

Farmasötik Ürünlerde Tasarımla Kalite Yaklaşımı

Received : 11.07.2013

Revised : 18.12.2013

Accepted : 04.02.2014

Fıdan Mike*, Sibel Bozdağ Pehlivan*, Levent Öner*

Giriş

İlaç endüstrisi, ürün kalitesinin yaşamsal öneme sahip olduğu ve sürekli olarak istenilen kalitede ürün üretebilme becerisinin vazgeçilemez olduğu bir endüstridir. İlaçların hedeflenen kalitede üretildiklerinin güvence altına alınmasında resmi sağlık otoriteleri tarafından gerçekleştirilen denetimler ve bu konuda yapılan düzenlemeler de oldukça önemlidir. İlaç endüstrisinde özellikle son on yılda, farmasötik ürün kalitesinin güvence altına alınmasında yenilikçi yaklaşımların kullanılmaya başlandığı görülmektedir^{1, 2}.

Daha modern ve risk tabanlı bir farmasötik ürün geliştirme ve üretim yaklaşımından ilk olarak, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) 2004 yılında yayınladığı "21.Yüzyıl İçin Farmasötik Güncel İyi İmalat Uygulamaları (cGMP) - Risk Tabanlı Yaklaşım Raporu"nda bahsedilmiştir³. Bu girişim ile FDA, ilaç üretiminde ve ürün kalitesinin sağlanmasında gelişmiş ve modern yaklaşımları tanıtmayı, hasta sağlığı ve ticari açıdan karşılaşılabilecek riskleri azaltmayı amaçlamıştır. Aynı yıl yine FDA tarafından yayımlanan Proses Analitik Teknolojisi (PAT) Kılavuzu'nda da farmasötik ürün geliştirme, üretim ve kalite güvence aşamalarında uygulanması planlanan yenilikçi teknik ve yaklaşımlar tanıtılmış, resmi onay süreci açıklanmıştır⁴.

Amerika, Avrupa ve Japonya resmi otoriteleri, ürünlerin ruhsatlandırılmalarına ilişkin teknik kılavuz ve şartların yorumlanması ve uygulanmasında uluslararası ölçekte uyum sağlanması amacı ile 1990 yı-

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara

° Corresponding author: E-mail: loner@hacettepe.edu.tr

ında Uluslararası Harmonizasyon Konferansını (ICH) oluşturmuşlardır. ICH'nin yayınladığı Q8: Farmasötik Gelişim (2005), Q9: Kalite Risk Yönetimi (2005) ve Q10: Farmasötik Kalite Sistemi (2008) Kılavuzlarında da yeni bir kalite anlayışına işaret edilmiştir ve bu yeni kalite anlayışı risk, bilim ve mühendislik tabanlı bir yaklaşım olarak tanımlanmıştır⁵⁻⁷. ICH Q8 Kılavuzunda farmasötik gelişimin amacı; sürekli olarak öngörülen performansta ürün elde etmek için kaliteli ürün ve **üretim prosesi** tasarlamak olarak tanımlanmıştır ve bu kılavuz ampirik ve gelişmiş olmak üzere iki farklı ürün geliştirme ve üretim yaklaşımının altını çizmiştir. Kılavuzda ampirik ürün geliştirme; geleneksel olan ve ürünlerin üretildikten sonra test edilmesi esasına dayanan yaklaşım olarak tanımlanırken, gelişmiş ürün geliştirme; kapsamlı ürün ve üretim prosesi tasarımının kullanıldığı, sistematik yaklaşım olarak tanımlanmakta ve Tasarımla Kalite (QbD) yaklaşımı olarak da adlandırılmaktadır. Sistematik yaklaşım; ön bilgilerin, deney tasarımı çalışmalarının, kalite risk yönetiminin ve ürünün yaşam döngüsü boyunca elde edilen bilgilerin birleştirilerek kullanılmasını içermektedir. Bu şekilde oluşturulan sistematik yaklaşım, istenen ürün kalitesine ulaşmayı kolaylaştırmakta ve denetim organlarının ilaç üreticisi firmaların stratejilerini anlamalarına yardımcı olmaktadır. Ayrıca, ürün ve üretim süreci hakkındaki bilgi ve anlayışın gelişmesi daha esnek ruhsatlandırma yaklaşımları için de temel oluşturabilmektedir⁸.

Ürün Kalitesi Yaşam Döngüsü Uygulaması (PQLI), Uluslararası Farmasötik Mühendislik Derneği'nin (ISPE) Haziran 2007'de başlattığı ve ICH (Q8, Q9, Q10) rehberlerinin uygulamalarıyla ilgili ilaç endüstrisine pratik yaklaşımlar sunmayı planlayan bir girişimdir. PQLI'nın amacı, ürün geliştirme ve üretim evrelerinde tasarımla kalite yaklaşımının uygulanabilmesi için gerekli teknik altyapıyı sağlamaktır. PQLI, QbD uygulamalarının pratiğe geçirilmesinde yol gösterici olmak için, Avrupa ve Amerika'da birçok interaktif girişimde bulunmuş, ilaç endüstrisi ve denetleyici otoritelerin kilit konular üzerine görüşlerini almıştır. Bu görüşmeler sonucunda ICH Q8'in revize edilmesinde daha fazla ayrıntıya girmek yerine, üç ana kavramın anlaşılması için örneklerle ve olgu analizlerine gereksinim duyulduğu ortaya çıkmıştır. Bu kavramlar; tasarım alanı, kontrol stratejisi, ve kritik kalite özellikleri ile kritik proses parametrelerinin nasıl belirleneceğidir ve PQLI inisiyatifi bu gereksinimi karşılamayı hedeflemiştir⁹.

Farmasötik Ürün Kalitesinin Test Edilerek Sağlanması

Mevcut ilaç üretim sisteminde; başlangıç maddeleri ve ilaç etkin maddesinin test edilmesi, belirlenen sabit üretim işlemlerinin kullanılması ve ara ürün ve bitmiş ürünlerin test edilmesi ile kalitenin sağlandığı gösterilmektedir. Yapılan testler sonucunda başlangıç maddeleri ve etkin maddenin, üreticinin belirttiği ve farmakope ya da resmi otorite tarafından belirlenen özelliklerde olması gerekmektedir. Ancak başlangıç maddeleri ve etkin maddenin spesifikasyonlara uygun olması kalitenin sağlandığının gösterilmesinde yeterli değildir, bu nedenle ilaç üretim işlemi de sıkı bir şekilde kontrol edilmelidir. Bunlara ek olarak, bitmiş ürün testlerinin de ürünlerin istenilen farmasötik ürün kalitesinde olduğunu ve spesifikasyonlara uygun olarak üretildiğini göstermesi gerekmektedir. Eğer farmasötik ürünler, amaçlanan kullanımlarına ve ruhsat gerekliliklerine uygun olarak, hedeflenen güvenilirlik, kalite ve etkinlikte ve hasta için risk oluşturmayacak şekilde üretilmedi ise serbest bırakılamaz, reddedilirler. Kalitenin sağlanmasında bu şekilde teste dayalı bir yaklaşım kullanıldığında ürün başarısızlıklarının ana nedenleri genellikle tam olarak anlaşılammaktadır¹⁰.

Etkin madde miktarı, içerik tekdüzeliği, safsızlık, nem ve çözünme hemen salım sağlayan katı oral bir dozaj şekli için bitmiş ürün spesifikasyonlarına örnek olarak verilebilir. Bu spesifikasyonlar üretim işleminin tutarlılığının gösterilmesinde kullanıldığından hareket alanı oldukça dardır ve kabul kriterlerinin bu kadar sıkı olması ürünlerin reddedilmesine neden olabilmektedir. Üretilen milyonlarca tablet içinden çok az sayıda tablet test edilebildiğinden, kalitenin sağlandığının gösterilebilmesi için kapsamlı "in-proses" testlerin yapılması ve bu "in-proses" testlerin sonuçlarının da spesifikasyonlara uygun olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. Üreticiler operasyon parametrelerinde veya işlemlere ait diğer özelliklerde değişiklik yaptıklarında gerekli bildirimleri yapmak ve resmi otoriteye ek dosyalar ile başvurmakla yükümlüdürler¹¹⁻¹³. Bu başvurular resmi otoritelerin iş yükünü oldukça arttırmaktadır, örneğin 2005 ve 2006 yıllarında FDA Jenerik İlaç Ofisi'ne yılda 3000'den fazla üretim ve kontrol ek dosyası sunulmuştur. Mevcut ruhsatlandırma sisteminde bu başvuruların incelenmesi, ürünün oluşturabileceği risk ve kritik durum göz önüne alınmadan, tüm ürünler için eşit bir şekilde ele alınmaktadır. Bu da düşük risk arz eden ürün başvurularında incelemenin gereğinden

fazla zaman almasına, yüksek risk arz eden ürün başvurularının incelenmesinde ise yeterince bilgi edinilememesine yol açabilmektedir¹⁴.

Sonuç olarak geleneksel çerçevede, ürün kalitesi ve performansı ağırlıklı olarak üretim işleminin esnekliğinin kısıtlanması ve bitmiş ürün testleri ile sağlanmaktadır. Mevcut ruhsatlandırma sisteminde de etkili ve verimli üretim işlemi tasarımının ürün kalitesine olan etkisine çok az önem verilmekte veya verilmemektedir. Bunun sonucu olarak, özellikle gelişmiş ve karmaşık dozaj şekillerinde, ürün ve üretim işlemi yeterince anlaşılammakta ve ölçek büyütme gibi işlemlerin kaliteye olan etkileri de tam olarak algılanamamaktadır. Üretim işlemi ve kontrollerinde yapılan küçük veya büyük tüm değişiklikler ile ortaya çıkan ruhsatlandırma gerekliliklerindeki ağır yaptırımlar, sürekli gelişim ve gerçek zamanlı kalite güvence stratejilerinin uygulanmasını engellemektedir¹⁵.

Farmasötik Ürün Kalitesinin Tasarımla Sağlanması

ICH Q8 rehberi kaliteyi, etkin madde ya da ilaç ürününün kullanım amacına uygunluğu olarak tanımlamaktadır ve bu tanımın etki, doz ve saflık gibi özellikleri de kapsadığını belirtmektedir⁵. FDA'nın İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi (CDER) direktörlüğü yüksek kaliteli ilaç ürününü, kontaminasyondan arındırılmış ve etiketinde belirtilen tedavi edici etkiyi hastaya sürekli olarak sağlayabilen ürün olarak tanımlamıştır¹⁶. ICH'nin kalite tanımı daha çok ürünün spesifikasyonlara uygunluğu üzerine kurulu iken, CDER kaliteyi ürünün klinik performansı ile bağlantılı olarak tanımlamaktadır.

ICH Q8 Kılavuzunun tanımına göre Tasarımla Kalite; önceden belirlenmiş amaçlarla başlayan, güvenilir bilimsel veriler ve kalite risk yönetiminin temel alındığı, ürün ve üretim işleminin iyi bir şekilde anlaşılmasının önemini vurgulayan sistematik bir farmasötik ürün geliştirme yaklaşımıdır. Bir başka deyişle Tasarımla Kalite, önceden tanımlanmış olan kalite hedeflerinin, formülasyon ve üretim işleminin tasarlanması ve geliştirilmesi ile sağlanmasıdır⁵.

Tasarımla kalite programının ana amacı işlem anlayışının oluşturulmasıdır. Başarılı bir tasarımla kalite yaklaşımının özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir¹⁷.

Tasarımla kalite yaklaşımı hasta açısından kritik olan özellikleri tanımlar ve bu özellikleri ilaç ürününün sahip olması gereken özelliklere

TABLO I

Başarılı bir Tasarımla Kalite yaklaşımının karakteristik özellikleri¹⁷

<p> Ürün tasarımı ve işlem geliştirilmesini içerir Risk ve bilim tabanlıdır Ana odak hasta güvenliği ve ürün etkinliğidir Ticari yararlar da itici güç oluşturabilmektedir İşlem anlayışının gelişmesini sağlar Üretim yeteneğini ve işlem dayanıklılığını artırır Sistematik gelişim esasına dayalıdır Bütünlüycidir – gelişimin tüm yönlerine uygulanabilir Çok değişkenlidir – etkileşimler modellenmiştir Kanıtlanmış kabul edilebilir aralık, tasarım alanı veya eşdeğer bir yaklaşım sağlar Onay sonrası ruhsatlandırma gerekliliklerini önemli ölçüde azaltır </p>

dönüştürür. Ayrıca, sürekli olarak istenilen özelliklerde ürün elde edilebilmesi için kritik işlem parametrelerinin ve diğer etkenlerin değişkenliklerini de belirler. Bunun yapılabilmesi için, formülasyon ve üretim işlemi değişkenleri (etkin madde ve yardımcı maddelerin özellikleri ve proses parametreleri gibi) ile ürünün özellikleri arasındaki ilişkiler belirlenmeli ve değişkenliklerin kaynakları tanımlanmalıdır. Bu şekilde elde edilen bilgiler sürekli olarak tutarlı bir şekilde kaliteli ürün elde edilebilecek esnek ve dayanıklı bir üretim işleminin oluşturulmasında kullanılabilir. Sonuç olarak tasarımla kalite yaklaşımı aşağıdaki unsurları içerebilir ¹⁸:

- Kalite hedef ürün profilinin tanımlanması,
- Ürün ve üretim işleminin tasarlanması ve geliştirilmesi,
- Kritik kalite özelliklerinin, işlem parametrelerinin ve değişkenliklerin kaynaklarının belirlenmesi,
- Sürekli olarak kalitenin sağlanması için üretim işleminin kontrolü.

ICH Q8(R2) rehberi farmasötik ürün geliştirilmesinde kullanılan mevcut geleneksel yöntemi ve hedeflenen sistematik tasarımla kalite yöntemini birçok açıdan incelemiş, karşılaştırmış ve yeni kavramlara açıklık getirmiştir. Ayrıca FDA'nın Yeni İlaç Kalite Değerlendirme Ofisi (ONDQA) de farmasötik ürün geliştirilmesi ve üretiminde kullanılan bu iki yaklaşımı özetleyici bir şekilde karşılaştırmıştır (Tablo II)¹⁹.

PQLI inisiyatifi, yayınladıkları rapor ve yayınlar ile tasarımla kalite yaklaşımının içerdiği öğelere, ilaç endüstrisi için yeni olan kavramlara

TABLO II
Mevcut geleneksel yaklaşım ile tasarımla kalite yaklaşımının karşılaştırılması^{5,19}

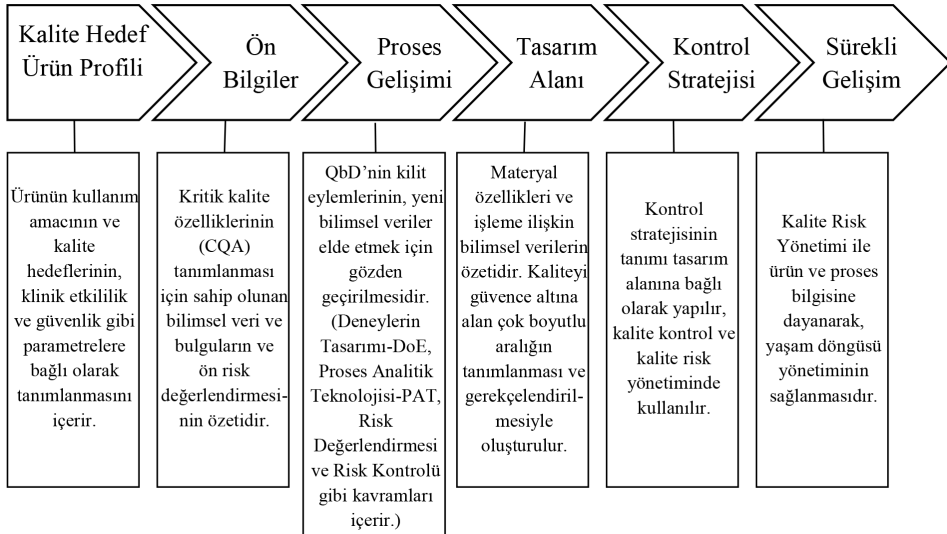
	Geleneksel	Tasarımla Kalite
Farmasötik Gelişim	Ampirik: tipik tek değişkenli deneyler	Sistematik: çok değişkenli deneyler
Üretim İşlemi	Sabit, üç seri üzerinde validasyon, tekrarlanabilirlik odaklı	Tasarım alanı dahilinde ayarlanabilir, tasarım alanı içinde sürekli doğrulama, kontrol stratejisi odaklı
İşlem Kontrolü	Devam et/etme kararı için "in-proses" testler, "off-line" analizler	Proses Analitik Teknolojisi (PAT) kullanılarak gerçek zamanlı geri bildirim
Ürün Spesifikasyonları	Ana amaç kalite kontroldür, serilerden elde edilen verilere dayanır	Genel kontrol stratejisinin bir parçasıdır, hedeflenen ürün performansına dayanır
Kontrol Stratejisi	Ağırlıklı olarak ara ürün ve bitmiş ürün testlerinden oluşur	Risk tabanlıdır, kontroller üretime kaymıştır, gerçek zamanlı serbest bırakma
Yaşam Döngüsü Yönetimi	Problem ve spesifikasyon dışı durumlara duyarlı, onay sonrası değişikliklere ihtiyaç var	Tasarım alanı dahilinde sürekli gelişim mümkün

ve kritik kavramların uygulamalarına açıklık getirmiştir. Buna göre, öncelikli olarak kalite hedeflerinin belirlenmesi sistematik yaklaşımın ilk aşamasını oluşturmaktadır. Kalite hedef ürün profilinin oluşturulmasında ürünün kullanım amacı, klinik güvenliği ve etkinliği dikkate alınmalıdır. Daha sonra etkin madde, potansiyel yardımcı maddeler ve üretim operasyonları ile ilgili tüm bilgiler kullanılarak altyapı oluşturulmalıdır ve ön risk değerlendirilmesi ile ürün hakkında sahip olunan bilgi ve eksiklikler araştırılmak üzere ele alınmalıdır. Formülasyon tasarımı yapıldıktan sonra ürünün hedeflenen kalite özelliklerine sahip olması için izlenmesi ve kontrol edilmesi gereken kritik materyal özellikleri belirlenmelidir. Kritik kalite özellikleri bakımından istenilen sonucu verebilecek işlem tasarımı yapılmalı ve kritik işlem parametreleri belirlenmelidir. Deneysel doğrulamalar için risk değerlendirmesi kullanılarak işlem parametreleri ve materyal özelliklerinin önem sıralaması yapılmalıdır. Daha sonra, ön bilgiler ve deneysel çalışmalardan elde edilen bilgiler kullanılarak tasarım alanı gibi işlem anlayışını temsil eden kavramlar oluşturulmalıdır. Bunun ardından giren maddelerin kontrolü, parametrelerin,

operasyonların takibi ve kontrolü, tasarım alanının kontrolü ve bitmiş ürün kontrolü gibi tüm işlemi kapsayan bir kontrol stratejisi oluşturulmalıdır. Son olarak da sürekli gelişimi sağlamak için üretim işlemi ve ürün kalitesi sürekli olarak izlenmeli, elde edilen tüm bilgiler ve deneyim ürün ve işlem güncellemeleri için titizlikle incelenmelidir. Genel olarak tasarımla kalite yaklaşımı oluşturulurken izlenmesi gereken akış şeması Şekil 1'deki gibidir⁹.

Kalite Hedef Ürün Profiline (QTPP) Tanımlanması

QTPP, hedeflenen kaliteye ulaşması beklenen ilaç ürününün sahip olması gereken, etkililik ve güvenlik kavramlarını da içeren, kalite özelliklerinin özetidir. Kalite hedef ürün profilinin belirlenmesinde ürünün kullanım amacı, uygulama yolu, dozaj şekli, taşıyıcı sistemi, dozu, kap-kapak sistemi, tedavi edici etkisi olan kısmın salımı/taşınması, farmakokinetik özellikleri etkileyen faktörler ve sterilite, saflık, stabilite gibi ilaç kalite kriterleri dikkate alınmalıdır. Jenerik ilaç ürünleri için kalite hedef ürün profili, orijinal ürün referans alınarak oluşturulabilir. İlaç ürünü geliştirilmeden önce ürün spesifikasyonlarının oluşturulmasında, bilimsel literatür ve farmakopelerde bulunan bilgilerin yanında, kalite hedef



Şekil 1

Tasarımla kalite yaklaşımında işlem akış şeması (PQLI)⁹

ürün profili de kullanılabilir, böylece daha objektif ve etkili bir şekilde ürün tasarlanabilir ve geliştirilebilir^{20, 21}. Örneğin hemen salım sağlayan, katı bir oral dozaj şeklinin kalite hedef ürün profilinde şu öğeler yer alabilir¹⁵:

- Tablet özellikleri
- Tanınması
- Miktar ve içerik tekdüzeliği
- Saflık/safsızlık
- Stabilite
- Çözünme

QTPP ürün performansını etkileyen unsurlardan sadece hastayla ilgili olanları içermelidir. Hasta için kritik olanın ne olduğu sorusuna yanıt verilerek oluşturulabilir. Örneğin partikül büyüklüğü, oral olarak kullanılan katı bir ürünün çözünmesi için kritik bir özellik ise, QTPP partikül büyüklüğünü değil çözünmeyi içermelidir. Partikül büyüklüğü ise kritik materyal özelliğidir ve işlemin tanımlanması ve kontrol stratejisi başlıklarına dahil edilir. Kalite hedef ürün profili mekanizma değil ürün performansı esas alınarak oluşturulmalıdır. QTPP, ürünün tasarım kriterlerini tanımladığından Kritik Kalite Özellikleri, Kritik İşlem Parametreleri ve Kontrol Stratejisinin de temelini oluşturmaktadır²².

Kritik Kalite Özellikleri, Kritik İşlem Parametreleri ve Kalite Risk

Yönetimi

Kritiklik Kavramı

Kritiklik kavramı başlangıç maddeleri veya ilaç ürününün herhangi bir özelliğini ya da üretim işleminin özelliklerini, parametrelerini veya etkenlerini tanımlamakta kullanılabilir. Materyal özelliklerinin ya da işlem parametrelerinin kritik olup olmadıklarının kararı sistematik yaklaşım için çok önemlidir ve bu etkenlerin tasarım alanı içinde yer almayacaklarını belirler. Bir materyal özelliği veya işlem parametresinde değişiklik yapıldığında ürünün güvenliği, etkililiği veya kalitesi önemli ölçüde etkileniyorsa bu özellik veya parametre kritik olarak belirlenir.

Kritiklik analizi, özellik ve parametrelerin risk seviyeleri ele alınarak gerçekleştirilmektedir²³.

ISPE PQLI Kritiklik Çalışmaları Takımı, risk yönetiminin ve ICH Q9 Kalite Risk Yönetimi Kılavuzu'nun kritikliğin nitelendirilmesinin temellerini oluşturduğunu belirtmiştir. PQLI yayınlarında kritikliğin tanımı ICH Q9'dan yola çıkılarak riskin büyüklüğünün, oluşma olasılığının ve tespit edilebilirliğinin bir fonksiyonu olarak yapılmaktadır. PQLI girişimi kritikliğin tanımı üzerine 2008 yılında yayınladığı bir makalede kritiklik değerlendirmesinin yapılabilmesi için bir kritiklik analizi karar ağacı şeması sunmuştur. Bu şemaya göre önce ürün kalitesine etkisi olabilecek potansiyel değişkenler belirlenmekte daha sonra çeşitli yaklaşımlar kullanılarak kaliteye etkisi olan değişkenlerin risk seviyesi yani kritikliği incelenmektedir. Bu şekilde değişkenler kritik, kritik değil şeklinde tanımlanmakta, kritiklik derecesi hakkında net bir karar verilemeyen parametreler ise farklı yaklaşımlar kullanılarak tekrar incelenmek üzere ayrı bir sınıfta toplanmaktadır²⁴.

Kritik Kalite Özelliklerinin Tanımlanması

Kritik Kalite Özellikleri (CQAs) hedeflenen ürün kalitesinin sağlanması için belirli limit veya aralıklar dahilinde ya da belirli bir dağılımda olması gereken fiziksel, kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik özellik ve niteliklerdir. Kritik kalite özellikleri etkin madde, yardımcı maddeler, ara ürünler veya ilaç ürünü ile ilgili özellikler olabilirler. Kalite hedef ürün profili, ön bilgiler ve deneyimler yardımıyla potansiyel kritik kalite özellikleri belirlendikten sonra bu özellikler üzerinde kritiklik/risk analizi yapılarak kritik kalite özellikleri saptanabilir⁵.

Katı oral bir dozaj şekli için kritik kalite özellikleri ilaç ürününün saflığını, etkililiğini, stabilitesini ve ilaç salımını etkileyen unsurlardır. Diğer dozaj şekilleri için bu özelliklere eklemeler yapılabilir. İnhalasyon ürünleri için aerodinamik özellikler, parenteral preparatlar için steriliyeti etkileyen özellikler, transdermal yamalar için adhesif özellikler gibi öğeler de kritik kalite özelliklerine eklenebilir. Örneğin, oral bir süspansiyona ait kritik kalite özellikleri Tablo III'te görüldüğü şekilde sıralanabilir²⁵.

Kontrol stratejisi geliştirilmesi ve kalite risk yönetimi kullanılması kritik bir kalite özelliğinin kritikliğini ortadan kaldırmaz, sınıflandırılmasını ve kontrol altına alınmasını sağlar.

TABLO III
Oral bir süspansiyona ait kritik kalite özellikleri²⁵:

Partikül büyüklüğü ve partikül büyüklüğü dağılımı
Etkin madde ve dispersiyon ortamının yoğunluğu
Partikül şekli
Polimorfik şekil
İçerik tekdüzeliği
Çözünme
Viskozite
Süspansiyon pH'sı
Etkin maddenin zeta potansiyeli
Etkin madde ve yardımcı maddelerin kalitatif ve kantitatif özellikleri

Kritik İşlem Parametrelerinin Tanımlanması

Kritik İşlem Parametreleri (CPPs) üretim işleminin hedeflenen kalitede ürün sağlaması için izlenmesi ya da kontrol altına alınması gereken parametrelerdir ve kritik kalite özellikleri üzerine doğrudan etkileri vardır. Kritik işlem parametreleri ekipman ve cihazlarla, cihaz ayarlarıyla, işletim koşullarıyla veya çevresel koşullarla (nem vb.) ilgili parametreler olabilir. Üretimin her aşamasında ve her bir ünit operasyon için birçok kritik işlem parametresi tanımlanabilir. Tanımlanan işlem parametrelerinin kritikliği yine risk değerlendirmesi kullanılarak, kritik kalite özelliklerinin üzerinde oluşturdukları riskler incelenerek ve sınıflandırılarak belirlenebilir.

Örneğin yaş granülasyon yöntemi ve akışkan yataklı kurutucu kullanılarak gerçekleştirilen bir tablet üretim işleminin kurutma ünit operasyonu için kritik işlem parametreleri şu şekilde sıralanabilir²⁶:

- Giren hava akımının akış hızı ve hacmi,
- Giren havanın sıcaklığı, çığ oluşum noktası,
- Ürün sıcaklığı,
- Hava çıkış hızı ve sıcaklığı,
- Filtre özellikleri, büyüklükleri,
- Çalkalama sıklığı,
- Toplam kurutma süresi.

İşlem Dayanıklılığı

İşlem dayanıklılığı (robustness), işlemin kabul edilebilir kalite ve performans özellikleri gösterebilme ve aynı zamanda işlem girdilerindeki değişikliklere tolerans gösterebilme yeteneğidir. İşlem dayanıklılığı çalışmalarında işlem parametrelerindeki değişikliklerin işleme ve ürüne etkileri incelenir. Bu çalışma ve deneylerin analizi ile ürün kalitesi ve üretim işlemi üzerine etkisi olabilecek kritik işlem parametreleri tanımlanır ve bu kritik işlem parametreleri için ürün kalitesinin sağlanabileceği limitler belirlenir. Tüm bu çalışmalar sonucunda materyal özellikleri ve işlem parametrelerinin ürün kalitesi ve değişkenliği üzerine etkileri ve işlemin dayanıklılığı belirlenmiş olur²⁷.

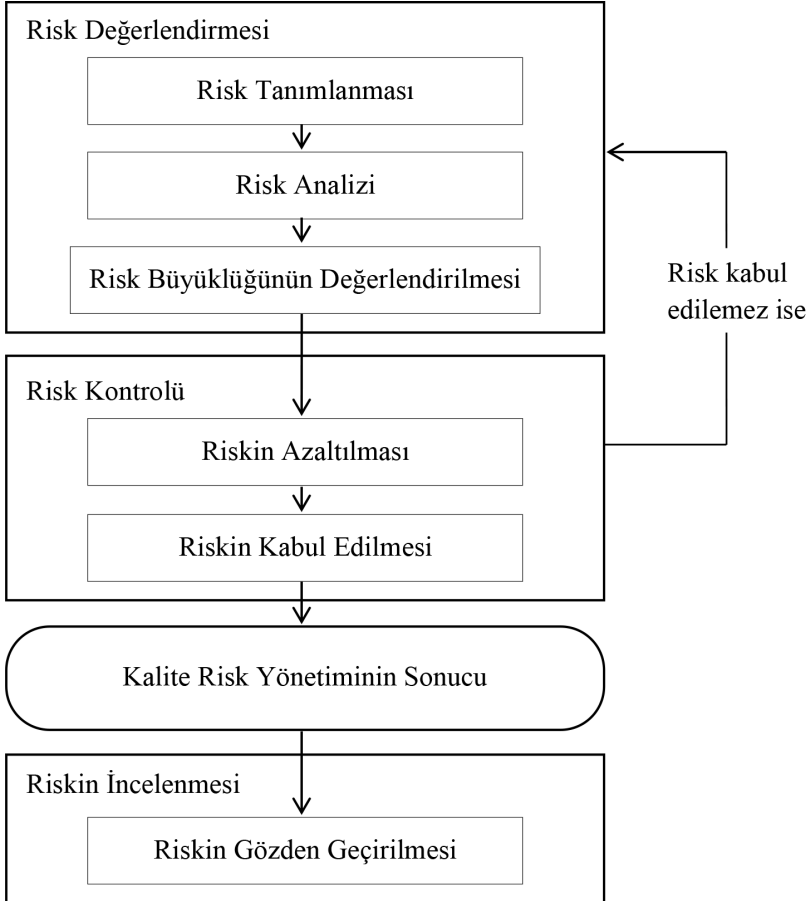
Bir ürüne ait kritik kalite özellikleri ve kritik işlem parametreleri, ürünün yaşam döngüsü sürecinde değişikliğe uğrayabilir. Üretim işleminde veya başlangıç maddelerinde değişiklikler yapıldıkça, farmakovijilans çalışmaları, klinik deneme çalışmaları ve ürün şikayetleri sonucunda yeni bilgiler elde edildikçe kritik kalite özellikleri ve kritik işlem parametreleri de güncellenebilmektedir²².

Kalite Risk Yönetimi

Kalite Risk Yönetiminin uygulanması; ürün geliştirilmesi, teknoloji transferi, üretim ve onay sonrası değişiklikler gibi ürünün yaşam döngüsü boyunca tüm süreçlerde karar verme mekanizmalarını geliştirmekte ve iyileştirmektedir. Etkili bir kalite risk yönetimi sistemi; ürünün tasarlanma ve üretim süreçlerinde daha doğru kararların verilmesini kolaylaştırır, resmi otoritenin ilaç üreticisinin sorunlarla mücadelesine olan güvenini artırır, denetimlerin derece ve kapsamını olumlu yönde etkiler. Kalite risk değerlendirmesi bilimsel verilere dayanmalıdır ve hastanın korunması esas alınmalıdır²⁸.

ICH Q9 kılavuzuna göre kalite risk yönetimi süreci üç aşamada incelenebilir. Bunlar; risk değerlendirmesi, risk kontrolü ve riskin incelenmesidir (Şekil 2)⁶. Kalite risk yönetim sürecinin ilk adımı olan risk değerlendirmesi; riskin tanımlanması, analizi, risk kriterleriyle karşılaştırılması ve öneminin değerlendirilmesi aşamalarından oluşmaktadır. İkinci adım olan risk kontrolü; riskin azaltılması ve/veya kabul edilmesi kararının verilmesi işlemlerinden, üçüncü aşama olan risk incelemesi de riskin sürekli olarak gözden geçirilmesi işlemlerinden oluşmaktadır. Risk değerlendirmesi

yapılırken temel olarak; “ne yanlış gidebilir?”, “yanlış gitme olasılığı nedir?” ve “sonuçların önem düzeyi nedir?” sorularına yanıt aranır. Bu sorulara cevap verildikçe risk sınıflandırması ve değerlendirmesi yapılmış olur, riskin büyüklüğü, oluşma olasılığı ve tespit edilebilirliği anlaşılır. Burada amaç riskin ortadan kaldırılması veya kabul edilebilir bir dereceye kadar düşürülmesidir. En gelişmiş kalite risk yönetimi yaklaşımlarında dahi risklerin tamamen ortadan kaldırılması mümkün olmayabilir. Eğer risk kontrol aşamasında riskin kabul edilemez düzeyde olduğu sonucuna varılırsa yeniden tasarım ve gelişim aşamalarına dönülür ve çeşitli değişiklikler sonrasında yeniden risk değerlendirmesi ve analizi gerçekleştirilir^{29, 30}.



Şekil 2

Kalite risk yönetim süreci (ICH Q9)⁶

İlaç endüstrisinde risk değerlendirmesi yapmak ve risk yönetimi sağlamak için kullanılacak çeşitli risk yönetim araç ve yöntemleri şu şekildedir⁶:

- Temel Risk Yönetimi Yöntemleri (Ishikawa ve Akış Diyagramları)
- Hata Modu Etki Analizi (FMEA)
- Hata Modu Etki ve Kritiklik Analizi (FMECA)
- Hata Ağacı Analizi (FTA)
- Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktalarının Belirlenmesi (HACCP)
- Tehlike Giderilebilirlik Analizi (HAZOP)
- Ön Tehlike Analizi (PHA)
- Risk Sınıflandırma ve Filtreleme
- Destekleyici İstatistiksel Yöntemler (Histogramlar, Deneylerin Tasarımı (DoE), Pareto Diyagramları)

Kalite risk yönetimi yöntemleri ve destekleyici istatistiksel araçlar birlikte kombine bir şekilde kullanılabilirler. Öncelikle risk değerlendirmesi ile yüksek risk oluşturan unsurlar belirlenir ve etkilerinin araştırılması için deneysel çalışma planı oluşturulur. Oluşturulan deney planına göre deney tasarımı yapılır, deneyler gerçekleştirilir ve elde edilen sonuçlar cevap-yüzey grafikleri ve benzeri yöntemler ile incelenir. Elde edilen veriler yardımıyla tasarım alanı oluşturulur ve işlemin sınırlarının belirlenmesiyle son aşama olarak kontrol stratejisi oluşturulur³¹.

Kalite risk yönetimi; kritik kalite özellikleri ve kritik işlem parametrelerinin belirlenmesini, kabul limitlerinin tanımlanmasını, neden-sonuç ilişkilerinin araştırılmasını ve belirlenen kritik kalite özellikleri ve kritik işlem parametrelerinin istenilen limitler dahilinde kalmasını amaçlayan bir kontrol stratejisinin oluşturulmasını sağlamaktadır.

Deneylerin Tasarımı (DoE) Yaklaşımı

Deneylerin tasarımı bir işlemin çıktıları üzerine etkisi olan etkenlerin aralarındaki ilişkilerin incelenmesini sağlayan organize bir yöntemdir. Deneylerin tasarımı yaklaşımı farmasötik üretim işlemine uygulandığında, başlangıç maddelerinin özellikleri (partikül büyüklüğü gibi) ve işlem

parametreleri (karıştırma hız ve süresi gibi) incelenecek olan faktörleri, karışım tekdüzeliği, tablet sertliği, kalınlık ve friyabilite gibi kritik proses parametreleri de çıktuları oluşturmaktadır. Her bir ünit operasyon birçok girdi ve çıktı değişkenlerinden oluşmaktadır ve hepsinin deneysel olarak incelenmesi neredeyse olanaksızdır. Araştırmacılar, ürün ve üretim işlemi hakkında sahip olunan bilgileri ve risk değerlendirmesi yöntemlerini kullanarak deneylerin tasarımı yaklaşımında kullanılacak anahtar girdi ve çıktuları ve işlem parametrelerini belirlerler. Deneylerin tasarımı yaklaşımı, optimum işletim koşullarının, kritik kalite özelliklerini en çok etkileyen etkenlerin ve etkenler arasındaki etkileşim ve ilişkilerin saptanmasında yardımcı olur. Kritik kalite özelliklerinin kabul limitlerinin belirlenmesi kritik işlem parametreleri ve tasarım alanının tanımlanmasında yol gösterici olabilmektedir^{15, 20, 21}.

Deneylerin tasarımı yaklaşımında, tam ya da kısmi faktöriyel, Plackett-Burman tasarımı ve merkezi kompozit (central composite) tasarım gibi etkenler arasındaki etkileşimlerin gözlemlenebildiği farklı deney tasarımları mevcuttur. Bir defada tek bir etkenin incelenebildiği, diğer bir anlatımla diğer etkenlerin sabit tutularak, bir etkenin değiştirildiği OFAT (One-factor-at-a-time) yaklaşımının aksine, deneylerin tasarımı yaklaşımlarında birçok etken ve etkileşimleri aynı anda incelenebilir, daha kısa sürede daha fazla veri elde edilir ve analiz edilir. Deneylerin tasarımı yaklaşımında; önce uygun deney tasarımı seçimi yapılır, daha sonra randomize deneyler gerçekleştirilir, pareto grafikleri gibi yöntemlerle elde edilen verilerin analizi gerçekleştirilir ve çok değişkenli cevap-yüzey modelleriyle deney tasarımının optimizasyon ve kontrolü yapılır^{32, 33}.

Tasarım Alanı

Tasarım alanı, ürün kalitesinin sağlandığını göstermek için, işleme giren maddelerin özellikleri ile işlem parametrelerinin kombinasyonlarının ve aralarındaki etkileşimlerin tanımlandığı çok değişkenli aralıktır. Tasarımla kalite yaklaşımı uygulanırken tasarım alanının oluşturulması zorunlu değildir. Tasarım alanı oluşturulması, ruhsat başvurusunun değerlendirilmesi sürecinde, ilaç endüstrisi ile resmi otorite arasında daha etkili bir diyalog kurulmasına yardımcı olmaktadır. Uygun kontrol stratejisi ile birlikte iyi bir şekilde oluşturulan ve temellendirilen tasarım

alanı bitmiş ürün testlerinin önemini azaltacak ve işlemin performansını ve dayanıklılığını artıracaktır^{5,34}.

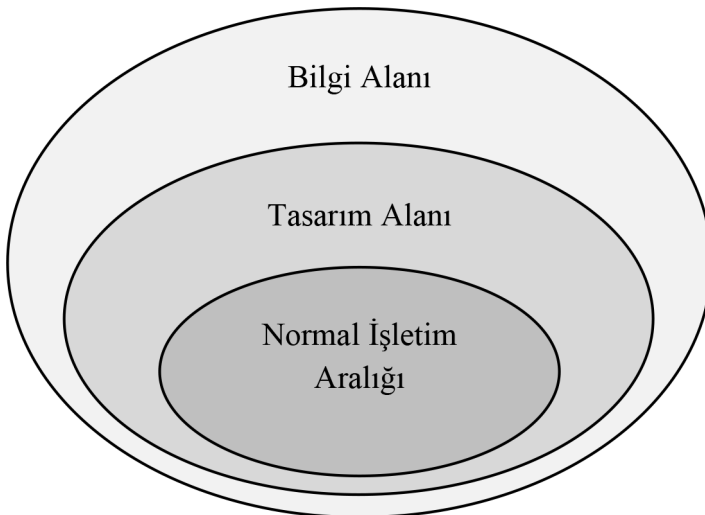
Tasarım alanının oluşturulması ürünün kalite hedef profilinin oluşturulmasıyla başlayan ve ürünün yaşam döngüsü boyunca devam eden bir kavramdır, ürünün sürekli gelişiminin sağlanmasında anahtar bir noktadır²³.

Tasarım alanının şematik temsili ve sahip olunan tüm ürün ve işlem bilgisi ve normal işletim koşullarıyla olan bağlantısı Şekil 3'te görülebilir.

Bilgi alanı, ürün geliştirme süreci boyunca deneyimlerden ve literatürden elde edilen ürün ve işlem bilgisinin özetidir. Normal işletim aralığı (NOR) ise, diğer tüm değişkenler sabit tutulduğunda ilgili değişkenin hedeflenen kalite özelliklerini sağladığı, kanıtlanmış kabul edilebilir limitler (PAR) dahilindeki aralıktır³⁵.

Tasarım alanının tanımlanmasında aşağıda belirtildiği şekilde bir yaklaşım izlenebilir³⁶:

- Ön Parametre Tanımlanması: Başlangıç aşamasında sahip olunan ön bilgiler, kritik kalite özellikleri ve risk değerlendirmesi kullanılabilir.



Şekil 3
Tasarım alanının şematik gösterimi³⁵

- Parametrelerin İzlenmesi: Bu aşamada deneysel çalışmalar (DoE) ve kalite risk yönetimi kullanılabilir.
- Parametrelerin Aralıklarının Tanımlanması: Bu aşamada da deneysel çalışmalar ve istatistiksel modeller kullanılabilir. Elde edilen bilgilerle kontrol stratejisi oluşturulabilir.
- Tasarım Alanının Doğrulanması ve Güncellenmesi: Bu aşamada rutin üretim sonucunda elde edilen veriler ve deneyimler kullanılabilir. Ölçek büyütme korelasyonu ile ölçeğin etkileri saptanabilir.

Tasarım alanı lineer aralıklarla, matematiksel ilişkilerle, zamana bağlı fonksiyonlarla ya da değişkenlerin kombinasyonlarıyla sunulabilir. İşlem yeteneği, bir işlemin belirlenen gereklilikleri sağlayan ürün üretebilme yeteneğidir. Bu şekilde ele alındığında tasarım alanı, işlem yeteneğinin yüksek olduğu bölge anlamına gelmektedir. Başka bir ifadeyle tasarım alanı, kabul edilebilir derecede yüksek olasılıkla spesifikasyonlara uygunluk gösteren yani yüksek güvence veren bölgedir. Tasarım alanının doğru bir şekilde modellenebilmesi için işlemin sonucunun kestirilmesi kadar bu kestirimlerin dağılımının da önemli olduğu bildirilmiştir^{37,38}. Bu çalışmalarda, tasarım alanı yaklaşımı kullanılırken önerilen modelin ne kadar güvence sağladığının saptanmasının önemi belirtilmiş ve spesifikasyonlara uygunluğun sağlanma olasılığının çok değişkenli kestirim dağılımlarının kullanılması ile tespit edilebileceği bildirilmiştir. Cevap-yüzey grafiklerinin karşılaştırılması yaklaşımları kullanıldığında, belirsiz model parametrelerinin etkileri, gelecekte spesifikasyonlara uygunluğun sağlanma olasılığı ve güvencesi incelenememektedir. Bu nedenle Bayes İstatistiksel Yöntemleri gibi sonsal (*posterior*) kestirim yaklaşımlarının kullanılması önerilmektedir³⁹.

Tasarım alanı genellikle küçük ölçekte modellenir ve oluşturulur. Bazı kritik işlem parametreleri ölçekten etkilendiği için ölçeğin değişmesiyle işletim aralıkları da değişecektir. Bu nedenle oluşturulan tasarım alanının büyük ölçeklere uyarlanması gerekmektedir¹⁵. Ölçek korelasyonunun yapılmasında ürün ve üretim işlemi ile ilgili sahip olunan ön bilgiler oldukça önemlidir. Ayrıca ölçeğin tasarım alanı üzerine potansiyel etkilerinin araştırılmasında risk değerlendirmesi de kullanılabilir. Sahip olunan bilgiler, deneyimler, çeşitli yaklaşım ve modeller

kullanılarak ölçüğe bağlı olan parametreler ve etkileri belirlendikten sonra deneysel çalışmalarla bu çıkarımların doğrulanması mümkündür^{22, 40}.

Tasarım alanı başvuru sahibi tarafından belirlenmekte ve resmi sağlık otoritesi tarafından onaylanmaktadır. Resmi otorite tarafından onaylanmış olan tasarım alanı dahilinde çalışmak değişiklik olarak belirlenmezken, tasarım alanı dışına çıkıldığında onay sonrası değişiklikler kapsamında yetkili otoriteye ek başvuru yapılması gerekmektedir⁴¹.

Kontrol Stratejisi

ICH Q10 Farmasötik Kalite Sistemi kılavuzunun tanımına göre kontrol stratejisi; güncel ürün ve işlem bilgisine dayanarak oluşturulan, işlem performansı ve ürün kalitesini garantileyen planlı kontroller bütünüdür⁷. Burada amaç istenen ve hedeflenen kalitede, hastanın ihtiyaçlarını karşılayabilen ürünün devamlı olarak üretileceğini garanti etmektir. Bir ürün için kontrol stratejisi Farmasötik Kalite Sistemi (PQS) çatısı altında oluşturulmalıdır.

Kontrol stratejisi;

- İşlem performansına ve ürün kalitesine etkilerini anlamak için işleme giren maddelerin kontrolü (etkin madde, yardımcı maddeler, primer ambalaj maddeleri gibi),
- Ürün spesifikasyonları,
- Yöntemsel kontroller,
- Tesis kontrolleri, çevresel sistemler ve işletim koşulları gibi ürün kalitesine veya sonraki işlem basamaklarına etkisi olan ünit operasyonların kontrolü,
- Bitmiş ürün testleri yerine “in-proses” veya gerçek zamanlı serbest bırakma testleri,
- Çok değişkenli kestirim modellerinin işlevselliğinin kanıtlanması için izleme programı,

gibi öğeleri içerebilir ancak bunlarla sınırlı değildir⁴².

Kontrol stratejisi farklı şekillerde oluşturulabilir. Farmasötik ürün geliştirilmesinde ve üretiminde risk tabanlı bilimsel yöntemlerin

uygulanması, ürün ve üretim işlemi anlayışını geliştirmekte ve değişikliklerin kaynaklarının saptanmasına olanak sağlamaktadır. Değişikliklerin nedenlerinin, sonraki işlem basamaklarına, ara ürün ve bitmiş ürün kalitesine olan etkilerinin anlaşılması, kontrollerin işlem akışında üst aşamalara doğru kaymasına olanak tanımakta ve böylece bitmiş ürün testlerine duyulan gereksinimi azaltmaktadır^{43, 44}.

Minimalist kontrol stratejisi yaklaşımlarında ilaç ürünü kalitesi çoğunlukla ara ürün ve bitmiş ürün kontrolleriyle test edilmektedir. Gelişmiş kontrol stratejisi yaklaşımlarında ise kalite, risk tabanlı kontrol stratejileri uygulanarak sağlanmaktadır, böylece bitmiş ürün testlerinin önemi azalmakta, kontrollerin işlemin üst aşamalarına taşınmasıyla gerçek zamanlı serbest bırakma olanağı sağlanmaktadır. Gelişmiş kontrol stratejisi yaklaşımı ile kalite risk yönetimi kullanılmakta, tasarım alanı oluşturulmakta ve bu şekilde ürünün tasarım alanı dahilinde üretildiği güvence altına alınmaktadır¹⁸.

Kontrol stratejisinin oluşturulması için farklı disiplinlerden birçok uzmanın, farmasötik ürün geliştirilmesi, üretim, işlem ve ürün kontrolü gibi süreçleri harmanladığı, iyi bir şekilde yapılandırılmış ve temellendirilmiş bir sürece ihtiyaç duyulmaktadır. Kontrol stratejisinin oluşturulmasında ana amaç ürün güvenliğinin, etkililiğinin ve kalitesinin sağlanması olsa da kontrol stratejisi bunun yanında çalışan sağlığı ve güvenliği, çevrenin korunması, üretim etkinliği ve kârın artması gibi ticari faydalar da sağlayabilmektedir.

Kontrol stratejisi ile ürün serbest bırakma stratejisi aynı şey değildir, ancak kontrol stratejisine bağlılık gösterilmesi ürün veya serinin serbest bırakma stratejisini desteklemekte ve geliştirmektedir. Gerçek zamanlı serbest bırakma testleri bitmiş ürün testlerinin yerini alabilir ancak GMP kuralları uyarınca serinin serbest bırakılması için gerekli olan kalite kontrol aşamalarının yerini alamaz.

ISPE PQLI Kontrol Stratejisi Takımı kontrol stratejisinin açıklanması ve uygulanması için üç aşamalı bir model önermiştir. Bu modelin birinci aşaması kalite hedef ürün profili, klinik deneyimler, ürün ve işlem anlayışı kullanılarak kritik kalite özelliklerinin belirlenmesini ve işletme açısından önem taşıyan çalışan güvenliği, çevrenin korunması ve tedarik ile ilgili gerekliliklerin saptanmasını içermektedir. İkinci aşama, birinci aşamada belirlenen kritik kalite özellikleri ve ticari gerekliliklerin sağlanması için maddelerin hangi özelliklerinin ve işleme ait hangi parametre ve işletim

koşullarının izlenmesi ve kontrol altına alınması gerektiğinin belirlenmesini içerir. Üçüncü aşama ise analitik, mühendislik ve diğer kontrol yöntemlerinin tanımlanmasını içerir. Bu düzeyde materyal özellikleri ve işlem parametreleri için ölçüm teknikleri (off-line, at-line, on-line veya in-line teknikler), tek veya çok değişkenli kontrol modelleri, otomasyon sistemleri ve alarmlar tanımlanır, proses analitik teknolojisi (PAT) gibi yöntemler belirlenir⁴².

Kontrol stratejisi oluşturulduktan sonra uygulanmalı ve doğrulanmalıdır. Üretim işleminde değişiklikler yapıldıkça, farklı ekipman ve kontrol teknikleri kullanıldıkça kontrol stratejisi de güncellenmelidir.

Proses Analitik Teknolojisi (PAT)

FDA'nın tanımına göre PAT, üretim sırasında kritik parametrelerin gerçek zamanlı ölçümleriyle üretimi tasarlamak, analiz ve kontrol etmek; hammadde, işlem sırasında kullanılan maddeler ve işlemin performans özelliklerini saptamak için geliştirilmiş ve amacı bitmiş ürün kalitesini sağlamak olan bir sistemdir⁴.

PAT araçları kullanılarak kritik materyal özellikleri ve kritik işlem parametreleri gerçek zamanlı olarak ölçülebilir. Bu nedenle PAT oldukça gelişmiş işlem kontrolü sağlar, ürün ve işlem anlayışını geliştirir. PAT'ın amaçları; üretimin etkinlik/maliyet oranını geliştirmek, üretim işlemini daha iyi anlamak, ürünleri üretildikleri gibi test etmek, kalite kontrol ve ürün verifikasyonu için gerekli zamanı en aza indirmek olarak sıralanabilir^{45, 46}.

PAT kullanılmasının ilaç endüstrisine sağlayabileceği yararlar şu şekilde sıralanabilir⁴⁷;

- Ürün ve üretim işlemi anlayışının gelişmesi,
- Belirlenen limitler dışına çıktığında anında müdahale edilmesi olanağı sağlanması,
- Gerçek zamanlı kontrol sağlanmasıyla üretim sürecinin kısalması ve maliyetin azaltılması,
- Hataların önlenmesi veya azaltılmasıyla üretim etkinliğinin artması.

PAT araçları çok değişkenli veri elde etme ve analiz etme araçları ile modern işlem analiz cihazları, proses analitik kimya aygıtlarından oluşmaktadır⁴⁶. Yakın Kızılötesi Spektroskopisi (NIRS), Raman Spektroskopisi (RS), Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR), Enerji Dağılımlı X-Işını Difraktometresi (EDXRD) ve Akustik Emisyon (AE) gibi araçlar proses analitik kimya aygıtlarına örnek olarak sıralanabilir. NIRS, katı oral bir dozaj şeklinin üretiminde karıştırma, granülasyon, kurutma, kaplama gibi birçok ünit operasyonda işlem parametrelerinin ve limitlere uygunluğun kontrolünde, optimum değerlerin ve işlem sonlandırma noktalarının belirlenmesinde kullanılmaktadır⁴⁸.

PAT'ın uygulanmasında karşılaşılan en büyük engel mevcut üretim tesislerindeki gelişmiş ekipman yetersizliği ve veri yönetimi sistemi eksikliğidir. Karşılaşılan diğer bir engel ise üretim kültürü değişikliğine karşı gösterilen dirençtir. İlaç üretiminde hakim olan, valide edilmiş işlemde herhangi bir sorun görülene kadar müdahale edilmemesi anlayışı PAT'ın sürekli olarak işlemi izleme, veri toplama ve sorunlar oluşmadan tespit ve müdahale etme özelliği ile çelişmektedir⁴⁹. İlaç endüstrisinde PAT kullanımını arttıkça ticari açıdan ve ruhsatlandırma süreçlerinde sağlayacağı yararlar daha da belirginleşecek ve kaliteli ilaç üretiminin ayrılmaz bir parçası olması kaçınılmaz olacaktır.

Gerçek Zamanlı Serbest Bırakma (RTR)

RTR sahip olunan ürün bilgisine, üretim işlemi boyunca elde edilen bilgilere, işlemin iyi bir şekilde anlaşılmasına ve kontrolüne bağlı olarak ürünün hedeflenen kalitede olduğunun garantilendiği bir serbest bırakma sistemidir⁵⁰.

RTR stratejileri ürünün serbest bırakılmasının bitmiş ürün testlerine gerek duyulmadan yapılmasına olanak sağlayan bir yaklaşımdır. Belirli koşullar altında kapsamlı bir şekilde gerçekleştirilen "in-proses" testler (RTR testleri), bitmiş ürün testlerine göre daha yüksek kalite güvencesi verebilmektedir. RTR ilaç endüstrisi için yeni bir kavram değildir, son ambalajında sterilize edilen ürünler için parametrik serbest bırakma adı altında bir süredir uygulanmaktadır⁵¹.

RTR testleri genel olarak Yakın Kızılötesi Spektroskopisi, Raman Spektroskopisi gibi proses analitik teknolojisi araç ve yöntemlerini içermektedir. RTR testleri kullanılarak spesifikasyonlara uygunluk

gösterilirken, bitmiş ürün testleri ile materyal özellikleri ve işlem parametreleri arasındaki ilişkiler (kabul kriterlerini de içerecek şekilde) tam olarak açıklanmalı ve doğrulanmalıdır. Bitmiş ürün testleri ile gerçek zamanlı serbest bırakma testleri arasındaki ilişkiler her ürün ve üretim yöntemi için ayrı ayrı ele alınmalı ve doğrulanmalıdır.

Örneğin tablet granülünün özelliklerini etkileyen porozite, partikül büyüklüğü, yüzey alanı gibi özelliklerin çözünme davranışı ile ilişkisi kanıtlanırsa, bu özelliklerin ölçümleri çözünme testinin yerini alacak RTR testleri işlevi görebilirler⁵⁰.

FDA'nın 2005 yılında ortaya çıkardığı Kimya Üretim Kontrol (CMC) Pilot Programı kapsamında birçok kuruluş tasarımı kalite yaklaşımlarını ürün geliştirme ve üretim süreçlerinde uygulamış, resmi otorite onayı almıştır. Bu program dahilinde gerçekleştirilen çalışmalarda gerçek zamanlı salım stratejilerinin uygulanmalarına ilişkin örnekler de bulunmaktadır^{49, 52}.

Sürekli Gelişim

İlaç üreticileri, ürünün yaşam döngüsü boyunca yenilikçi yaklaşımlar üreterek ürün kalitesini sürekli olarak iyileştirme olanağı bulabilirler. Tasarımla kalite yaklaşımının en önemli yararlarından biri de ürün kalitesinin sürekli olarak iyileştirilmesi için olanaklar yaratması ve yol göstermesidir.

Sürekli gelişim, modern farmasötik kalite sisteminin temel öğelerinden biridir. İşlemlerin optimizasyonu ve gereksiz eylemlerin eliminasyonu ile süreçlerin etkinliğini arttırmayı ve ürün kalitesinde oluşabilecek sapmaları gidermeyi amaçlamaktadır¹⁸.

Bir ürünün yaşam döngüsü, geliştirilmeye başlanmasından pazarlanmasına, üretimden vaz geçilene kadar süren tüm aşamaları kapsamaktadır. Kalite yaşam döngüsü yönetimi; planlama, tasarım, test etme, üretim, düzeltme, bakım ve yenilik getirme gibi ürünün yaşam döngüsünü oluşturan tüm evrelerde sürekli bilgi alışverişi ile ilerleyen bir süreçtir^{7, 53}.

Kalite yaşam ömrü yönetimi kullanılarak; analiz sonuçları, risk analizleri, deney tasarımları, ürün başarısızlıkları, düzeltici eylemler, diğer

tüm deney ve deneyimler sonucunda elde edilen veriler üretim işlemini ve ürün kalitesini sürekli olarak iyileştirmek için kullanılabilir. Ürün kalitesi ve üretim işleminin sürekli iyileştirilmesi kapsamında tasarım aralığı, kontrol stratejisi gibi kavramlarda değişiklik yapılması gerekebilir, bu durumda yapılan düzeltme ve değişikliklerin resmi otoriteye sunulması ve onay alınması gerekmektedir. Rutin üretim süresince deneyim kazanıldıkça ve üretim işleminin trend analizleri kullanılarak, kalitenin sağlandığının gösterilmesinde yararlanılan modellerin performansı da kanıtlanabilir.

Tasarımla Kalite Yaklaşımının Uygulanmasında Karşılaşılan Zorluklar

Tasarımla kalite oldukça sistemli bir şekilde ele alınması gereken, yeni ve karmaşık birçok kavram içeren bir yaklaşımdır. Tasarımla kalite yaklaşımının uygulanmasında karşılaşılan zorluklar genel olarak aşağıdaki gibi sıralanabilir^{25, 49, 54, 55};

- Kuruluşların değişikliklere sıcak bakmaması,
- Uzun vadede ortaya çıkacak yarar ve ticari üstünlüklerin görülememesi,
- Yeni bir kavram olduğundan kaynak ve örnek uygulamaların kısıtlı olması,
- Tasarımla kalite kavramının tam olarak anlaşılmamış olması. QbD yaklaşımlarının süreçleri yavaşlatacağı, denetim sıklığını ve maliyeti artıracacağı gibi yanlış anlaşılımlar,
- Başvuru sahiplerinin resmi otoriteye çok fazla bilgi vermek istememesi, ne kadar bilgi paylaşılırsa o kadar çok soru ile karşılaşılacağı ve onay sürecinin uzayacağı düşünülmesi,
- Tasarımla kalite yaklaşımı kullanıldığında ruhsat dosyasının neleri içermesi gerektiği ve bilgilerin nasıl sunulması gerektiğinin bilinmemesi,
- Özellikle PAT araçlarının kullanılacağı durumlarda pahalı ve gelişmiş ekipman ve teknolojilere gereksinim duyulması,
- Kalite ve üretim anlayışının ve kültürünün değişmesi gerekliliği ve endüstri çalışanları ile resmi denetçilerin yeni anlayışın oluşturulması için eğitilmelerine gereksinim duyulması,

- Ar-Ge, kalite kontrol, kalite güvence, üretim ve ruhsatlandırma gibi farklı departmanların ve disiplinlerin entegrasyonuna ihtiyaç duyulması.

Sonuç olarak, tasarımıla kalite hem ilaç endüstrisi hem de düzenleyici sağlık otoriteleri tarafından benimsenen ve destek gören bir yaklaşımdır. FDA kaynaklarına göre tasarımıla kalite yaklaşımının kullanıldığı ruhsat başvurusu sayısı hızla artmaktadır. Buna bağlı olarak kaynaklar da artmakta ve rehber çalışmaları hızlanmaktadır⁵⁶. Tasarımla kalitenin anlaşılması ve uygulanması, ilaç ürünlerinin kalitesini arttırmakta ve ilaç endüstrisinin denetimini modernize etmektedir. Tasarımla kalite yaklaşımının kullanılması sonucunda işlem ve ürün bilgisinin artması ile ürün kalitesinin ve risk yönetiminin iyileşmesi hem ilaç üreticileri, hem resmi sağlık otoriteleri, hem de hastalar için birçok üstünlük sağlamaktadır.

Özet

Tasarımıla Kalite; önceden belirlenmiş amaçlarla başlayan, güvenilir bilimsel veriler ve kalite risk yönetiminin temel alındığı, ürün ve üretim işleminin iyi bir şekilde anlaşılmasının önemini vurgulayan sistematik bir farmasötik ürün geliştirme yaklaşımıdır. Bu modern yaklaşım, kalite hedef ürün profilinin tanımlanması, kritik kalite özellikleri ve kritik işlem parametrelerinin belirlenmesi, tasarım aralığı ve kontrol stratejisi oluşturulması gibi öğelerden oluşmaktadır. Tasarımla kalite uygulamalarında proses analitik teknolojisi araçlarının ve gerçek zamanlı serbest bırakma stratejilerinin kullanımı ilaç üretim süreçlerinin etkinliğini arttırmaktadır. Tasarımla kalite yaklaşımında farmasötik ürün kalitesi, formülasyon ve üretim işlemi değişkenlerinin anlaşılması ve kontrol edilmesi ile güvence altına alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tasarımla kalite, kritik kalite özellikleri, kritik işlem parametreleri, tasarım aralığı, kontrol stratejisi.

Summary

Quality by Design in Pharmaceuticals

Pharmaceutical Quality by Design is a systematic approach to pharmaceutical development which begins with predefined objectives and emphasizes product and processes understanding. Elements of this modern approach include; defining quality target product profile, identifying critical quality attributes and critical process parameters, establishing design space, and developing control strategy. Use of process analytical technology and real time release strategies in quality by design enhances efficiency of pharmaceutical manufacturing. Pharmaceutical quality is assured by understanding and controlling formulation and manufacturing variables in quality by design approach.

Key Words: Quality by design, critical quality attributes, critical process parameters, design space, control strategy.

KAYNAKLAR

1. Melamud, P.A., "A Brief History of US FDA Good Manufacturing Practices" ISPE NJ Chapter Day, 17 June 2009, New Jersey – USA.
2. Immel, B.K. : A Brief History of GMPs, Regulatory Compliance Newsletter, (Winter 2005).
3. U.S. Food and Drug Administration, Pharmaceutical Quality for the 21st Century: A Risk – based Approach Final Report (September 2004).
4. U.S. Food and Drug Administration, Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance, (September 2004).
5. International Conference on Harmonization, ICH Harmonised Tripartite Guideline: Pharmaceutical Development Q8(R2), (August 2009).
6. International Conference on Harmonization, ICH Harmonised Tripartite Guideline: Quality Risk Management Q9, (November 2005).
7. International Conference on Harmonization, ICH Harmonised Tripartite Guideline: Pharmaceutical Quality System Q10, (June 2008).
8. Muzzio, F., "Quality by Design: A Progress Report" 23rd International Forum on Process Analytical Chemistry Training IFPAC 2009, 26-28 January 2009, Baltimore MD – USA.
9. Berridge, J.C. : PQLI Current Status and Future Plans, J Pharm Innov, 4, 1, (2009).
10. Nasr, M.M., "Risk-based CMC Review Paradigm", FDA Advisory Committee for Pharmaceutical Science Meeting, Manufacturing Subcommittee ACPS, 20-21 July 2004, Maryland – USA.
11. U.S. Food and Drug Administration CDER, Guidance for Industry SUPAC-IR: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-up and Postapproval Changes: Chemistry,

- Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation (November 1995).
12. U.S. Food and Drug Administration CDER, Guidance for Industry SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation (September 1997).
 13. U.S. Food and Drug Administration CDER, Guidance for Industry: Nonsterile Semi-solid Dosage Forms Scale-up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation (May 1997).
 14. Yu, L.X., "Implementation of Quality by Design: Question-based Review" Drug Information Association 42th Annual Meeting, 18-21 June 2006, Philadelphia – USA.
 15. Yu, L.X. : Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control, *Pharm Res*, 25, 781, (2008).
 16. Woodcock, J. : The Concept of Pharmaceutical Quality, *Am Pharm Rev*, 7, 10, (2004).
 17. McCurdy, V., "Quality by Design", Houson I. (Ed.), *Process Understanding: For Scale-up and Manufacture of Active Ingredients*, Weinheim, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, (2011), 1-16.
 18. Trivedi, B. : Quality by Design (QbD) in Pharmaceuticals, *Int J Pharm Pharm Sci*, 4, 17, (2012).
 19. Nasr, M.M., "FDA's Quality Initiatives – An Update" 10th European Chemical Industry Council/ Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC/CEFIC) Conference, 24 October 2006, Warsaw – Poland.
 20. Roy, S. : Quality by Design: A Holistic Concept of Building Quality in Pharmaceuticals, *Int J Pharm Biomed Res*, 3, 100, (2012).
 21. Lionberger, R.A., Lee, S.L., Lee, L., Raw, A., Yu, L.X. : Quality by Design: Concepts for ANDAs, *AAPS Journal*, 10, 268, (2008).
 22. U.S. Food and Drug Administration, Guidance for Industry ICH Q8, Q9 & Q10 Questions and Answers, (July 2012).
 23. Garcia, T., Cook, G., Nosal, R. : PQLI Key Topics – Criticality, Design Space, and Control Strategy, *J Pharm Innov*, 3, 60, (2008).
 24. Nosal, R., Schultz, T. : PQLI Definition of Criticality, *J Pharm Innov*, 3, 69, (2008).
 25. Varu, R.K., Khanna, A. : Opportunities and Challenges to Implementing Quality by Design Approach in Generic Drug Development, *Journal of Generic Medicines*, 7, 60, (2010).
 26. Lourenço, V., Lochmann, D., Reich, G., Menezes, J.C., Herdling, T., Schewitz, J. : A Quality by Design Study Applied to an Industrial Pharmaceutical Fluid Bed Granulation, *Eur J Pharm Biopharm*, 81, 438, (2012).
 27. Glodek, M., Liebowitz, S., McCarthy, R., et al. : Process Robustness – A PQRI White Paper, *Pharmaceutical Engineering*, 26, 1, (2006).
 28. Singh, S., Jagota, N., Venkateshwaran, T.G., Saunders, R., "Criticality Assessment – Identification of Critical Quality Attributes (CQA) & Critical Process Parameter (CPP) for a MR Dosage Form (DP)" AAPS Annual Meeting and Exposition, 8-12 November 2009, Los Angeles – USA.
 29. U.S. Food and Drug Administration, Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations, (September 2006).
 30. Liu, K.T., Zhao, J.H., Men, L.C., Chen, C.H., "Quality by Design and Risk Assessment for Radiopharmaceutical Manufacturing and Clinical Imaging", Nezhad, M.S.F. (Ed), *Latest Research into Quality Control*, InTech - Open Access Company, (2012), 255-292.

31. Nadpara, N.P., Thumar, R.V., Kalola, V.N., Patel, P.B. : Quality by Design (QbD): A Complete Review, *Int J Pharm Sci Rev Res*, 17, 20, (2012).
32. Shivhare, M., McCreath, G. : Practical Considerations for DoE Implementation in Quality by Design, *BioProcess Technical*, 8, 22, (2010).
33. Chen, C.W., Moore, C., "Role of Statistics in Pharmaceutical Development Using Quality by Design Approach – an FDA Perspective " FDA/Industry Statistics Workshop, 27-29 September 2006, Washington D.C. – USA.
34. Lepore, J., Spavins, J. : PQLI Design Space, *J Pharm Innov*, 3, 79, (2008).
35. Wen, H., Park, K., "Quality by Design (QbD) Approach to Drug Development", Wen, H., Park, K. (Eds), *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice*, New Jersey, John Wiley & Sons Inc., (2011), 280-305.
36. Chatterjee, S., "Design Space Considerations" AAPS Annual Meeting and Exposition, 14 October 2012, Chicago – USA.
37. Peterson, J.J., "Process Predictive Distributions and QbD" IVT's 2nd Annual Quality by Design Conference, 21 June 2010, Philadelphia – USA.
38. Stockdale, G.W., Cheng, A. : Finding Design Space and a Reliable Operating Region Using a Multivariate Bayesian Approach with Experimental Design, *Quality Technology & Quantitative Management*, 6, 391, (2009).
39. Peterson, J.J. : A Bayesian Approach to the ICH Q8 Definition of Design Space, *J Biopharm Stat*, 18, 959, (2008).
40. Talay, D.K., Dale, S., Wassgren, C., Litster, J. : Quality by Design for Wet Granulation in Pharmaceutical Processing: Assessing Models for a Priori Design and Scaling, *Powder Technology*, 240, 7, (2013).
41. Charoo, N.A., Shamsher, A.A., Zidan, A.S., Rahman, Z. : Quality by Design Approach for Formulation Development: A Case Study of Dispersible Tablets, *Int J Pharm*, 423, 167, (2012).
42. Bolton, R., Tyler, S. : PQLI Engineering Controls and Automation Strategy, *J Pharm Innov*, 3, 88, (2008).
43. Potter, C. : PQLI Application of Science- and Risk-based Approaches (ICH Q8, Q9, and Q10) to Existing Products, *J Pharm Innov*, 4, 4, (2009).
44. Rathore, A.S. : Roadmap for Implementation of Quality by Design (QbD) for Biotechnology Products, *Trends in Biotechnology*, 27, 546, (2009).
45. Bondi, R.W., Drennen, J.K. : Quality by Design and the Importance of PAT in QbD, *Separation Science and Technology*, 10, 195, (2011).
46. Somma, R. : Development Knowledge Can Increase Manufacturing Capability and Facilitate Quality by Design, *J Pharm Innov*, 2, 87, (2007).
47. European Medicines Agency, Pre-authorisation Procedural Advice for Users of the Centralised Procedure, (March 2013).
48. Jiang, W., Yu, L.X., "Modern Pharmaceutical Quality Regulations: Question-Based Review", Qui, Y., Chen, Y., Zhang, G.G.Z., Liu, L., Porter, W.R. (Eds), *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*, New York, Elsevier Inc., (2009), 885-901.
49. Drakulich, A. : Critical Challenges to Implementing QbD: A Q&A with FDA, *Pharm Technol*, 33, 90, (2009)
50. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use, Draft Guideline on Real Time Release Testing, (February 2010).
51. European Medicines Agency Committee for Proprietary Medicinal Products, Note For Guidance on Parametric Release, (September 2001).

52. Venkateshwaran, T.G., Simmons, S.P., Jagota, N., Esherick, D.G., Mann, P.F. : Global Regulatory Submissions for QbD: Wyeth's Experience in the CMC Pilot, Pharm Technol, 33, 96, (2009). http://www.ptc.com/WCMS/files/117682/en/6529_QLM_WP_EN.pdf (21.06.2013)
53. Nasr, M.M., "Implementation of Quality by Design – Current Perspectives on Opportunities and Challenges Topic Introduction and ICH Update", FDA Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology Meeting, ACPS-CP, 27 July 2011, Maryland – USA.
54. Moore, C.M.V., "Quality by Design – FDA Lessons Learned and Challenges for International Harmonization", International Conference on Drug Development, 28 February 2012, Austin, TX – USA.
55. Miksinski, S. P., "Regulatory Assessment of Applications Containing QbD Elements-Reviewer Experience", American Association of Pharmaceutical Scientists Meeting, 14 October 2012, Chicago, IL – USA.

