

KALİTE KONTROL LABORATUVARINDA OOS ARAŞTIRMASI & FDA DENETİM RAPORLARININ YORUMLANMASI



MUSTAFA EDİK

WWW.GMPEGITIMI.COM

WWW.QUALITYACADEMIA.COM

EN İYİ UYGULAMA VAR MI ACABA?

EN DİKKAT ÇEKİCİ FDA UYARI MEKTUPLARINA VE DİĞER DENETİM BULGULARINA DAYANARAK GMP UYUMLULUĞUNA İLİŞKİN GÜNCEL KONULAR SUNMAYI HEDEFLİYORUM.

FİRMANIZDA BENZER DURUMLARLA KARŞILAŞMAMANIZ İÇİN FAYDALI FDA ÖRNEKLERİ İLE YÖNLENDİRMELER YAPMAYA ÇALIŞACAĞIM;

- OOS YÖNETİMİ / SAPMA YÖNETİMİ
- METOT VALİDASYONU / METOT DOĞRULAMA
- DOKÜMANTASYON
- NUMUNE ALMA VE NUMUNE YÖNETİMİ
- VERİ YÖNETİMİ
- EĞİTİM

UZUN YILLARDIR FDA *UM'LARINDA, 483'LERDE VE DENETİM RAPORLARINDA OOS VE SAPMA YÖNETİMİ İLE İLGİLİ GÖZLEMLERE RASTLAMIŞSINIZDIR. NEDEN BU KADAR FAZLA FİRMADA SORUN VAR? YAKIN TARİHLİ BİR ÖRNEĞE BAKALIM:

KRİTİK DENETİM BULGUSU; ; KK LABORATUVARI; BİR TEDARİKÇİ DENETİMİ SIRASINDA BELGELENMİŞTİR.

„HPLC 012'DE AYNI PARTİ XYZ (ÖRNEK XYZ) İÇİN BİRKAÇ ANALİTİK SEKANS YÜRÜTÜLDÜ. ÜRÜN PARTİ SERBEST BIRKILMASI İÇİN ANALİTİK SEKANS 100 (XX XXXX 2016'DA ÇALIŞILDI) KULLANILDI. XXXXX YAZILIM SİSTEMİNDE AYNI PARTİ İLE İLGİLİ İKİ EK YÜRÜTÜLMÜŞ SEKANS 099 (XX XXXX 2016'DA ÇALIŞILDI) VE 098 (XX XXXX 2016'DA ÇALIŞILDI) BULUNDU VE HERHANGİ BİR BELGELENMİŞ OOS SORUŞTURMASI OLMAKSIZIN GÖZ ARDI EDİLDİ.”

NOT: DİKKATE ALINMAYAN İKİ SEKANSIN, BİLİNEN OLASI BİR ÜRÜN/KOLON GİRİŞİMİNDEN VE EK KOŞULLANDIRMA YOLUYLA GİDERİLEN SUT** SORUNUNDAN KAYNAKLANDIĞI AÇIKLANMIŞTIR.

* UM: Uyarı Mektubu

**SUT: Sistem Uygunluk Testi

BU DENETİM BULGUSUNDAKİ KRİTİK NOKTALAR NELERDİR?

- 1) ENJEKSİYON SİSTEMİYLE İLGİLİ UZUN SÜREDİR BİLİNEREK BİR SORUNA DEĞİNİLMEMİŞ VE ÇÖZÜLMEMİŞTİR.
- 2) BİRKAÇ SUT HATASININ KÖK NEDENİ YETERİNCE ARAŞTIRILMAMIŞ VE ÇÖZÜLMEMİŞTİR.
- 3) MUHTEMEL »UYGUNLUK OLANA KADAR TEST ETMEYE DEVAM» YAKLAŞIMI
- 4) EKSİK KALİTE GÜVENCE KATILIMI; BU NEDENLE KG'NİN;
 - İLK BAKIŞTA ÖNEMSİZ GÖRÜNEN ARIZALAR VEYA KALİTE SORUNLARIYLA İLGİLİ OLARAK YETERLİ KALİTE GÖZETİMİNİ ALMA OLASILIĞI YOKTUR.
 - ANA SORUMLULUKLARINI YERİNE GETİRME İMKANI YOKTUR, (ÖRN...: SAPMANIN KRİTİKLİĞİNE İLİŞKİN DEĞERLENDİRİLMESİ)
 - ÜRETİM VE TEST SIRASINDA MEYDANA GELEN HERHANGİ BİR OLAYI GÖZ ÖNÜNDE BULUNDURARAK BİR PARTİYİ SERBEST BIRAKMA OLASILIĞI YOKTUR.

TEMEL KONULAR NELERDİR?

- OOS SONUÇLARINI VE SAPMALARI BELGELEYEN SİSTEM GÜVENİLİR DEĞİLDİR (BİRÇOK FİRMA ÇOK GENİŞ BİR "SAPMA" VEYA "OOS" TANIMI KULLANIR).
- ÇOK KRİTİK BİR KONU DAHA DENETİM SIRASINDA ELE ALINMADI.

BU SORUNU TANIYOR MUSUNUZ?

İPTAL EDİLEN TESTLER, PARTİ SONUCUNUN BELİRLENMESİ İÇİN KULLANILAN TESTTEN ÖNCEKİ GÜNLERDE AYRI OLARAK YAPILMIŞTIR. İLGİLİ GRUP KAYDI, KG TARAFINDAN YALNIZCA BİR KEZ VERİLMİŞTİR. İPTAL EDİLEN BU TESTLER NEDEN PARTİ KAYDINDA ZAMANINDA BELGELENMEDİ?

NASIL YÖNETİLMELİYDİ?

- 1) İPTAL EDİLEN TESTLERLE İLGİLİ ANINDA KG* BİLGİSİ. (ENJEKSİYON SORUNLARI VEYA SUT ARIZALARI KG'YE BİLDİRİLMELİDİR). BU TESTLERİN SONUCUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILMAMASI DURUMUNDA, BU TESTLER KG TARAFINDAN GEÇERSİZ KILINABİLİR VE KG ONAYINDAN SONRA TEKRARLANABİLİR.
- 2) PARTİ KAYDINDAKİ OLAYIN BELGELENMESİ (PARTİ SERBEST BIRAKMA!)
- 3) YÖNTEM (UMUYORUM ÖYLEYDİR!!!) VALİDE EDİLDİĞİNDEN, EKİPMAN KALİFİYE EDİLDİĞİNDEN, İLGİLİ SOP'LER MEVCUT OLDUĞUNDAN VE ÇALIŞAN ENJEKSİYON SORUNLARI KONUSUNDA EĞİTİLDİĞİNDEN VE SUT ARIZALARI BİR SAPMA OLARAK ELE ALINMALIDIR.
- 4) KÖK NEDEN ARAŞTIRMASI VE DÖF**
- 5) İYİ DOKÜMANTASYONA İLİŞKİN EĞİTİM UYGULAMA VE NİHAYETİNDE İŞ MEVZUATI İLE İLGİLİ AKSİYONLAR.
- 6) ÖNCEKİ PARTİLERİN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

*KG: Kalite Güvence

**DÖF: Düzeltici Önleyici Faaliyet

KONTROL LİSTELERİNİ KULLANARAK BİR *KNA'NIN YÜRÜTÜLMESİ: ARTILARI VE EKSİLERİ

KONTROL LİSTELERİNİ KULLANMANIN AVANTAJLARI:

- SİSTEMATİK YAKLAŞIM
- TAMLIK
- TUTARLILIK
- YILLAR İÇİNDE SİSTEMATİK İYİLEŞTİRME

KONTROL LİSTELERİNİ KULLANMANIN DEZAVANTAJLARI:

- ARTIK KENDİ DÜŞÜNCENİZİN OLMAMASI
- BAŞLANGIÇTA KONTROL LİSTELERİNİ UYGULAMAK İÇİN BÜYÜK ÇABA HARCANMASI

*KNA: Kök Neden Araştırması

KAĞIT BAZLI KONTROL LİSTELERİ KULLANILARAK BİR KNA'NIN YÜRÜTÜLMESİ NUMUNE ALMANIN İNCELENMESİ

Sıra No	Araştırma	Sonuç
1	Numuneleme doğru bir şekilde gerçekleşti mi?	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
2	Doğru numune alma cihazı kullanıldı mı?	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
3	Doğru taşıma kabı kullanıldı mı?	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
4	Numune aktarımı doğru şekilde yapıldı mı?	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
5	Doğru numune saklama ortamı (zaman / sıcaklık) sağlandı mı?	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
6	Yorumlar	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>

UYARI MEKTUBU; XXXX 2017; İLAÇ FİRMASI

SPESİFİKASYON DIŐI SONUÇLARIN YETERİNCE ARAŐTIRILMAMASI.

FİRMANIZ, STANDART OPERASYON PROSEDÜRÜNÜZ (SOP) XX/SOP/QQ/00405'İN GEREKTİRDİĞİ ŞEKİLDE, BAŞARISIZ SONUÇLARLA İLGİLİ SORUŐTURMA BAŐLATMADI.

XX XXXX 2015'TE, (B)(4) API 12 AYLİK STABİLİTE GRUBU (B)(4)'ÜN HPLC TESTİ YOLUYLA BİLİNMEYEN BİR SAFSIZLIK PİKİ İÇİN BİR OOS DEĞERİYLE KARŐILAŐMANIZA RAĞMEN, YENİ ALİKOTLAR HAZIRLADINIZ VE TEST ETTİNİZ. BAŞARISIZ SONUCU ARAŐTIRMADINIZ.

SORUN NEDİR?

1) OOS, BİR STABİLİTE ÇALIŞMASI SIRASINDA FARK EDİLMİŞTİR. ÜRÜN HALİHAZIRDA PİYASADA OLABİLECEĞİNDEN, HASTA RİSKİ GÖZ ARDI EDİLEMEZ.

2) SAPMALARIN VE OOS SONUÇLARININ YÖNETİMİNE İLİŞKİN GMP DÜZENLEMELERİNE CİDDİ SAYGISIZLIK.

FİRMA TARAFINDAN ÖNERİLEN AKSİYON NE OLMALI?

1) KG VE FARMAKOVİJİLAN S DAHİL OLMAK ÜZERE, OOS'NİN DERHAL BELGELENMESİ.

2) YETKİLİLERE BİLDİRİM, GERİ ÇEKME

3) VB.

BU OLAYIN MEVCUT CGMP DÜZENLEMELERİNİN ÇOK KRİTİK BİR İHLALİ OLDUĞU AÇIKTIR.

AŞAĞIDAKİ DURUMU NASIL DEĞERLENDİRİRSİNİZ?

HALİHAZIRDA BİR FAZ III ÇALIŞMASINDA KULLANILAN BİR MONOKLONAL ANTİKOR, PARALEL BİR STABİLİTE ÇALIŞMASI SIRASINDA TEST EDİLMİŞTİR. BİLİNMEYEN BİR PİK (YAKLAŞIK %1) BULUNDU. TOPLAM BOZUNMA ÜRÜNLERİ İÇİN SPESİFİKASYON %5 OLARAK TANIMLANMIŞTIR.

BİLİNMEYEN ÜRÜNLER İÇİN SPESİFİKASYON YOKTU. FAZ III ÇALIŞMASI, YETKİLİLERE BİLDİRİMDE BULUNULMAKSIZIN BU MATERYALLE DEVAM ETMİŞTİR.

OOS SONUÇLARINI YÖNETMEK İÇİN ÖNERİLEN GENEL PROSEDÜR:

1) BİR İŞ GÜNÜ İÇİNDE OOS VE KG BİLDİRİMİNİN DERHAL BELGELENMESİ

2) LABORATUVAR ARAŞTIRMASI FAZ I VE FAZ II PARALEL OLARAK; SONUNDA HİPOTEZ TESTİ

3) KG TARAFINDAN OOS'NİN İLK SINIFLANDIRMASI; GEREKİRSE BAŞKA AKSİYONLAR (GERİ ÇEKME)

4) BİR ARAŞTIRMA PLANININ GELİŞTİRİLMESİ VE PARALEL OLARAK BİR KÖK NEDEN ANALİZİNİN BAŞLATILMASI!!! KALİTE KONTROL, ÜRETİM VE NUMUNE ALMA; YALNIZCA KÖK NEDEN ARAŞTIRMASI AMACIYLA DAHA FAZLA TEST YAPILMASI (SERBEST BIRAKMA İÇİN DEĞİL!)

5) KNA SONUCUNUN KG TARAFINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

6) HİÇBİR KÖK NEDENİN BULUNAMAMASI DURUMUNDA YENİDEN TEST ETME; KG TARAFINDAN BAŞLATMA

7) KG TARAFINDAN NİHAİ DEĞERLENDİRME VE LOT DÜZENLEMESİ

"PERSONEL HATASI" – SAPMA YÖNETİMİ İLE İLGİLİ BAŞKA BİR SORUN

BİR KNA'NİN SONUCUNU "PERSONEL HATASI" OLARAK DERECELENDİRMEK MANTIKLI MI?

BİR ÖRNEK VEREBİLİR MİSİNİZ?

ÇOĞU DURUMDA, "İNSAN HATASI" BELKİ DE BAŞKA BİR SORUNUN SEMPTOMUDUR. GMP UYUMLU KURULUŞLAR HERHANGİ BİR İNSAN HATASINA İZİN VERMEZ. »İNSAN HATASININ« ALTINDA YATAN KÖK NEDEN, *HAA, (5-NEDEN) İLE BULUNABİLİR/İNCELENEBİLİR.

BİR İLAÇ ŞİRKETİ BİRKAÇ YIL ÖNCE "KİŞİSEL HATALARI" ORTADAN KALDIRMAK İÇİN KAPSAMLI BİR PROGRAM BAŞLATMIŞTI. ŞİRKET "İNSAN HATALARINI" TAHMİN ETMEYE ÇALIŞTI. AŞAĞIDAKİ İNSAN KAYNAKLI SİSTEM ARIZALARI TESPİT EDİLMİŞTİR

*HAA: Hata Ağacı Analizi

İnsan Hatası

Prosesle İlişkili Hatalar

*İFM ile İlişkili hata

Eğitim İle İlişkili Hatalar

Amirlerle İlişkili Hatalar

İletişim İle İlişkili Hatalar

Kişisel Hata/ Personel Performansı

*İFM: İnsan Faktörleri Mühendisliği

VE SON OLARAK: SAPMA / OOS YÖNETİMİ İLE İLGİLİ 5 EFSANE

- EFSANE 1: BİR KÖK NEDEN HER ZAMAN MUTLAKA VARDIR
- EFSANE 2: TÜM SAPMALAR AYNI ŞEKİLDE ELE ALINABİLİR
- EFSANE 3: SAPMAYI YÖNETMEK İÇİN 30 GÜNÜMÜZ VAR
- EFSANE 4: PERSONELİ SAPMA SAYISINI AZALTMAYA TEŞVİK EDEN *APG'LERİ ANLAMLIDIR (ÖRNEĞİN, YILDA DEPARTMAN VEYA TESİS BAŞINA SAPMA SAYISI)
- EFSANE 5: SAPMALAR MASA BAŞINDA ARAŞTIRILABİLİR VE ÇÖZÜLEBİLİR

*APG: Anahtar Performans Göstergeleri

UYARI MEKTUBU; XXX 2017; İLAÇ ÜRETİCİSİ

ANALİTİK METOTLARIN UYGUNLUĞUNUN DOĞRULANAMAMASI.

SÖZLEŞMELİ TEST LABORATUVARINIZ (B)(4) TARAFINDAN KULLANILAN METOTLARIN AMAÇLANAN KULLANIMA UYGUN OLDUĞUNUN DOĞRULANDIĞINDAN EMİN OLAMADINIZ. DOĞRU VE GÜVENİLİR SONUÇLAR ÜRETEBİLİR BİR SÖZLEŞMELİ TEST LABORATUVARI KULLANMAK SİZİN SORUMLULUĞUNUZDADIR.

FİRMANIZ SERBEST BIRAKMA TESTİ İÇİN (B)(4) İLE SÖZLEŞME YAPMIŞ. (B)(4) İLE KALİTE GÜVENCE ANLAŞMANIZ, METOT VALİDASYONU SORUMLULUKLARINI BELİRTMEZ. DENETİM SİRASINDA MÜFETTİŞİMİZ, (B)(4) TARAFINDAN GERÇEKLEŞTİRİLEN ARTIK SOLVENT, SAFSIZLIK VE MİKROBİYOLOJİK TESTLER İÇİN METOT DOĞRULAMALARI TALEP ETTİ. İSTENEN BELGELERİN (B)(4)'TE BULUNDUĞUNU VE 15 GÜN İÇİNDE SUNABİLECEĞİNİZİ BELİRTTİNİZ.

FİRMA TARAFINDAN ÖNERİLEN AKSİYON NE OLMALI?

1) METOT, İLAÇ ÜRETİCİSİ TARAFINDAN GELİŞTİRİLDİĞİNDE, RESMİ OLARAK SÖZLEŞMELİ LABORATUVARA AKTARILMIŞ OLMALIDIR.

2) BİR DENETİM YAPILMASI VE TESTİN DOĞRU UYGULANDIĞININ DOĞRULANMASI VB. İLE HİZMET SAĞLAYICININ RESMİ KALİFİKASYONU

3) TEST VALİDASYONU DENETİMİ, METOT VALİDASYONU PROTOKOLÜNÜN ONAYI VE İLGİLİ RAPOR

4) DOĞRU TEST METODUNU TANIMLAYAN KALİTE ANLAŞMASI

5) PARTİ KAYDI İNCELEMESİ: BAŞLANGIÇTA, İLGİLİ LABORATUVAR KAYITLARI KG TARAFINDAN GÖZDEN GEÇİRİLMELİDİR.

AYRICA, VERİ BÜTÜNLÜĞÜ YÖNLERİ BU ÖRNEKTE SORGULANABİLİR: ÖRNEĞİN, GEREKLİ HERHANGİ BİR VERİYE ERİŞİM.

UYARI MEKTUBU XXXX 2017; API ÜRETİCİSİ

KALİTE BİRİMİNİZİN API ÜRETİMİ İLE İLGİLİ BELGELERİN HAZIRLANMASI, İNCELENMESİ VE ONAYLANMASINDA BAŞARISIZ OLMASI.

XX XXXX 2016'DA MÜFETTİŞLERİMİZ BİR BİNANIN ARKASINDA ÇOK SAYIDA ÇÖP TORBASI BULDU. ÇÖP TORBALARI, ANALİTİK TEST RAPORLARI, (B)(4) SU TESTİ RAPORLARI VE NUMUNE DEFTERLERİ GİBİ YIRTIK ORJİNAL LABORATUVAR VE ÜRETİM KAYITLARI İÇERİYORDU. ATILAN, YIRTIK BELGELERDEKİ BİLGİLER, RESMİ KAYITLARLA UYUŞMUYORDU. KALİTE BİRİMİNİZ BU TUTARSIZLIKLARI ARAŞTIRMADI. XX XXXX 2016 TARİHİNDE, ÇÖP TORBALARININ OLDUĞU ALANI TEKRAR ZİYARET EDEN EKİPLERİMİZ, BELGELERİN BÖLGEDEN TOPLANMIŞ OLDUĞUNU GÖRDÜLER. BU BULGULAR, KALİTE BİRİMİNİZİN SORUMLULUKLARINI YERİNE GETİRMEDİĞİNİ GÖSTERMEKTEDİR.

UYARI MEKTUBU XXXX 2017 (İLAÇ) VE XXXX 2017 (API ÜRETİCİSİ)

REVİZYON GEÇMİŞLERİNİ KORUYAMAMAK; TÜM BELGELERİN DÜZENLENMESİNİ, REVİZYONUNU, DEĞİŞTİRİLMESİNİ VE GERİ ÇEKİLMESİNİ KONTROL EDEMEMEK.

KALİTE GÜVENCE BİRİMİNİZ ANALİSTLERE ÖNCEDEN ONAYLANMIŞ VE İMZALANMIŞ BOŞ KONTROLLÜ FORMLAR SAĞLADI. MÜFETTİŞLER, ÇÖP KUTUSUNDA YIRTIK, KISMEN TAMAMLANMIŞ KG İMZALI KALİBRASYON KAYITLARI GÖZLEMLDİLER VE KG PERSONELİNİN, DOKÜMAN KİMLİĞİNİ VEYA ONLARI YIRTMA NEDENİNİ KAYDETMEDEN DOKÜMANLARI PARÇALADIĞINI GÖZLEMLDİLER. YETERLİ PARTİ ÜRETİM KAYITLARININ HAZIRLANMAMASI VE FAALİYETLERİN GERÇEKLEŞTİRİLDİKLERİ SIRADA KAYDEDİLMEMESİ. ÖRNEĞİN, MÜFETTİŞİMİZ, **OPERATÖRÜNÜZÜN VERİLERİ HEMEN KAYDEDEMEYECEK KADAR YORGUN OLDUĞUNDA VE DEĞERLERİ UNUTTUĞUNDA, YENİ PARTİ KAYITLARINI TAMAMLAMAK İÇİN ÖNCEKİ (B)(4) PARTİLERİNDEN PROSES PARAMETRESİ DEĞERLERİNİ KULLANDIĞINI TESPİT ETTİ.**

SORUN NEDİR?

MEVCUT DURUM NEDİR?

CİDDİ DOKÜMANTASYON (VE VERİ BÜTÜNLÜĞÜ) SORUNLARININ GÖZLEMLENDİĞİ AÇIKTIR.

ANCAK, BİRÇOK ŞİRKETTE AŞAĞIDAKİ DOKÜMANTASYON YÖNLERİYLE İLGİLİ NET BİR TAVSİYE YOKTUR:

- BELGELERİN KULLANIMINI EN SON KİM ONAYLAR?
- KABUL/SERBEST BIRAKMA/ONAY ARASINDAKİ FARK NEDİR?
- DOKÜMAN İNCELEMESİNE TAM OLARAK NELER DAHİLDİR? (TEKNİK İNCELEME VE UYUMLULUK İNCELEMESİ)

DOKÜMANTASYONA İLİŞKİN GÖZLEMLER HER ZAMAN VERİ BÜTÜNLÜĞÜ İLE İLGİLİDİR.

GENEL OLARAK, GMP İLE İLGİLİ HİÇBİR BELGENİN İMHA EDİLMESİNE İZİN VERİLMEZ. YALNIZCA ÖNCE DEN TANIMLANMIŞ RAF ÖMÜRLERİNİ AŞAN BELGELERİN İMHASINA İZİN VERİLEBİLİR. BU BELGELER YAZILI BİR PROSEDÜRE GÖRE KONTROLLÜ BİR ŞEKİLDE (ÖRN.:DIŞ HİZMET SAĞLAYICI OLABİLİR) İMHA EDİLMELİDİR.

BU TÜR GÖZLEMLERDEN KAÇINMAK İÇİN, BİR DENETİMDEN ÖNCE TÜM KAĞIT VE ELEKTRONİK SEPETLERİN BOŞALTILMASI ÖNERİLİR. BÖYLECE, BU TÜR GÖZLEMLERDEN VE İLGİLİ TARTIŞMALARDAN KAÇINMAK MÜMKÜN OLABİLİR.

UYARI MEKTUBU XXXX 2017 (İLAÇ ÜRETİCİSİ)

BİLİMSEL OLARAK SAĞLAM NUMUNELEME UYGULAMALARINA DAYALI BİR NUMUNE ALMA PLANININ OLUŞTURULAMAMASI.

MÜFETTİŞİMİZ, (B)(4)API İÇİN VALİDASYON NUMUNE ALMA PLANINIZDAKİ EKSİKLİKLERİ BELGELEDİ. ÜRÜN KALİTESİNİN HER PARTİDE AYNI OLUP OLMADIĞINI DEĞERLENDİRMEK İÇİN PROSES PERFORMANSI KALİFİKASYON AŞAMASINDA YETERLİ İZLEME VE TEST YAPMADINIZ. HOMOJENLİK İÇİN SADECE KURUTMA ADIMINDAKİ SU İÇERİĞİNİ DEĞERLENDİRDİNİZ.

YANITINIZDA, ÜRETİM PROSESİNİN REVALİDASYONU SIRASINDA DAHA YÜKSEK BİR NUMUNE ALMA SEVİYESİNİN, ARTIK ÇÖZÜCÜLERDE VE (B)(4)'ÜN PARÇACIK BOYUTU DAĞILIMINDA BAZI PARTİLER ARASI DEĞİŞKENLİĞİ ORTAYA ÇIKARDIĞINI KABUL ETTİNİZ.

YANITINIZ YETERSİZ ÇÜNKÜ DEVAM EDEN PROSES DOĞRULAMA PROGRAMINIZIN KALİTE ÖZELLİKLERİNİN PARTİDEN PARTİYE VE HER PARTİDE AYNI ŞEKİLDE KARŞILANMAYA DEVAM ETMESİNİ NASIL GARANTİ ETTİĞİNİ AÇIKLAMADI. TEKDÜZELİKLE İLGİLİ OLARAK, BİR PARTİ İÇİNDE ÖNEMLİ ÖLÇÜDE DEĞİŞEBİLEN NİTELİKLER İÇİN YALNIZCA(B)(4)NUMUNELERİ KULLANMAK, PROSESİNİZİN DEVAM EDEN BİR KONTROL DURUMUNDA KALMASINI SAĞLAMAK İÇİN YETERSİZDİR.

BU ÖRNEKTEKİ GMP SORUNLARI NELERDİR?

- PROSES VALİDASYONU SIRASINDA ALINAN NUMUNE SAYISI, ÜRÜNÜN KALİTESİNİ SAĞLAMAK İÇİN PROSES KALİTE KONTROLÜNÜ DESTEKLEMEZ.
- VALİDASYON SIRASINDA PROSESİN SIKI KONTROLÜ ZORUNLUDUR.
- ALINAN NUMUNE SAYISI, PROSESTEKİ EKSİKLİKLERİN FARK EDİLMESİNİ DESTEKLEMEMEKTEDİR. RUTİN İMALAT SIRASINDA KULLANILAN PROSES İÇİN İLGİLİ EN KÖTÜ DURUM SENARYOSUNU VE NUMUNE ALMA SIKLIĞINI VE NUMUNE ALMA ZAMANINI TANIMLAMAK İÇİN BU PROSES EKSİKLİKLERİNİ GERÇEKLEŞTİRMEK GEREKLİDİR.
- HALİHAZIRDA ÜRETİLMİŞ VE PLANLANAN PARTİLERE İLİŞKİN EKSİK RİSK DEĞERLENDİRMESİ;
DOLAYISI İLE SONUNDA SERBEST BIRAKMA TESTİNİN ANINDA UZATILMASI. ÜRÜN KALİTESİYLE İLGİLİ DALGALANMALARIN NASIL ELE ALINACAĞININ TANIMI.

YETERLİ OLACAK ÖNLEMLER NE OLURDU?

- PROSESLE İLGİLİ RİSK ANALİZİ
- NUMUNE ALMANIN RİSK ANALİZİNİN SONUÇLARINA DAYALI OLMASI VE VALİDE EDİLMESİ
- PROSES PARAMETRELERİNİN ARALIĞININ DİKKATE ALINMASI
- DAHA FAZLA PROSES BİLGİSİ MEVCUT OLDUĞUNDAN, RUTİN ÜRETİM SIRASINDA NUMUNE ALIMININ NİHAYETİNDE KONTROLLÜ OLARAK AZALTILMASI
- HALİHAZIRDA MEVCUT OLAN SONUÇLARIN VE SERBEST BIRAKILAN PARTİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

OOS ÖRNEK ARAŞTIRMA FAZI

Araştırma Fazi	Fazın Tanımı	Araştırma Elemanları	Gereken Aksiyonlar	Yorumlar
Faz 0	Faz 0 araştırması, bariz hataların, veya laboratuvar olaylarının tanımlanması, belgelenmesi ve düzeltilmesi içindir. Faz 0 araştırmaları, henüz hiçbir sonucun üretilmediği durumlarda gerçekleştirilir.	Aşağıda, Faz 0 araştırmalarıyla ilişkili bariz hatalara veya olaylara örnekler verilmiştir: <ul style="list-style-type: none">• Sistem uygunluk hataları• Test metoduna uyulmamasının tespiti• Yanlış bir standart, numune veya reaktif tartımının tespiti• Seyreltme hatasının tespiti• Yanlış numune, standart veya çözelti hazırlığının tespiti• Numune veya standart dökülmesi• Numune enjeksiyonundan önce yanlış standartların kullanımının tespiti• Numune analizinden önce süresi dolmuş çözeltilerin kullanımının tespiti• Numune analizinden önceki ekipman veya alet arızaları• Numune analizinden önceki elektrik kesintileri• Ekipman dengesizliği veya testteki uzun duraklamalar nedeniyle iptal edilen veya askıya alınan testler• Dosya veya klasör adlandırma kurallarındaki hatalar	Gerekli aksiyonlar şunları içerebilir: <ul style="list-style-type: none">• Analist, laboratuvar olayını, hatasını fark ettikten sonra tüm test hazırlama veya test faaliyetlerini derhal durdurur.• Analist, laboratuvar sorumlusuna bildirir.• Analist ve Sorumlu, araştırmayla ilgili tüm ekipmanı, numuneleri ve standart belgelerini uygun şekilde gözden geçirir.• Analistler ve/veya laboratuvar yönetimi durdurulan testle ilgili veya test faaliyetleriyle ilgili tüm faaliyetleri ve gözlemleri belgeler.• Araştırma izleme ve trend belirleme sisteminde bir Faz 0 araştırma kaydı oluşturulur.• Sorumlu kaydı inceler ve onaylar.	Analist, daha sonra geçersiz kılmayı umduğu analizlere bilerek devam etmemelidir. Numuneler analiz edilmişse, bir Faz I araştırması başlatılmalıdır. Faz 0 araştırmalarının periyodik olarak gözden geçirilmesi, özellikle sistem uygunluğu ve ekipman arızaları, testlerde devam eden sorunları azaltmada çok değerli olabilir. Periyodik gözden geçirmeden elde edilen veriler yönetime, araca, analiste, ürüne vb. göre ayrıştırılabilir ve buna göre grafiklendirilebilir.

LABORATUVAR OOS İLE İLGİLİ SIK KARŞILAŞILAN SORUNLAR

- ÇOĞU OOS ARAŞTIRMASININ LABORATUVAR HATALARIYLA İLGİLİ OLDUĞUNU VE ARAŞTIRMANIN NİHAİ SONUCUNUN BÜYÜK OLASILIKLA ÜRÜNÜN PİYASAYA SÜRÜLMESİYLE SONUÇLANACAĞINI VARSAYAN DEVAM EDEN ÖNYARGI.
- FAZ II ARAŞTIRMALARI, ÜRETİM PARTİ KAYDININ, ÜRETİM SÜRECİNİN VE UYGUN ŞEKİLDE PROSES VALIDASYONUNUN CİDDİ VE EKSİKSİZ BİR İNCELEMESİNİ GEREKTİRMEZ.
- ORJİNAL OOS SONUCUNUN TEMEL NEDENİNİ/OLASI NEDENİNİ BELİRLEMEME, ARDINDAN ÜRÜNÜN YENİDEN TEST EDİLMESİ VE PAZARA SUNULMASI.
- ZAYIF KALAN ANALİST MÜLAKATLARI; KANITLARLA DESTEKLENMEYEN CEVAPLAR.
- ARAŞTIRMA, BİLİMSEL KANITLARA DEĞİL, SPEKÜLASYONLARA DAYANMAKTADIR.
- ARAŞTIRMA TEK BAŞINA BİR BELGE DEĞİLDİR; OKUNAMAZ VE ANLAŞILAMAZ, ANALİSTLERİN VEYA ARAŞTIRMACININ NE OLDUĞUNU SÖZLÜ OLARAK AÇIKLAMASINI GEREKTİRİR.
- TEST YÖNTEMLERİNİN UYGUN ŞEKİLDE VALİDE EDİLMİŞ VEYA KALİFİYE EDİLMİŞ OLDUĞUNA VE AMAÇLANAN KULLANIMLARI İÇİN UYGUN ŞEKİLDE ÇALIŞTIĞINA İNANMAK; **ASLINDA YAŞAM DÖNGÜSÜ YÖNETİMİNE TABİ OLMAYAN ESKİ YÖNTEMLER, KULLANIM AMAÇLARINA GÖRE TUTARLI BİR ŞEKİLDE ÇALIŞMAZ.**
- HPLC KOLONLARI GİBİ SARF MALZEMELERİNİN, METODUN VALİDE EDİLDİĞİ KOLONLARA EŞDEĞER OLDUĞU VARSAYILIR; ASLINDA ESKİ ANALİTİK METOTLAR İÇİN HPLC KOLONLARI GİBİ SARF MALZEMELERİ ARTIK MEVCUT OLMADIĞINDA VE SÖYLEDİKLERİNE RAĞMEN **SATICI TARAFINDAN EŞDEĞER OLMAYAN ÜRÜNLERLE DEĞİŞTİRİLDİĞİNDE.**
- LABORATUVAR İNCELEMELERİ HER ZAMAN ZAMANINDA YAPILMAMAKTADIR.

LABORATUVAR OOS İLE İLGİLİ SIK KARŞILAŞILAN SORUNLAR

- ONAYLANMIŞ OOS SONUÇLARI, DİĞER PARTİLERİN ETKİLENİP ETKİLENMEDİĞİNİ BELİRLEME GEREKSİNİMİNİ TETİKLEMEZ (ÖR. ARAŞTIRMAYI GENİŞLETME).
- HARİCİ KROMATOĞRAFİK PİKLER GÖZLEMLENİR, ANCAK ARAŞTIRILMAZ.
- BELİRSİZ VEYA YANLIŞ İFADE EDİLMİŞ ANALİTİK TEST YÖNTEMLERİ; YÜRÜTMİYİ YORUMA AÇIK BIRAKIR VEYA HATALI YÜRÜTMEME YOL AÇAR.
- BELİRSİZ VEYA YANLIŞ İFADE EDİLMİŞ OOS VE/VEYA OOT STANDART OPERASYON PROSEDÜRLERİ.
- OOS SOP, SORUŞTURMANIN KENDİSİNİ YÜRÜTMEK YERİNE OOS VERİTABANI YAZILIMINI KULLANMAK ÜZERE TASARLANMIŞTIR.
- OOS ARAŞTIRMALARININ PERİYODİK KALİTE İNCELEMELERİ İLE ARAŞTIRMALARIN YAKALANMASI, İZLENMESİ, MODELLENMESİ VE EĞİLİMİ YOKTUR.
- SİSTEM UYGUNLUĞU HATALARI GİBİ FAZ 0 OLAYLARI YAKALANMAZ, İZLENMEZ, VEYA TREND GÖSTERMEZ.
- SAĞLAM DÜZELTİCİ VE ÖNLEYİCİ FAALİYETLERİN (DÖF) OLMAMASI; SİSTEM TABANLI DÜZELTMELER YOK.
- ANALİSTLER, ŞEFLER VE YÖNETİCİLER ARAŞTIRMA YAPMAK İÇİN EĞİTİMLİ VE KALİFİYE DEĞİLDİR.
- LABORATUVAR EKİPMANI, OOS OLAYININ MEYDANA GELDİĞİ DURUMDA MUHAFAZA EDİLMEZ; BİR SONRAKİ ANALİST, OOS'U TANIMLAYAN HERHANGİ BİR VERİ GÖZDEN GEÇİRİLMEYEN ÖNCE EKİPMANI KULLANMAYA BAŞLAR.
- OLAĞANDIŞI OLAYLAR, ŞÜPHELENİLEN VEYA OLASI SORUNLAR, OLAY ANINDA BELGELENMEZ.
- BARİZ KİRLİ VEYA KUSURLU CAM EŞYALARIN KULLANILIR.

LABORATUVAR OOS İLE İLGİLİ SIK KARŞILAŞILAN SORUNLAR

- LABORATUVAR TEST KAYITLARI EŞZAMANLI DEĞİLDİR VE ANALİZ ADIMLARI, FİİLİ ADIMLAR YÜRÜTÜLDÜKTEN BİR SÜRE SONRA KAYDEDİLİR; ÖRNEĞİN, ANALİSTLER METOTDA BELİRTİLDİĞİ GİBİ SEYRELTME ŞEMASI UYGULAR, ANCAK ADIMLARI SAATLER (VEYA GÜNLER!) SONRAYA KADAR KAYDETMEZ VEYA HİÇ KAYDETMEZ. BU, HERHANGİ BİR ETKİLİ ARAŞTIRMAYI ENGELLER.
- ARAŞTIRMA FORMLARI VE KONTROL LİSTELERİ ÜZERİNDE DÜŞÜNÜLMEDEN VEYA TARTIŞILMADAN DOLDURULUR; **KELİMENİN TAM ANLAMıyla SADECE KUTUCUK İŞARETLEME.**
- VERİLER, ANALİZ ZAMANI GEÇENE KADAR GÖZDEN GEÇİRİLMEZ VE ONAYLANMAZ.
- EK ARAŞTIRMA "UYARILARI"
 - BİRÇOK KÖK NEDEN "PERSONEL VEYA EĞİTİM" OLARAK ATANIR.
 - PEK ÇOK DÖF "YENİDEN EĞİTİM" OLARAK KAPATILYOR
 - ARAŞTIRMALAR, BİRDEN FAZLA UZATMA GEREKÇESİ İLE UZUN SÜRE AÇIK KALIR.
 - UZATMALAR, SINIRLI TARTIŞMA VEYA İNCELEME YAPILARAK KG TARAFINDAN VERİLİR.

REFERANSLAR

- [HTTPS://WWW.FDA.GOV/INSPECTIONS-COMPLIANCE-ENFORCEMENT-AND-CRIMINAL-INVESTIGATIONS/COMPLIANCE-ACTIONS-AND-ACTIVITIES/WARNING-LETTERS](https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-actions-and-activities/warning-letters)
- [HTTPS://WWW.GOV.UK/GOVERNMENT/PUBLICATIONS/OUT-OF-SPECIFICATION-INVESTIGATIONS](https://www.gov.uk/government/publications/out-of-specification-investigations)
- [HTTPS://WWW.OUTSOURCEDPHARMA.COM/DOC/FDA-UPDATES-GUIDANCE-FOR-INVESTIGATING-OOS-TEST-RESULTS-FOR-PHARMA-PRODUCTION-0001](https://www.outsourcedpharma.com/doc/fda-updates-guidance-for-investigating-oos-test-results-for-pharma-production-0001)
- [HTTPS://WWW.BIOPHARMINTERNATIONAL.COM/VIEW/HISTORY-OOS-PROBLEM](https://www.biopharminternational.com/view/history-oos-problem)
- [HTTPS://WWW.LACHMANCONSULTANTS.COM/2022/05/REVISION-OF-OOS-RESULTS-GUIDANCE-PROVIDES-CURRENT-FDA-THINKING-AND-EXPECTATIONS/](https://www.lachmanconsultants.com/2022/05/revision-of-oos-results-guidance-provides-current-fda-thinking-and-expectations/)
- [HTTPS://WWW.FDA.GOV/MEDIA/158416/DOWNLOAD](https://www.fda.gov/media/158416/download)
- *“UNITED STATES OF AMERICA, PLAINTIFF, V. BARR LABORATORIES, INC., ET AL., DEFENDANTS. UNITED STATES DISTRICT COURT, D. NEW JERSEY.” 5 FEBRUARY 1993, AS AMENDED 30 MARCH 1993*
- PDA KONFERANS/ WORKSHOP SUNUMLARI
- QUALITY ACADEMIA, GMPEGİTİMİ EĞİTİM SUNUMLARI