

Tasarımla Kalite (Quality By Design: QbD) ve Kalite Risk Yönetimi

Buket AKSU

ÖZET

Bu derleme kapsamında “Tasarımla Kalite” ve “Kalite Risk Yönetimi” kavramları açıklanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tasarımla Kalite (QbD), Kalite Risk Yönetimi, Risk Yönetimi Araçları

Bilindiği gibi, güvenli ve etkin yeni tedavilerin geliştirilmesi uzun, zor ve pahalı bir süreçtir. Kalitenin test edilmesi yerine, ürün içinde tasarımıyla sağlanmasını savunan yeni yaklaşımın (QbD) kullanılmaya başlanması ile üretilen ürünlerde kalite artışı, maliyetlerde düşüş ve aynı zamanda ilaçların pazara çıkışlarında hızlanma gerçekleşmiştir.

QbD, ICH Q8 kılavuzunda belirtildiği şekilde; önceden tanımlanmış amaçlarla başlayıp, ürün ve sürecin sağlam bilim ve kalite risk yönetimine dayalı olarak anlaşılmasını vurgulayan sistematik bir ilaç geliştirme yaklaşımıdır (1). Bu kılavuzla ortaya çıkan QbD, sürece ilişkin bilgileri arttırdığı gibi, ürünün daha iyi anlaşılmasına yardımcı olur ve bunu da gereğinde Proses Analitik Teknolojileri (PAT) veya modelleme gibi yeni teknolojilerin uygulanması yoluyla destekleyebilir. Bilime, bilimsel verilere dayanan, risk bazlı yaklaşımları savunarak, farmasötik gelişim, üretim ve kalite güvencesinin sağlanmasına imkan tanır.

QbD'nin iki temel bileşeni, kalite risk yönetimi ve bilgi yönetimi kavramlarıdır.

RİSK TEMELLİ YAKLAŞIM

Amerika Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) düzenleme için risk temelli oryantasyonu benimsemesi, yirmi birinci yüzyıl mevcut iyi üretim uygulamalarının (cGMP) en önemli yönüdür.

FDA, 2005 yılında risk derecelendirme modelini içeren bir pilot çalışma yapmıştır. Model, hiyerarşik bir risk değerlendirme, risk filtreleme yöntemini temel almaktadır ve bir *saha risk potansiyeli* (SRP), saha riskinin ürün, tesis ve işlem olmak üzere üç üst düzey bileşenlerinin her biri için ağırlıklı potansiyellerin bir fonksiyonu olarak hesaplanmaktadır. Bu üç üst düzey bileşen için risk potansiyeli, ilgili olan seçilmiş risk faktörlerinin bir fonksiyonu olarak hesaplanmaktadır. Her üst düzey bileşen için bir alt kategori seti tanımlanmıştır ve her alt kategori, farklı risk faktörlerinden oluşmaktadır.

Sorumlu yazar iletişim bilgileri:
Buket Aksu
Santa Farma İlaç Sanayii A.Ş., İstanbul
Tel: +90 (212) 220 6400
e-mail: buket@buketaksu.com

Risk derecelendirme modelinin yenilemeleri, öngörülen risk potansiyellerinin kontrol faaliyetleri ile toplanan veriler arasında korelasyon kurulması ve SRP tahmininin doğruluğunu maksimize etmek için risk faktör ağırlıklarını düzenleyerek oluşturulmaktadır (2).

1. KAVRAM OLARAK RİSK NEDİR?

“Risk Yönetimi” iş güvenliği, finans, sigorta, halk sağlığı ve ilaç endüstrisinde farmakovijilans da dahil olmak üzere çeşitli alanlarda oldukça kullanılmaktadır. Günümüzde ilaç sektöründe kalite risk yönetiminin kullanılması ile ilgili bazı örneklerin bulunmasına karşın, son derece sınırlı ve risk yönetiminin sunması gereken katkıların tamamını ifade etmemektedirler. Buna rağmen, kalite sistemlerinin önemi ilaç endüstrisinde kabul edilmiş, kalite risk yönetiminin etkin bir kalite sisteminin değerli bir bileşeni olarak görülmüştür (3). ICH Q9’da risk; *zararın oluşma olasılığı ve zararın ciddiyetinin bir kombinasyonu* olarak yer almaktadır. Bu tanımın ortaya koyduğu sonuç ise, ciddiyet ve olasılık arttıkça risk oluşumunun artmasıdır. Risk formülasyonu aşağıda verilmektedir.

$$RİSK = Ciddiyet \times Zarar \times Saptanabilirlik$$

Ciddiyet; tehlikeli bir durum veya olay karşısında olası sonuçların ölçüsüdür. Bu tehlike risk değerlendirme çalışmasında “zarar” kaynağı olarak nitelendirilir. Ciddiyet ölçüsü aynı zamanda farmasötik bir ürünün güvenilirlik, etkinlik ve kalitesi açısından söz konusu kritik kalite parametrelerinin (CQA) etkisinin büyüklüğünü de tanımlayacaktır. ICH Q9’da dikkate alınması gereken noktalarda kritik kalite özelliğinin öncelikle zararın ciddiyetine bağlı olduğu belirtilmektedir. Ciddiyet, hassasiyete ait kalitatif bir ölçü olarak da tanımlanabilir. Hassasiyet genellikle bir şeyin diğeri üzerindeki etki derecesi olarak ifade edilmektedir (4).

Tablo 1. Ciddiyet kategorizasyonu örneği (ürün kalitesi açısından)

Ciddiyet	Derece	Açıklama
1	Şiddetli değil	Bu parametrenin ürün kalitesine etkisi yok.
4	Hafif şiddetli	Parametredeki yüksek sapma, diğer faktörlerle birleşince kaliteye önemli derecede etki edebilir.
7	Orta şiddetli	Parametredeki yüksek sapma kaliteye önemli derecede etki edebilir.
10	Çok şiddetli	Parametredeki hafif sapma bile kaliteye önemli derecede etki edebilir.

Zarar ise ürün kalitesi yada uygunluğunun kaybindan dolayı ortaya çıkan hasarları ifade eder.

Saptanabilirlik; herhangi bir tehlikenin varlığının ya da oluşumunun belirlenebilme derecesidir. Yanlış bir durumun ya da olayın saptanabilmesi, tehlikenin kalite üzerindeki etki olasılığını azaltır, ancak dikkat edilmesi gereken nokta etkiyi ya da kritiklik düzeyini azaltmadığıdır. Bir proses üzerinde “at-line” ya da “on-line” yapılan kantitatif ölçümlerle kalite kriterinin sağlanması ve böylece saptanabilirlik düzeyinin artırılması da mümkün olmaktadır.

Olasılık; proses parametresi ya da bir kalite özelliğinin, üretilen ürünün güvenilirlik, etkinlik ya da kalitesi üzerine etki etme ihtimalidir. Risk değerlendirmelerinde olasılık ölçümü genellikle skorlama şeklinde yapılmaktadır. Görece riskleri değerlendirmek için olasılık ölçükleri kullanılır.

Tablo 2. Olasılık sınıflandırılması örneği

Hata olasılığı	Açıklama	Hata oranı	Kategori
Çok yüksek	Hata neredeye kaçınılmazdır	$\geq 1/2$	5
Yüksek	Hata genellikle ortaya çıkar	1/20	4
Orta	Hata arasıra ortaya çıkar	1/100	3
Düşük	Hata oluşumu nadirdir	1/10000	2
Çok düşük	Hata oluşumu çok nadirdir	1/1000000	1

Kritiklik kavramı

“Kritik” kavramı ve “Kritiklik Seviyesi” ifadesi ICH kılavuzlarının hiçbirinde tanımlanmamış ve kullanılmamış olsa da endüstride herhangi bir maddeye ait bir özelliğın, veya parametrenin kritikliğinin görece olarak öznel olduğu şeklinde genel bir yaklaşım vardır. Kritik özellik veya parametre “yüksek riskli” olarak belirlenirken ne kadar “yüksek” olduğu ve regülasyon açısından “yüksek” kelimesinin ne demek olduğu tartışmalıdır ve otoriteler ve firmalarda da değişkenlik göstermektedir. Kritiklik riskle bağlantılıdır ve bu nedenle kritikliğin belirlenmesinde kalite risk yönetimi (Q9) uygulamaları oldukça önemlidir. Genellikle proses parametreleri, materyal özellikleri ve diğer değişkenler için kritikliğin belirlenmesi aşağıdaki kriterlerin kombine olarak değerlendirilmesiyle yapılmaktadır:

- Kaliteye etkisinin büyüklüğü (şiddeti) ve bu şiddeti tayin ederkenki hassasiyet
- Bir materyal özelliği ya da parametrenin kaliteyi etkileyip etkilemeyeceğine dair belirsizlik
- Bir özelliğın ya da parametrenin değişkenliğinin kaliteyi etkileme olasılığı
- Bir özellik ya da parametrenin değişkenliğinin kalite üzerindeki etkisinin saptanabilirliği

Kritik olan değişkenleri daha az kritik olan ya da kritik olmayanlardan ayırma yaklaşımı da farklılık göstermektedir. Ancak otoritelere yeterli gerekçe sunulması zorunluluğuda da düşünülerek kritikliğin saptanmasına dair bir yaklaşım firmalar tarafından belirlenmelidir (4).

2. RİSK YÖNETİMİ NEDİR?

Tıbbi ürünün kalitesi ile ilgili risklerin ürünün yaşam ömrü boyunca değerlendirilmesi, kontrolü ve revizyonu için sistematik bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Konu tıbbi ürün olduğunda devlet, ilaç endüstrisi, hastalar ve medikal uzmanlar dahil olmak üzere birçok paydaş olmasına rağmen kalite risk yönetiminde öncelikli olan; kalite risklerinin yönetilerek hastanın korunmasıdır (3).

2.1. Kalite Risk Yönetimi (Quality Risk Management/ QRM)

İlaç endüstrisinde resmi olarak ilk defa ICH Q9 – Kalite Risk Yönetimi ile kalite riskleri konusunda nasıl bir değerlendirme, kontrol, risk gözden geçirme ve iletişimin sistematik olarak uygulanacağı ortaya konulmuştur.

Kalite risk yönetimi ile; risklerin ne olduğu, nasıl değerlendirildiği ve hangi konularda risk yönetiminin uygulanabileceği anlatılmaktadır. İlaçta kalite konusunda; geliştirme, üretim, dağıtım, denetim, ilacın tüm yaşam döngüsü boyunca yapılan başvurular ve değerlendirmeler, hammaddeler, çözücüler, yardımcı maddeler ve etiketleme gibi farklı aşamalarda kalite risk yönetimi araçları ve ilkeleri kullanılmaktadır (3).

2.2. Kalite Risk Yönetimi Adımları

Kalite risk yönetimi esas olarak iki prensip içerir:

- Kalite konusunda riskin ele alınıp değerlendirilmesi, her zaman bilimsel bilgilere dayandırılmalı ve mutlaka hastanın korunmasına yönelik olmalı.
- Kalite risk yönetimi prosesinde ortaya konulan dökümantasyon, formalite ve çabaların seviyesi hastaya karşı olası risk seviyesi ile orantılı olmalı (5).

Risk yönetimi prosesi; risklerin değerlendirilmesi, risk kontrolü ve risk gözden geçirme adımlarından oluşur. Risk yönetimi basamaklarında yer alan bazı kavramlar aşağıda verilmektedir (5):

Risk tanımlama; risklere ilişkin soru ve problem tanımına göre potansiyel zarar kaynaklarını belirlemek için bilginin sistematik kullanımınıdır. Bilgiler, eski verileri, teorik analizi, görüşleri ve süreçte yer alan kişilerin endişelerini içine alabilir. Risk tanımlama olası sonuçların tanımlanması da dahil “Ne yanlış gidebilir?” sorusuna cevap arar (5).

Risk analizi; tanımlanmış tehlikelerle ilgili risklerin tahmin edilmesidir. Bu tehlikelerin ciddiyetinin ve olma ihtimalinin nicel ya da nitel olarak ilişkilendirilme prosesisidir. Bazı risk yönetim araçlarında tehlikenin tespit edilebilirliği, risk tahmininde kullanılabilen bir faktördür (5).

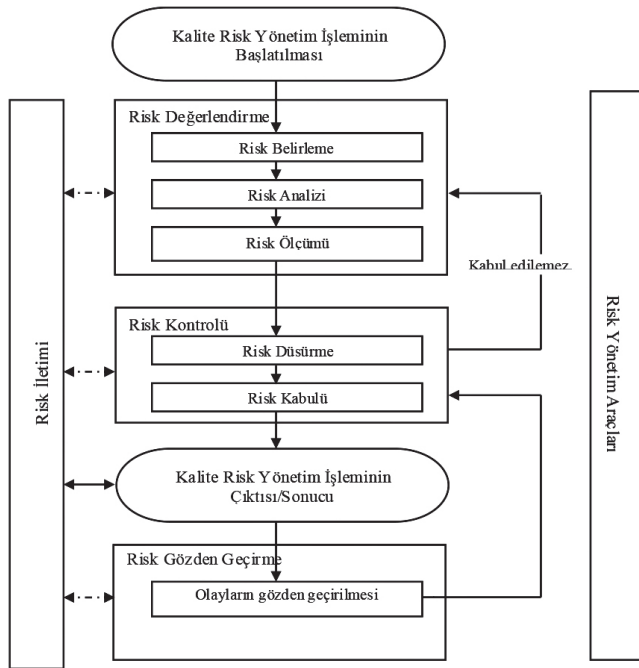
Bir risk değerlendirme çıktısı riskin bir nitel değerlendirmesi ya da bir risk aralığının nicel tanımlanması da olabilir. Risk nicel olarak ifade edildiğinde rakamsal bir olasılık kullanılır. Buna alternatif olarak risk “yüksek”, “orta”, ya da “düşük” gibi nitel tanımlayıcılarla da ifade edilebilir ve bu yapılırken mümkün olduğunca ayrıntı verilmelidir. Değişkenlerin neden “kritik” olarak belirlendiğine dair farklı gerekçelendirmeler vardır. Örneğin bir değişkenin (özelliğin/parametrenin) meydana getirdiği etki şiddeti yüksek ama bu değişkenin etki oluşturma olasılığı göz ardı edilebilir seviyedeysse bu durum “az kritik” ya da “kritik değil” olarak tanımlanabilir. Buna örnek olarak; ürünü çevresel kontaminasyondan koruyacak bir kap kapak sistemindeki uygunsuzluk ürün kalitesine etkisi şiddetli olacaktır, ancak belirlenen limitlere göre ambalaj materyallerinin kontrol edilmesi kap kapak sisteminin uygunluğuna dair bir güvence sağlayacaktır. Böylelikle bu ambalaj parametrelerindeki uygunsuzluğun oluşma olasılığı da düşük olacaktır ve kritiklik tayini “az kritik” ya da “kritik değil” olarak yapılacaktır. Kritiklik durumu bir üretim prosesinde hangi değişkenlerin önemli olduğunu ve bu değişkenlerdeki değişim seviyesinin ne dereceye kadar ürünün kalitesine etki edebileceğini saptayabilmede önemlidir (5).

Risk değerlendirme; tanımlanan yada analiz edilen riski verilen risk kriterleri ile karşılaştırır. Risk değerlendirmeleri üç temel sorunun her biri için delillerin sağlamlığı üzerinde durur. Tehlikelerin belirlenmesi ve bu tehlikelerle karşılaşıldığında ortaya çıkacak risklerin analiz ve değerlendirilmesinden oluşur. Kalite risk değerlendirmeleri iyi tanımlanmış bir sorun ya da ilgili riskin tanımlanması ile başlar. İlgili risk iyi tanımlandığında, uygun bir risk yönetim aracı ve risk sorununu belirlemek için gerekli olan bilgi türleri daha uygun bir biçimde tanımlanabilir. Risk değerlendirme amaçlarının belirlenmesinde riski/riskleri açık bir biçimde tanımlamak için genellikle üç temel soru yardımcı olur (5):

- Yanlış giden nedir?
- Yanlış gitme olasılığı (*başarısızlık*) nedir?
- Yanlışın (*başarısızlığın*) sonuçları/ ciddiyet düzeyi nedir?

Risk azaltma; risklerin belirlenen (kabul edilir) bir düzeyin üstüne çıkması durumunda kalite risklerinin azaltılması yada önlenmesi üzerinde odaklanır. Zararın

Şekil 1. Kalite Risk Yönetimi Prosesi (3)



oluşma olasılığı ile bu zararın ciddiyetini azaltmak için yapılan aksiyonlardır (5).

Risk kabulü; riskin kabul edilmesi kararıdır. Bazı tehlike türleri için en iyi kalite risk yönetimi uygulamaları bile mevcut riski tamamen ortadan kaldıramaz. Bu gibi durumlarda, uygun bir kalite risk yönetimi stratejisinin uygulanmış olduğu ve kalite riskinin belirli bir düzeye indirildiği kabul edilebilir. Bu kabul edilebilir düzey birçok parametreye bağlıdır ve bu konuda her bir durum için ayrı ayrı karar verilmelidir (5).

Risk gözden geçirme; risk konusunda edinilen bilgi ve tecrübeleri göz önünde bulundurarak risk yönetiminin çıktı/sonuçlarını gözden geçirmedir. Olayları gözden geçirmek ve takip etmek için belirli bir mekanizma uygulanmalıdır (5).

Risk iletişimi; karar alıcılar ile paydaşlar arasında risk yönetimi ve bilgilerinin paylaşımıdır. Bu bilgiler; risklerin varlığı, doğası, şekli, olasılığı, ciddiyeti, kabulü, kontrolü, müdahalesi, tespit edilebilirliği vb. içerebilir.

Risk kontrolü; risk yönetiminde riskten kurtulmak için kullanılan metotlardan bahseder. Riskin önlenmesi, azaltılması, transferi ve kabul edilmesini içerir. Risk kontrolü; riskleri azaltmak ve/veya kabul etmek için karar vermeyi de içine alan bir süreçtir. Risk kontrolü için harcanan çabanın miktarı riskin önemiyle orantılı olmalıdır. Karar vericiler risk kontrolüne ait optimum düzeyi belirlemek için fayda-maliyet analizi de dahil olmak üzere

farklı prosesler kullanılabilirler. Risk kontrolü aşağıdaki sorular üzerinde odaklanılabilir (5):

- Risk kabul edilebilir bir düzeyin üzerinde mi?
- Riski azaltmak ya da ortadan kaldırmak için ne yapılabilir?
- Faydalar, riskler ve mevcut kaynaklar arasındaki uygun denge nedir?
- Kontrol edilmekte olan tanımlanmış risklerden ötürü yeni riskler ortaya çıktı mı?

Tüm risk yönetimi prosesleri dinamik süreçler olduğundan; sürekli iyileştirme ve geliştirmeye izin verecek şekilde tasarlanmaktadır. Her karar sürecinde yeni bilgi ve tecrübelerle daha iyiye ulaşmak amaçlanmalıdır (5).

2.3. Kalite Risk Yönetimi Avantajları

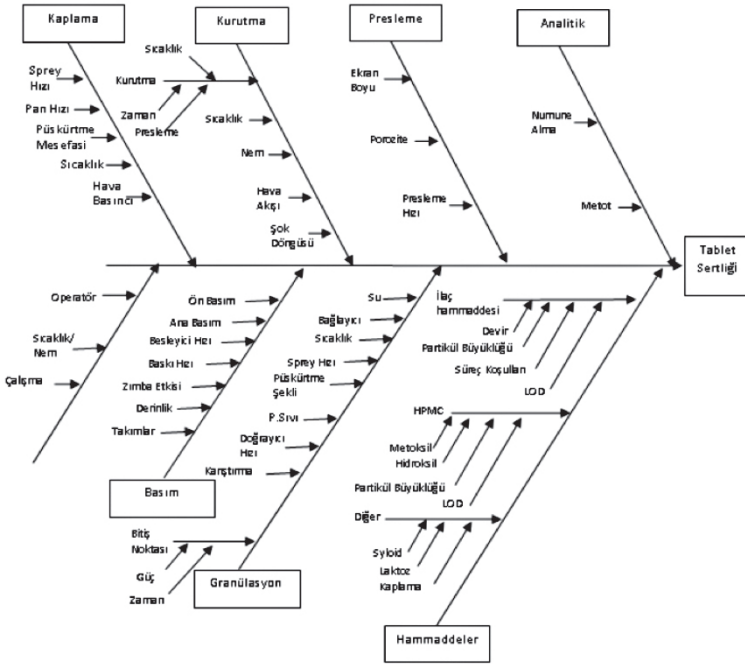
Kalite risk yönetimi karar verme konusunda bilimsel ve pratik bir yaklaşımı destekleyerek, proses adımlarının gerçekleştirilmesi için riskin olasılık, ciddiyet ve bazen de tespit edilebilirliğine dayanan belgelenmiş, şeffaf ve tekrarlanabilir yöntemler sunar (3).

3. KALİTE RİSK YÖNETİMİ ARAÇLARI

Risk bazlı yaklaşımların endüstride kullanımı artarken, kalite risk yönetiminde kullanılan kalite risk yönetimi araçlarında doğru seçimin, en etkili ve doğru olanın kullanılmasının önemi de artmaktadır. Kalite risk yönetiminde kullanılabilecek risk yönetim araçları şunlardır (3):

- **Hata Modu ve Etkileri Analizi (Failure Mode Effects Analysis/ FMEA):** FMEA; prosesler için potansiyel hata modları ve bunların çıktılar ve/veya ürün performansı üzerindeki etkileri için bir değerlendirme sunan bir kalite risk yönetimi aracıdır. Büyük kompleks prosesleri yönetilebilir adımlara indirir (3). FMEA, potansiyel problemlerin erken aşamada analiz edilmesi için uygun bir metodolojidir. Potansiyel hata modları saptanır, etkileri belirlenir, processte anlamlı bir değişikliğin saptanabilirliği değerlendirilir ve kabul edilebilir bir düzeye kadar risklerin azaltılabilmesi için alınacak aksiyonlar tanımlanır. Üretimde yapılan bazı ölçümlerden sonra risklerin değerlendirilmesi için, deneysel verilerin daha detaylı değerlendirme yapılması gereken alanların belirlenmesinde en uygun risk yönetim aracı olabilmektedir (4).
- **Hata Modu ve Etki Kritiklik Analizi (Failure Mode Effects and Criticality Analysis/ FMECA):** FMEA metodundan türetilmiş olan FMECA'da yöntem, sonuçların ciddiyet derecesi, oluşma olasılıkları ve

Şekil 2. Bir Tablet Üretimi İçin Ishikawa Diyagramı



tespit edilebilirlikleri açısından genişletilmiştir. FMECA; ürün veya proses spesifikasyonları değerlendirilerek, üretim prosesleriyle ilgili hata ve risklerin bulunmasında kullanılır. Risklerin en aza indirilmesi için ürün ya da proses özelliklerinin yanısıra, ek önleyici faaliyetlere ihtiyaç duyulabilecek alanların belirlenmesi gerekir (3).

- **Hata Ağacı Analizi (Fault Tree Analysis/ FTA):** Hata ağacı analizinde, ürün ya da prosesin işlevselliğinde bir hata olduğu varsayılarak, önlenmesinin önemli olduğu düşünülen hata veya problemin bütün olası temel (*kök*) nedenleri belirlenir. Bu yöntemde FTA yönteminde sistem/alt sistem hataları tek seferde değerlendirilir ve bu yöntemde nedensellik zincirleri tanımlanarak çoklu nedenlerin birleştirilme imkanı vardır. Öncelikle, sonuçlar çizim halinde, çeşitli semboller kullanılarak hata modları ağacı şeklinde sunulur ve bu ağacın her dalında hata modlarının kombinasyonları mantıklı sebepler bulmaya çalışılarak (*VE, VEYA, vb.*) tanımlanır. FTA, hatanın kök nedenine giden yolu bulmak için kullanılabilir; çoklu faktörlerin belirli bir sorunu nasıl etkilediğinin değerlendirilmesinde etkin bir araçtır (3).
- **Balık Kılıcı (Fishbone) veya Ishikawa Diyagramı:** Ishikawa diyagramı, potansiyel hatalara ait bir çok potansiyel nedeni belirlemek, belgelemek ve araştırılacak problemle en çok ilişkili olan kaynakları

tanımlamak için kullanılır. Bu diyagram aynı zamanda söz konusu etkiye yol açan olası etkenler arasındaki ilişkileri de tanımlamaya da yarar. Bu diyagramın oluşturulması, diyagramın sağ tarafına, ana "kılıcığın" sonuna ilgili ana problemin yazılması ile başlar. Bu problemin olası temel nedenleri de ana "kılıcığa" bağlı "küçük kılıçlar" olarak yer alır. Genellikle tüm olası etkiler hesaba katılarak 3-6 gibi bir sayıda ana kategoriler belirlenir. Diyagramın maksimum genişliği de 4-5 seviye olarak belirlenir. Çalışma tamamlandığında ilgili problemin temel kaynağına ilişkin tüm olasılıklar belirlenmiş olur (4).

- **Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları (Hazard Analysis and Critical Control Points/ HACCP):** HACCP ürün kalitesi, güvenilirliği ve güvenliğinin temin edilmesi için sistematik, proaktif ve koruyucu bir araçtır. Tasarım, geliştirme, üretim ve ürünlerin kullanımından ötürü tehlikelerin olumsuz sonuçlarını ya da riskleri analiz etmek, değerlendirmek, önlemek ve kontrol etmek için teknik ve bilimsel ilkelere uygulanan yapılandırılmış bir yaklaşımdır. HACCP fiziksel, kimyasal ve biyolojik risklerle ilgili riskleri (mikrobiyal kontaminasyon dahil) belirlemek ve yönetmek için kullanılabilir (3).
- **Tehlike ve İşletilebilirlik Analizi (Hazard and Operability Analysis/ HAZOP):** HAZOP risk olaylarının tasarım ya da çalışma amaçlarından sapmalardan kaynaklandığını varsayan bir teoriye dayanır. Bu teori, "kılavuz kelimeler" olarak adlandırılan kelimeler kullanarak zararların belirlenmesini sağlayan sistematik bir beyin fırtınası tekniğidir. Kılavuz kelimeler (örneğin; Hayır, Daha Fazla, Haricinde, Kısmen, vb.) potansiyel sapmaları belirlemeye yardımcı olmak için ilgili parametrelere (örneğin kontaminasyon, sıcaklık) uygulanır. Genelde proses ya da ürün tasarımı ve bunun uygulaması konusunda uzmanlaşmış bir takım bu süreçte yer alır. Üretim ve formülasyonun yanı sıra tedarikçiler, etkin maddeler ve bitmiş ürünler için, ekipman ve tesisler de dahil olmak üzere üretim proseslerine uygulanabilir (3).
- **Ön Tehlike Analizi (Preliminary Hazard Analysis/ PHA):** PHA gelecekteki tehlikeleri, tehlikeli durumları ve zarara neden olabilecek olayları belirlemenin yanı sıra belirli bir aktivite, tesis, ürün yada sistem için bunların ortaya çıkma olasılığını tahmin etmek için bir tehlike yada arıza hakkındaki daha önceki deneyim ya da bilgiye dayanan bir analiz aracıdır (3).
- **Risk Derecelendirme ve Filtreleme (RR&F):** Risk sıralama ve filtreleme, risklerin karşılaştırılması ve sıralanması için kullanılan bir araçtır. Risk sıralama

Tablo 3. Risk Değerlendirme Öncesi Araç Seçiminde Sorulacak 10 Temel Soru

1.	Risk değerlendirmesindeki amaç veya problem durumu nedir?
2.	Risk değerlendirmesinin kapsamı nedir? Büyük, karmaşık ve/veya kritik midir?
3.	Değerlendirilecek potansiyel olumsuz olayların (risklerin) doğası nedir? Fiziksel ya da maddi (somut) tehlikeler, sistem ya da proses hata modları, sapmalar ya da kalite sistemi prosedürleriyle uyumsuzluk ya da başka bir şey midir?
4.	Riskler ve bunların sebepleri iyi biliniyor mu ya da bilinmeyen başka önemli altta yatan bir şey var mı?
5.	Risk nedenleri bağımsız mı, bağımlı mı görünüyor?
6.	Bu riskler için eldeki verilerin düzeyi nedir ve ne kadar anlaşılabilir? Başka bir şekilde, yaşam döngüsü içerisinde ürün/ proses/sistemin şu anki yeri neresidir?
7.	Mevcut veriler ağırlıklı olarak kalitatif midir kantitatif midir?
8.	Mevcut metod ya da verilerle risklerin oluşma olasılığı, etkilerinin ciddiyeti, ve/veya saptanabilirliği gibi klasik faktörlerinden hareketle riskleri derecelendirebilir mi?
9.	Risk değerlendirmesinden beklenen çıktı çeşidi nedir (derecelendirilerek sıralanan riskler, tehlike kontrol planı, deney tasarımı planı, vs.)?
10.	Risk değerlendirmesi kime gösterilecektir (ya da kim tarafından gözden geçirilecektir)?

yöntemleri, risk portföyü ve ilgili sonuçların farklı ve tek bir araç kullanılarak karşılaştırılmasının zor olduğu durumlarda son derece faydalıdır. Risk sıralama, yönetim tarafından aynı organizasyon çerçevesinde hem nicel hem de nitel değerlendirilen risklerin değerlendirilmesi gerektiğinde faydalıdır (3).

3.3. Kalite risk yönetimi aracını seçmek

Başarılı bir kalite risk yönetimi aracının seçimi için risklere dair anlayış ve araç seçimi arasındaki ilişkinin iyi bir şekilde anlaşılması gerekmektedir. Kalite risk yönetimi

araçları risk tanımlanmasını kolaylaştırıp organize etmek için kullanılmakta olsa da ele alınacak risklerin doğasını bilmeden kalite risk yönetimi aracını seçmek uygun değildir. Araç seçimi öncesi aşağıda belirtilen hususlara takımın odaklanmasını sağlayarak, risk yönetimi kolaylaştırıcıları ile bu problemin üstesinden gelinbilir (6):

- Öncelikli risk problem durumunu saptamak,
- Risk değerlendirme konusunu ve sınırlarını saptamak,
- Değerlendirmeyi destekleyici verileri tanımlamak,
- Öncelikli risk tanımlama alıştırmaları yapmak.

Öncelikli risk tanımlaması basit metotlarla çok çabuk olarak yapılabilir. Risklerin karmaşıklığı ve kritikliğine bağlı olarak bu öncelikli risk anlayış çalışmaları takım tartışmaları ya da beyin fırtınası egzersizleri gibi yollarla yapılabilir. Risk değerlendirme takımının en uygun aracı seçmesinde Tablo 3'te listelenmiş olan 10 temel soru ile takım sonraki karar ağaçlarını ve analiz matrislerini oluşturabilir ve problem durumu için doğru kalite risk yönetimi aracını seçilebilir (6).

SONUÇ

Tasarımla Kalite (QbD) adımları bir ürünün yaşam döngüsünü kapsamaktadır.

Öncelikle hedef ürün profili ve daha sonra hedef ürün kalite profili belirlenirken mutlaka kritik kalite özellikleri (CQA) ve kritik proses parametreleri (CPP) gözönüne alınarak çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Aslında tasarım alanını; CQA'ler ile CPP'ler arasındaki bağ olarak düşünebiliriz.

İlaç sektöründe tüm taraflar için yararının çok büyük olacağına inanılan Tasarımla Kalite (QbD) çalışmalarının verimli olmasında, risk yönetiminin titizlikle yapılması çok önemlidir.

Quality By Design: QbD and Quality Risk Management

ABSTRACT

As is known, development of safe and efficient new treatments is a long, difficult and expensive process. Instead of testing the quality, with the usage of the new approach that asserting that quality should be provided by design within the product (QbD), quality is increased in the products manufactured, costs are lowered and also product release to the market is accelerated.

As mentioned in ICH Q8 guideline, QbD is a systematic drug development approach starting with pre-defined

purposes and focusing on ensuring that the product and process are understood based on solid science and quality risk management (1). QbD, as brought forward in this guideline, increases the information about the process, and helps for a better understanding of the product, and it can support this with the application of new technologies like PAT or modeling when necessary. By defending risk based approaches depending on science and scientific knowledge, it allows for ensuring pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance.

Two fundamental components of QbD are quality risk management and information management concepts.

Keywords: Quality by Design (QbD), Quality Risk Management, Risk Management Tools

KAYNAKÇA

1. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Pharmaceutical Development Q8(R2) (Step 4). (2009). PDF Dokümanı [Erişim Tarihi: 16.12.2014].
2. Cogdill RP. Case for Process Analytical Technology: Regulatory and Industrial Perspectives. In: *Pharmaceutical Sciences Encyclopedia: Drug Discovery, Development, and Manufacturing*. Ed. Shayne Cox Gad, John Wiley & Sons, New York. 2010, pp. 313-352.
3. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Quality Risk Management (Q9) (Step 4). (2005). PDF Dokümanı [Erişim Tarihi: 16.12.2014].
4. ISPE. Part 1-Product Realization using QbD, Concepts, and Principles. In: *ISPE Guide Series: PQLI from Concept to Continual Improvement*. USA. 2011, pp. 1-188.
5. Aksu B. İlaçta Kalite Tasarımı (QbD) ve İlgili Yasal Düzenlemeler, Neta Matbaacılık, İstanbul. 2013.
6. Murray K, Reich S. Quality Risk Management (QRM) Tools Selection: Getting to Right First Time. *Engineering Pharmaceutical Innovation*. ISPE. USA, 2010.