online]. Available: <https://www.intechopen.com/books/bayesian-networks-advances-and-novel>

Identification and Analysis of Product Quality Risks in pharmaceutical industry (Case study: Daana Pharmaceutical Co.)

Farnaz Orang Zaman

Master student of Industrial Engineering, Engineering Management, Alghadir Higher Education Institution; f.oranzaman@gmail.com

Morteza Mahmoodzadeh*

Assistant Professor, Department of Industrial Management, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran; mrtzmahmood@gmail.com

Abstract: The production of low quality drugs in addition to wasting resources, leads to risks to public health. Quality risk management can ensure the high quality of the drug for the patient by controlling quality risks during the product manufacturing process. The present study aimed to identify and analyze the particle contamination risk of the vial product at Daana Pharmaceutical Company by implementing quality risk management process based on the ICH Q9 guideline. For this purpose, in order to identify the risk, the failure modes and effects analysis (FMEA) method and to identify the root causes of failure, the "Why" root cause analysis (Why RCA) technique and to analyze the risk, a combination of the failure modes, effects and criticality analysis (FMECA) and Bayesian Belief Network (BBN) analysis methods were used. Comparison of the results of the FMECA and BBN-FMECA approaches showed that at Daana Company, risk analysis with both methods gives similar results. Also quality of raw material powder and primary packaging materials, personnel performance and air conditioning monitoring system are identified as the most important causes of product contamination risk.

1-Introduction

The production of low quality drugs has long been a global problem which in addition to wasting resources, leads to risks to public health. The quality risk management(QRM) approach should be considered as one of the most important activities in the pharmaceutical industry, because this industry produces drugs whose quality is directly related to patient health and ultimately the general health of society [1].

An effective quality risk management approach can further ensure the high quality of the drug (medicinal) product to the patient by providing a proactive means to identify and control potential quality issues during development and manufacturing [2]. All aspects of production that may affect the quality of the final product and the consequent drug-related risk to the patient must be effectively controlled [3].

Quality risk assessment of manufactured drugs by identifying and controlling the sources of variability in the product and manufacturing process, can be linked ultimately to protection of the patient and the health of the community by ensuring the quality, safety and efficacy of the pharmaceutical product [4, 5].

2-Literature

The ICH Q9 guideline document is the first internationally recognized guideline specifically addressing quality risk management for the pharmaceutical and biopharmaceutical industries [5].

2-1-ICH Q9 quality risk management guideline framework

A model for quality risk management is outlined in the ICH Q9 guideline shown in the figure 1. This process includes the stages of risk assessment, risk control, risk

*(Corresponding author) mrtzmahmood@gmail.com

communication and risk review. Risk assessment is an overall process and including risk identification, risk analysis and risk evaluation [2].

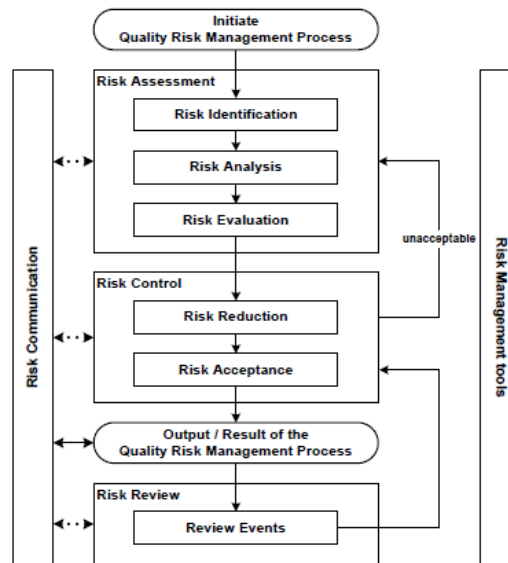


Figure 1: ICH Q9 quality risk management guideline framework [2]

A variety of tools can be used for risk assessment. Some of them as follows: Brainstorming, Ishikawa analysis(Fish bone), Delphi technique, Interviews, Check lists, Failure Modes and Effects Analysis(FMEA), Failure Modes, Effects and Criticality Analysis(FMECA), Why Root Cause Analysis(Why RCA), Bayesian Belief Network(BBN), Pareto chart,... [6]

While the choice of the tools to support the QRM approach is optional and may vary, the tools chosen need to be appropriate for the intended use [4].

Many studies have been conducted in different fields of industry using different risk assessment techniques.

The review of the researches showed that so far the risk assessment has not been done as an integrated of several techniques in the field of pharmaceutical products and a practical method for managing the quality risks of drug production based on the guidelines of the pharmaceutical industry has not been presented. To fill this gap, in this study, by implementing QRM process based on the ICH Q9: 2005 guideline framework, the potential causes of the particle cotamination risk of the vial product were identified and analyzed by combining different risk analysis methods based on international standards and was presented a framework to prioritize the quality risks of drug production. For this purpose, FMEA technique for risk identification, Why RCA technique for the root causes of failure identification and an integrated technique of FMECA and BBN methods for risk analysis and risk evaluation were used. This is one of the innovative aspects of the present study.

3-Research method

According to FDA standards, the three main components of drug quality are the consistent delivery of label performance, the lack of contamination, and the product availability. Each of these quality components includes a set of potential parameters for estimating the risks related to defined quality or health consequences [7]. The present study considered one of the components of drug quality, namely the lack of contamination in the drug product. For this purpose, the risk of particle contamination in

the vial product in one of the vial production lines at Daana Pharmaceutical Company was investigated as a case study. Data collection tools are observation, semi-structured interviews and secondary data.

Necessary information to identify failure modes, causes of failure, control and preventive actions, failure detection method by observing the production process steps and interviewing the experts and specialists in the subject and the use of quality assurance documents, including case studies of production risk assessment, evidence of related corrective and preventive actions, deviations and stops of production and the results of inspections and audits were collected as secondary data.

3-1-Steps of conducting study

QRM process begins with a risk issue / question. In this study, the risk question was posed as follows: "What parameters can potentially cause the production of vial product with particle contamination?". Then the risk assessment was performed based on the steps shown in the figure 2.

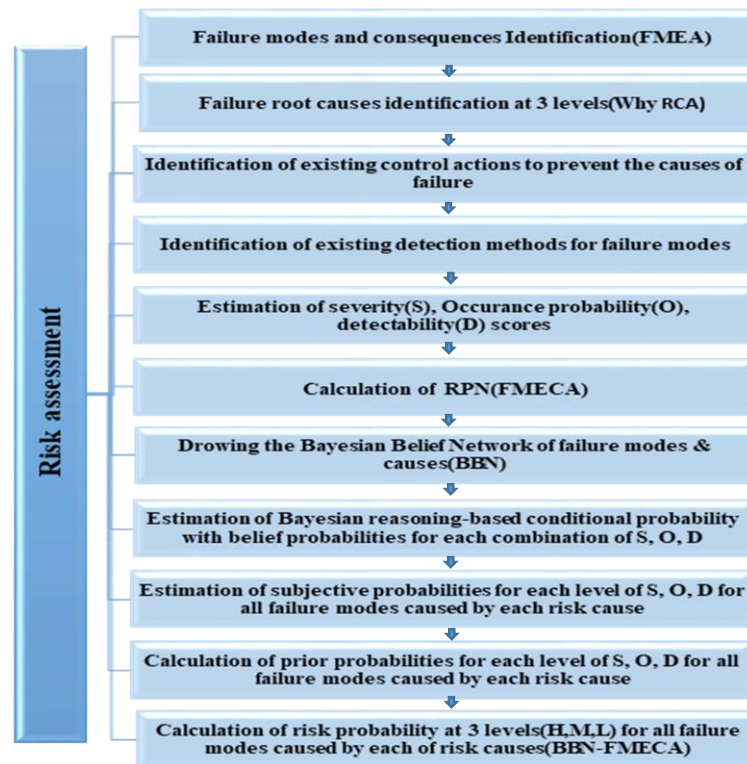


Figure 2: Risk assessment with BBN-FMECA integrated technique steps (presented by the researcher)

- By investigation of the production process based on the production flowchart, observing the production sub-processes and interviewing experts, all the effective factors in product quality that in this study, "the particle non-contamination of product", has been targeted were identified. Then, the production of the product with particle contamination was considered as level 1 failure mode and its consequences were identified.

- All potential causes of failure that affect the particle contamination of the product were investigated and recorded in the FMECA table based on the "why" root cause analysis technique.

- The existing control and preventive actions to prevent the occurrence of these potential causes and also the detection methods of the potential failure modes were identified and recorded in the FMECA table.

In level 1, 8 causes of failure were identified, which were coded with the Fm codes. m indicates the potential cause of failure number. Therefore, codes F1 to F8 were assigned to the level 1 failure causes.

- Each of the potential causes of Level 1 failure mode was considered as Level 2 failure modes and the causes of failure related to each of these failure modes were identified. Then, the existing control and preventive actions to prevent the occurrence of these potential causes and the methods of detecting each potential failure mode were identified and recorded. In level 2, for 8 potential failure modes (F1 – F8), 27 potential failure causes were identified which were coded with the Fmn codes. n indicates the potential cause of failure number related to the Fm failure mode.

- Level 3 was treated as level 2 and each of the potential causes of failure in level 2 was considered as level 3 failure modes and potential causes related to each of these failure modes were identified. At level 3, for 27 potential failures modes (F11 – F84), 56 potential causes of failure were identified which were coded with the Fmno codes. o indicates the potential cause of failure number related to the Fmn failure mode.

It is worth noting that the cause of the failure number does not indicate its priority.

- For all failure modes, severity(S) score based on the failure consequence, probability of occurrence(O) score according to the existing control and preventive actions to prevent any potential cause of failure and detectability(D) score according to failure mode detection methods, were estimated with the help of subject matter experts.

Due to the confidentiality of some information related to Daana Pharmaceutical Company, including S, O, D scores and RPN values, all causes of failure were coded and the diagrams of analysis were presented based on the causes of failure codes in this study. To determine the severity, probability of occurrence and detectability scores, rating scale tables were set up on a 5-levels scale with scores of 1-5.

- The structure of Bayesian belief network of the potential failure modes and their causes was plotted on 3 levels.

- For risk analysis with the BBN-FMECA integrated technique, Bayesian reasoning-based conditional probability with belief probabilities were estimated for each combination of S, O, D. These rules and belief probabilities which have been given in the table 1 were constructed with the help of the subject matter experts.

- Then subjective probabilities were estimated for each of 5 levels of S, O, D variables (very low, low, medium, high, and very high) for all failure modes caused by each of the potential failure causes, as shown in the table 2 for Level 1. Due to the fact that these probabilities were subjective, for ease of data collection at this stage, the sum of probabilities was not equal to 1 and each probability was given independently in the range (0-1).

4-Analysis of findings

4-1-Risk calculation with FMECA technique:

- Based on the scores given to severity and probability of occurrence and detectability, the risk priority numbers were calculated according to the equation (1):

$$(1) \quad RPN=S*O*D$$

• To prioritize the risks at each level, the RPN values for the failure modes caused by any cause were plotted in the bar charts at three levels that shown in the figure 3. The FMECA column in the table 4 shows the highest and the lowest risk priorities for the failure modes caused by different causes at all three levels based on this approach.

Table 1: Bayesian reasoning-based conditional probability with belief probabilities

S	O	D	L	M	H
1	1	1	1	0	0
1	1	2	0.9	0.1	0
1	1	3	0.8	0.2	0
1	1	4	0.75	0.25	0
1	1	5	0.7	0.3	0
1	2	1	0.95	0.05	0
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
5	5	1	0	0.25	0.75
5	5	2	0	0.2	0.8
5	5	3	0	0.15	0.85
5	5	4	0	0.1	0.9
5	5	5	0	0	1

Table 2: Subjective probabilities of each level of S, O, D for failure modes caused by each failure cause in level 1

Failure cause	S					O					D				
	VL	L	M	H	VH	VL	L	M	H	VH	VL	L	M	H	VH
F1	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F2	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F3	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F4	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.4	0.6	0.8	0.5	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F5	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.8	0.65	0.5	0.35	0.2	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F6	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.4	0.6	0.8	0.5	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F7	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.4	0.6	0.8	0.5	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F8	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.4	0.6	0.8	0.5	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2

Table 3: Prior probabilities of each level of S, O, D for failure modes caused by each failure cause in level 1

Failure cause	S					O					D				
	VL	L	M	H	VH	VL	L	M	H	VH	VL	L	M	H	VH
F1	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F2	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F3	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F4	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.4	0.6	0.8	0.5	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F5	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.8	0.65	0.5	0.35	0.2	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F6	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.4	0.6	0.8	0.5	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F7	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.4	0.6	0.8	0.5	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2
F8	0.2	0.35	0.5	0.65	0.8	0.2	0.4	0.6	0.8	0.5	0.2	0.5	0.8	0.5	0.2

4-2-Calculating the probability of risk with the BBN-FMECA integrated technique

- In this approach, by normalizing the data in the table 2, the prior probabilities (β) were calculated for each of 5 levels of S, O, D variables for all failure modes caused by each of potential failure causes. The results of the calculations for level 1 have been given in the table 3. In this stage, the value of prior probabilities (β) sum to 1 for each failure cause. The same was done for level 2 and 3.
- According to Bayesian rule, the probability of risk at three levels {Low(L), Medium(M), High(H)} was calculated for all failure modes due to various causes according to the equation 2.

$$(2) \quad P(R_l^w) = \sum_{i=1}^5 \sum_{j=1}^5 \sum_{k=1}^5 P(R^w / S_i, O_j, D_k) (\beta_S^w)_i * (\beta_O^w)_j * (\beta_D^w)_k \quad \forall l$$

In this equation, l is the level of risk, $(\beta_S^w)_i$, $(\beta_O^w)_j$ and $(\beta_D^w)_k$ are the prior probabilities $P(S_i)$, $P(O_j)$, $P(D_k)$ of failure mode caused by ‘w’ cause at S, O, D levels i , j and k , respectively.

- To compare the risk probability (high, medium, low) at each level of potential failure modes, the output of the calculations were plotted in the bar charts shown in the figure 4. The BBN-FMECA column in the table 4 shows the highest and the lowest risk priorities for failure modes caused by various causes at all three levels based on this approach. It should be noted that the computational tools of the previous researches were not available, and to calculate the results with this approach, a specialized computational tool (BBN-FMECA) was required that it was developed by the researcher in the Python language, and this is another aspect of the innovation of the present study which can now be used in the pharmaceutical industry (which is Publicly published via <https://github.com/mrtzmahmood/fmea-bbn>).

Table 4: Comparative table of the results of FMECA and BBN-FMECA approaches

Risk priority	Failure mode level	(FMECA) Failure causes codes	(BBN-FMECA) Failure causes codes
High	Level 1	F4, F6, F7, F8	F4, F6, F7, F8
	Level 2	F62, F33	F62, F33
	Level 3	F413, F414, F641, F323	F413, F414, F641
Low	Level 1	F5	F5
	Level 2	F43, F73, F11, F12	F73, F11, F12
	Level 3	F111, F112, F113 F121, F122, F522, F523	F111, F112, F113 F121, F122, F522, F523

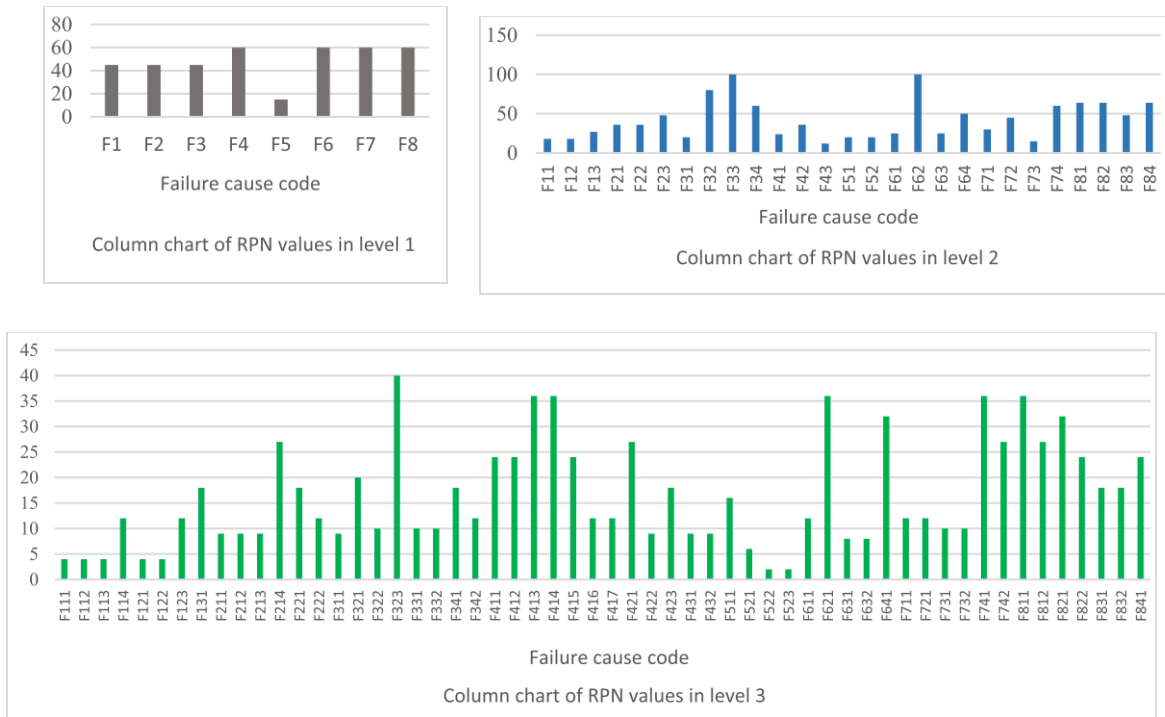


Figure 3: Column charts of RPN values in 3 levels

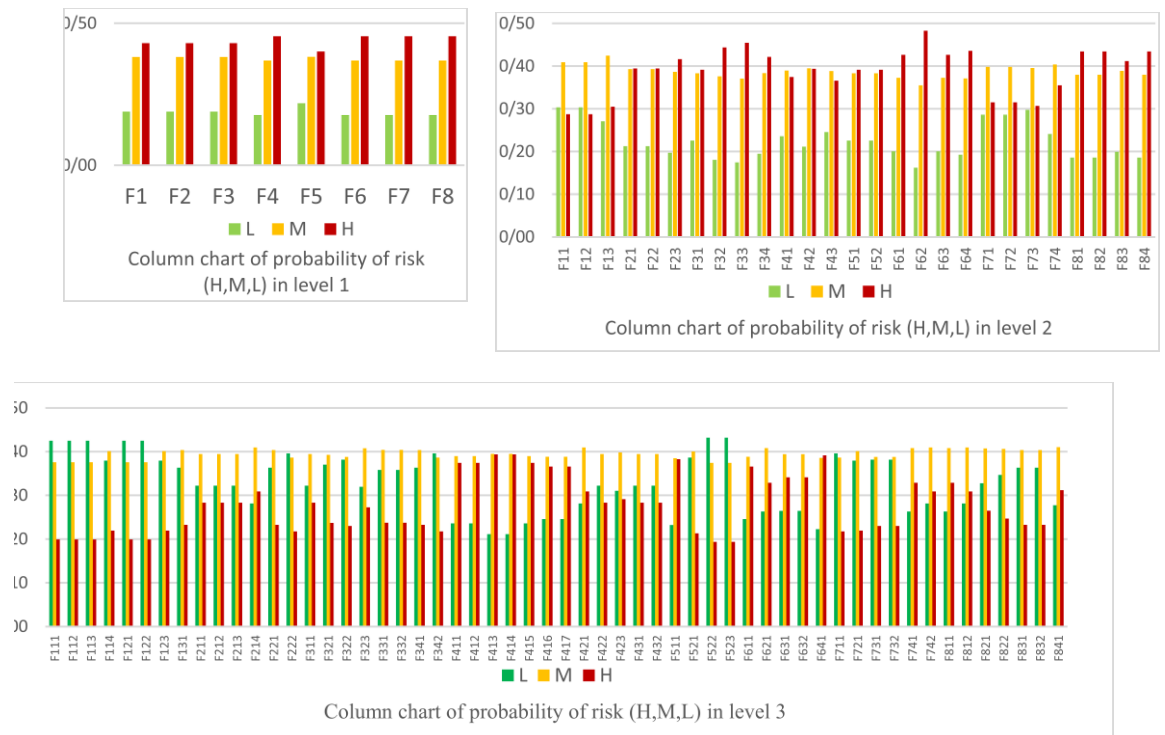


Figure 4: Column charts of probability of risk (H, M, L) in 3 levels

5-Conclusion

The aim of this study was to identify and analyze quality risks during production process of the pharmaceutical product and also to compare the two approaches of risk analysis with FMECA technique and BBN-FMECA integrated technique. In a case study conducted at Daana Pharmaceutical Company, by observing the stages and sub-processes of production and using the opinions of the experts and the quality assurance documents of this company, first the failure modes and potential causes of failure that could lead to the risk of particle contamination of drug product were identified by FMEA and Why RCA techniques and analyzed by FMECA technique and RPN calculation.

The results of analysis showed that particle contamination and poor quality of raw material powder and primary packaging materials (rubber and vial) could cause the highest risk of particle contamination in the product and in cases where the items were of high quality, the risk of product contamination was reduced. Therefore, suppliers evaluating and supplying high quality items from an approved and proven supplier had a significant impact on reducing the risk of product contamination. Also, qualification and implementation of preventive maintenance program for vial washing machine and control of its performance reduced vial contamination. Also, according to the results of the analysis, particle contamination created by the personnel of production and technical engineering units who were responsible for repairing and replacing parts of production equipment, was one of the most important potential causes of product particle contamination risk. Development of the production instructions and the replacement of parts of production equipment instructions, also the replacement and depreciation of production personnel uniforms instructions, as well as monitoring of correct implementation of instructions along with effective training of personnel and the use of experienced and qualified personnel could be very helpful as preventive actions to reduce or eliminate the risk. In addition, the results showed that although contamination of the production and the filling of vial space was usually one of the most important causes of particle contamination of the product, but the use of software monitoring system for monitoring and automatic adjustment of air conditioner performance parameters and production rooms pressure significantly reduced the risk of particle contamination of product.

Then, in order to investigate the possibility of reducing the deficiencies of the FMECA method, its combination with the bayesian belief network analysis method was used. The proposed multi-level risk quantification framework, integrated rule-based FMEA with bayesian belief Probabilities. This method seemed to cover some of the deficiencies of the FMECA method and the calculation of RPN values.

Comparing the results of the two approaches was concluded that at Daana Pharmaceutical Company, risk analysis with each of the two approaches gave similar results. The BBN-FMECA approach provided more details about risk levels (high, medium, low) that could be helpful in making managerial decisions to plan the necessary corrective actions.

After the analysis, the risks were evaluated against the predetermined risk criteria of Daana Pharmaceutical Company and the necessary suggestions were made to prioritize appropriate corrective and preventive actions to reduce the intended non-conformities.

In future researches, analysis the quality risks of pharmaceutical products can be done based on the the bayesian network of all failure modes and their causes. Also, risk assessment based on other methods of risk identification and analysis and their comparison, as well as other quality risks of different pharmaceutical products are useful topics for future researches.

6-References

- [1] Das, A., Kadwey, P., Mishra, J. K. & Moorkoth, S.(2014)"Quality Risk Management (QRM) in Pharmaceutical Industry: Tools and Methodology," International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance, vol. 5, no. 3, pp. 13-21.
- [2] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, "Quality Guidelines-ICH Q9 Quality Risk Management", (2005).
- [3] Ziegler, I. M., Steff I., Vare'nyi, M. H.(2014)"Importance of quality risk management in pharmaceutical quality systems: Recent trends and harmonization," Saudi Pharmaceutical Journal.
- [4] World Health Organization, "Annex 2-Guidelines on Quality Risk Management", (2013).
- [5] Waldron, k., (2018) "Quality Risk Management 101:ICH Q9 In Context," [Online]. Available: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/quality-risk-management-ich-q-in-context-0001>.
- [6] IEC 31010:2019 Risk management - Risk assessment techniques, (2019).
- [7] Claycamp, H.G.(2007), "Perspective on Quality Risk Management of Pharmaceutical Quality," Drug Information Journal, vol. 41, pp. 353–367.

