

İlaç Endüstrisinde Proses Validasyonu ve Tasarımla Kalite (QbD) Yaklaşımı

Filiz OZUL*, Kübra Rabia CAN**, Serkan BİLGİÇ***, Sevda ŞENEL****, °

Process Validation in Pharmaceutical Industry and Quality by Design (QbD) Approach

SUMMARY

Process validation, which is defined as documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes. In the last decade, continuous process verification has been introduced, which is based on a continuous monitoring of manufacturing performance. This approach is based on the knowledge from product and process development studies and/or previous manufacturing experiences. Continuous process verification may be applicable to both a traditional and enhanced approach to pharmaceutical development. Process validation incorporates a lifecycle approach linking product and process development, validation of the commercial manufacturing process and maintenance of the process in a state of control during routine commercial production. Many pharmaceutical companies are adopting the principles of Quality by Design (QbD) for pharmaceutical development and manufacturing, which enables enhanced process understanding, and a more systematic and scientific approach to pharmaceutical development, so that better controls can be implemented. QbD is considered in examining validation within a product lifecycle framework. In this review, after reviewing the process validation approaches that are described in the current national and international guidelines, the focus will be on QbD and its significance in process validation.

Key Words: Drug production, Process validation, Quality by Design (QbD), PAT, Continuous process verification

İlaç Endüstrisinde Proses Validasyonu ve Tasarımla Kalite (QbD) Yaklaşımı

ÖZ

Proses validasyonu, belirlenmiş parametreler dahilinde yürütülen prosesin, önceden belirlenmiş spesifikasyonları ve kalite özelliklerini karşılayan bir tıbbi ürünü üretmek için etkin ve tekrarlanabilir bir şekilde performans gösterebildiğinin belgelenmiş kanıtıdır. Son on yılda üretim performansının sürekli izlenmesine dayanan kesintisiz proses doğrulaması ortaya atılmıştır. Bu yaklaşım, ürün ve proses geliştirme çalışmalarından ve/veya önceki üretim deneyimlerinden elde edilen bilgilere dayanmaktadır. Kesintisiz proses doğrulaması, farmasötik geliştirmeye yönelik hem geleneksel hem de daha gelişmiş bir yaklaşıma uygulanabilir. Proses validasyonu, ürün ve proses geliştirmesi, ticari üretim prosesinin validasyonu ve rutin ticari üretim sırasında prosesin kontrol altında tutulmasını birbirine bağlayan bir yaşam döngüsü yaklaşımını içermektedir. Çoğu ilaç firması, daha iyi bir kontrolün uygulanabilmesi için, ileri proses anlayışı ve daha sistematik ve bilimsel bir yaklaşıma dayalı sağlayan tasarımı kalite (QbD) ilkelerini benimsemektedir. QbD yaklaşımında validasyon, bir ürünün yaşam döngüsü çerçevesinde incelenmektedir. Bu derlemede, güncel ulusal ve uluslararası kılavuzlarda açıklanan proses validasyonu yaklaşımları gözden geçirildikten sonra, QbD ve proses validasyonundaki önemi üzerinde durulacaktır.

Anahtar kelimeler: İlaç üretimi, Proses Validasyonu, Tasarımla Kalite (QbD), PAT, kesintisiz proses verifikasyonu

Received: 17.11.2021

Revised: 24.03.2022

Accepted: 06.04.2022

* ORCID: 0000-0002-2791-0616, Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Head of Inspectorate, 06520-Ankara, Turkey

** ORCID: 0000-0001-7392-9775, Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Head of Inspectorate, 06520-Ankara, Turkey

*** ORCID: 0000-0001-8781-1399, Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Head of Inspectorate, 06520-Ankara, Turkey

**** ORCID: 0000-0002-1467-3471, Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, 06100-Ankara, Turkey,

° Corresponding Author: Sevda ŞENEL

Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, 06100-Ankara, Turkey,

Phone: +90 312 310 12 41, E-mail: ssenel@hacettepe.edu.tr

1. GİRİŞ

Ulusal ve uluslararası yayımlanan ilgili kılavuzlarda müstahzar, beşeri tıbbi ürün, tıbbi ürün, farmasötik ürün veya bitmiş ürün gibi farklı şekillerde ifade edilen “ilaç”, hastalığı tedavi etmek ve/veya önlemek, bir teşhis yapmak veya bir fizyolojik fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla, insana uygulanan doğal ve/veya sentetik kaynaklı etkin madde veya maddeler kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır (Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği, 2005; Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği, 2017). İlaç etkin maddesi ise, bir beşeri tıbbi ürünün üretiminde kullanılması planlanan, üretiminde kullanıldığında fizyolojik fonksiyonları düzeltmek, iyileştirmek, değiştirmek veya tıbbi teşhis amacıyla farmakolojik, immünolojik veya metabolik etki göstermek üzere ürünün etkin bileşeni olan madde ya da maddeler karışımı olarak tanımlanmaktadır (Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği, 2017; EMA Glossary-Medicinal Product 2021).

İlacın nihai kullanıcı olan hastaya, istenen kalite, etkililik ve güvenlilikle ulaşması uluslararası ve ulusal kılavuzlar/yönetmeliklerle sağlanmaktadır. İlaçların güvenliliği ve etkililiği klinik araştırmalarla belirlenir. Klinik araştırmalar, bir veya birden fazla araştırma ürününün klinik, farmakolojik veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak ya da doğrulamak; advers olay veya reaksiyonlarını tanımlamak; emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek; güvenliliğini ve etkililiğini araştırmak amacıyla insanlar üzerinde yürütülen çalışmalar olarak tanımlanmaktadır (İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, 2013). Klinik araştırmalar da ulusal ve uluslararası ilgili mevzuat doğrultusunda gerçekleştirilmektedir (İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, 2013; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, 2015). Bir etkin madde ve ilacın geliştirilmesi, üretilmesi ve raf ömrü sonuna kadar belirlenen özelliklere sahip olmasını için kalitesinin garanti edilmesi gerekmektedir.

Farmasötik kalite, bir ürünün, sistemin veya

prosesin önceden tanımlanmış olan özelliklerine ait gereklilikleri karşılama derecesi olarak tanımlanmaktadır (ICH Q10, 2008). Bir ilaç üreticisini kalite açısından yönlendirmek ve kontrol etmek için oluşturulan farmasötik kalite sistemi, bir ürünün geliştirilmesinden teknoloji transferine, ticari üretimden üretimin durdurulmasına/sonlandırılmasına kadar olan süreci, diğer bir deyişle yaşam döngüsünü kapsamaktadır. Bu amaçla uluslararası ve ulusal yönetmelikler/kılavuzlarla tanımlanmış Farmasötik Kalite Sistemi uygulanmakta ve kalite bu gerekliliklere uyumlu sağlanmaktadır (ICH Q10, 2008; Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018). Kalite güvence sistemi, ilacın beyan edilen amacına uygun olarak kullanımında gerekli olan kaliteyi temin etmek amacıyla düzenlenmiş uygulamalar bütünüdür. Ulusal mevzuat, üreticilerin etkin bir farmasötik kalite güvence sistemi kurmalarını ve yerine getirmelerini gerektirmektedir ve İyi İmalat Uygulamaları (İİU, Good Manufacturing Practice-GMP) Kılavuzunda Uluslararası Uyum Konferansı (ICH) terminolojisi ile tutarlı olmak adına Farmasötik Kalite Sistemi terimi kullanılmıştır. Dolayısıyla Kalite Güvence Sistemi ve Farmasötik Kalite Sistemi eşdeğer terimlerdir.

İİU, beşeri tıbbi ürün ve etkin maddelerin kullanım amacına uygun, ruhsatına esas bilgilerin veya ürün spesifikasyonunun gerekli gördüğü şekilde, kalite standartlarına uyumlu olarak sürekli imal edilmesini ve kontrolünü sağlayan kalite güvence sisteminin parçasıdır (Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği, 2017).

Farmasötik Kalite Sistemi, bir ürünün tek başına veya toplu olarak kalitesini etkileyen tüm unsurları kapsayan, geniş çerçeveli bir kavramdır ve tıbbi ürünlerin amaçlanan kullanımları için gerekli kalitede olmasını sağlamak amacı ile yapılan organize düzenlemelerin bütünü anlamına gelmektedir (Commission Directive (EU) 2017/1572, 2017; Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018). Dolayısıyla kalite yönetimi, İİU'yu kapsamaktadır.

İİU prensipleri doğrultusunda, üretim yeri izin sahibinin tıbbi ürünlerin amaçlanan kullanımına uygun; ruhsatlandırma gerekliliklerinin sağlandığı; güvenilirlik, kalite ve etkililik açısından hastaları riske atmayacak şekilde üretim gerçekleştirmesi hedeflenmektedir. İİU gereklilikleri ülkemizde yasal otorite olarak Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından yürütülmektedir. TİTCK, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığına bağlı olarak görev yapan ve Bakanlık politika ve hedeflerine uygun olarak ilaçlar, ilaç üretiminde kullanılan etkin ve yardımcı maddeler, ulusal ve uluslararası kontrole tabi maddeler, tıbbi cihazlar, vücut dışı tıbbî tanı cihazları, geleneksel bitkisel tıbbî ürünler, kozmetik ürünler, homeopatik tıbbî ürünler, insan vücuduna doğrudan temas eden biyosidal ürünler ve özel amaçlı diyet gıdalar hakkında düzenleme yapmakla görevli özel bütçeli, kamu tüzel kişiliğini haiz bir kamu kurumudur. Kasım 2011 tarihli 663 sayılı Kanun Hükmünde Kararname ile Sağlık Bakanlığının yapılanmasına ve sağlık sistemine ilişkin olarak yapılan köklü değişiklikler sonucunda Sağlık Bakanlığına bağlı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü yerine yine Sağlık Bakanlığına bağlı olarak kurulmuştur (Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname, 2011). TİTCK insan odaklı, bilimselliği esas alan değer üreten, uluslararası alanda öncü referans bir kurum olma hedefiyle ilerlemektedir.

İİU'ya dair düzenlemeler Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve İlaç Dairesi (FDA- Food and Drug Administration) tarafından, Avrupada ise Avrupa İlaç Ajansı (EMA-European Medicines Agency) tarafından yürütülmektedir. FDA, insan ve veteriner ilaçlarının, biyolojik ürünlerin ve tıbbi cihazların etkililik ve güvenilirliğini sağlayarak halk sağlığını korumaktan sorumlu kuruluştur (FDA Mission, 2021). Benzer şekilde, EMA, ilaçları bilimsel standartlara göre değerlendirerek paydaşlara ilaçlar ile ilgili bağımsız ve bilimsel bilgiler sağlayarak halk ve hayvan sağlığını koruma misyonuyla Avrupa Birliği (AB) genelinde ve küresel olarak çalışmalar yürütmektedir. İlaçlar için üretim sahalarının İİU denetimlerinin

koordinasyonu ile İİU faaliyetlerinin AB düzeyinde uyumlaştırılmasında önemli bir rol oynamaktadır (History of EMA, 2021).

Düzenleyici otoritelerin gerekliliklerinin uyumlaştırılması, otoriteler ve bölgeler arası farklı uygulamaların önüne geçilmesi amacıyla 1990 yılında, Avrupa, Japonya ve ABD düzenleyici otoritelerinin ve bu ülkelerdeki ilaç üreticileri birliklerinin bir araya gelmesiyle Uluslararası Uyum Konferansı (ICH: The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) kurulmuştur. 2015 yılında yapılan organizasyonel değişiklikler kapsamında ICH olarak yeniden yapılandırılmıştır. 2017 Kasım ayında Konseye gözlemci statüsünde katılan TİTCK, üyelik kriterlerinin tamamını yerine getirerek 27 Mayıs 2020 tarihinde düzenleyici üye otorite olarak kabul edilmiştir.

Tıbbi ürünler alanında uyumlaştırılmış İyi İmalat Uygulamaları standartlarının ve denetim otoritelerinin kalite sistemlerinin uluslararası gelişimini, uygulanmasını ve sürdürülmesini sağlamak amacıyla 1995 yılında Farmasötik Denetim İşbirliği Planı (PIC/S- Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme,) organizasyonu kurulmuştur (History of PIC/S, 2021). TİTCK da PIC/S üyeliğine 1 Ocak 2018 tarihi itibarıyla kabul edilmiştir. Bu doğrultuda, TİTCK, İİU gerekliliklerini, Dünya Sağlık Örgütü (WHO-World Health Organization), ICH, EMA, PIC/S gibi kuruluşlarca ve/veya ilgili diğer otorite ve organizasyonlar tarafından belirlenmiş kurallar çerçevesinde yürütmektedir.

İİU gerekliliği olarak bir ilacın önceden belirlenmiş spesifikasyonlar ve kalite özelliklerini karşılayacak şekilde tesis edilmiş parametreler dahilinde çalıştırılan bir prosesle tekrarlanabilir şekilde üretildiğinin proses validasyonu çalışmaları ile kanıtlanması gerekmektedir (Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018). Spesifikasyonlar, üretim boyunca kullanılan ya da elde edilen ürünlerin ya da materyallerin uymak zorunda oldu-

ğu gereklilikleri ayrıntılı olarak açıklamakta ve kalite değerlendirmesine esas oluşturmaktadır. Üretim prosesinde kullanılan sistemler ve ekipmanlar da onaylı proses yöntemleri ve ürün spesifikasyonları temel alınarak etkin ve tekrarlanabilir biçimde çalıştıkları kalifikasyon çalışmaları ile doğrulanmaktadır. Üreticilerin, ürünün ve prosesin yaşam döngüsü boyunca kalifikasyon ve validasyon statülerinin devamlılığını ve sürdürülebilirliğini sağlamaları bir İİU gerekliliğidir.

Proses validasyonu çalışmaları, FDA, EMA ve TİTCK otoritelerince belirlendiği üzere, geleneksel yaklaşım, kesintisiz proses doğrulaması ve hibrit olmak üzere üç farklı yöntem ile gerçekleştirilebilmektedir (Guideline on process validation for finished products, 2016; Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018). Kesintisiz proses doğrulaması, proses performansının kesintisiz olarak izlendiği ve değerlendirildiği bir alternatif proses validasyonu yaklaşımıdır (Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018). Yaşam döngüsü boyunca devam eden proses doğrulaması yaklaşımı ise her üç yaklaşıma da uygulanabilmektedir. Bu yaklaşım FDA kılavuzunda da proses validasyonunun 3. aşaması olarak ele alınmaktadır (Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices 2011; Pazhayattil et al., 2018). Bu aşamada ürün kalitesinin sağlanması için sürekli veri toplanmaktadır. Toplanan proses ve materyal verileri ile kontrol durumunun sürdürüldüğünü garanti etmek için ise istatistiksel kontrol araçları kullanılmaktadır.

Geleneksel proses validasyonunda, primer ambalajlama dahil tüm üretim aşamalarından geçen bitmiş ürün üzerinde yapılan testler ile ürünün kalitesi test edilmektedir. Bu durumda ürünün özellikleri ve kalitesi arasındaki ilişkiler tam olarak anlaşılması mümkün olmamaktadır. Bu yaklaşım, ürün kalitesi ile ilgili beklentileri tam olarak karşılamak yerine serilerin her birindeki farklılıkların saptanabilmesine katkı sağlamaktadır. Sonuç olarak, ürün kalitesinin daha

çok test yapılarak artmayacağına görülmesi üzerine, tasarımı kalite 2008 yılında yayımlanan ICH Q8 kılavuzu ile resmi olarak gündeme gelmiştir. Otomotiv, petrokimya gibi diğer sanayi dallarında hâlihazırda kullanılmakta olan bu kavram böylece ilaç sektörüne de girmiştir. ICH Q8(R2) Kılavuzunda tasarımı kalite, “önceden tanımlanmış hedeflerle başlayıp, ürün ile prosesin sağlam bilim ve kalite risk yönetimine dayalı olarak anlaşılmasını vurgulayan sistematik bir ilaç geliştirme yaklaşımı” olarak tanımlanmış ve “kalite üründe test edilmez, kalite ürün içinde inşa edilmedir” ifadesi kullanılmıştır (ICH Q8(R2) 2009; Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018). ICH Q8(R2) kılavuzunda ürün geliştirme ve üretim için “ampirik” ve “sistematik” olmak üzere iki farklı yaklaşımından bahsedilmektedir (ICH Q8(R2), 2009). Ampirik ürün geliştirme, geleneksel kabul edilen ürünlerin üretildikten sonra test edilmesine dayanan yaklaşım olarak belirtilmektedir. Tasarımla kalite yaklaşımı olarak da adlandırılan sistematik yaklaşımla ürün geliştirmede ise kapsamlı ürün ve üretim süreci tasarımı kullanılmaktadır. Bu sistem ürünün yaşam döngüsü boyunca yenilenerek sürekli iyileştirilmesine olanak sağlamayı hedeflemektedir (ICH Q8(R2) 2009; Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices 2011). Bu yaklaşımla, geliştirilen ve geliştirme sırasında belirlenen kontrol stratejisinin yüksek derece bir ürün kalite güvencesi sağladığının bilimsel olarak ortaya koyan kesintisiz proses doğrulaması kullanılmaktadır.

Bu yaklaşım kapsamında ilacın kalitesinde en büyük rolü oynayan üretim süreci ve bu süreçte göz önünde bulundurulmuş kalite özellikleri detaylı olarak göz önünde bulundurulmaktadır.

2. PROSES VALİDASYONU

İlaç endüstrisinde ürün kalitesi hayati öneme sahiptir. Bitmiş ürünün önceden belirlenmiş kalite özelliklerini karşıladığından emin olmak için üretim ile ilgili kritik parametrelerin belirlenmesi ve proses sırasında takip edilmesi son derece önemlidir (Singh, 2020). “Proses validasyonu” terimi henüz kullanımda

değilken üretilen farmasötik ürünler, kalitesi kontrol edilmeden doğrudan hastaya ulaştırılmış ve bu durum yan etkiler veya etkisizlik gözlenmesine sebep olmuştur. Karşılaşılan sorunlar, güvenilirlik ve etkililik felaketlerini önlemek için kalite kontrol testlerinin, İİU'nun, klinik çalışmaların ve diğer kontrollerin oluşturulmasını sağlamıştır. Ancak ilaç üretim prosesleri zamanla daha karmaşık hale geldikçe sadece bitmiş ürünü test etmenin yeterli olmadığı ve ürünleri üretmek için kullanılan proseslere daha fazla önem verilmesi gerektiği fikri ortaya çıkmıştır. Validasyon kavramı ilk olarak 1979'da ABD'de iki FDA yetkilisi tarafından ilaçların kalitesini iyileştirmek için büyük hacimli parenteral ürünlerin sterilitesindeki bazı sorunlara doğrudan çözüm olarak önerilmiştir (Agaloco, 1995). İlk validasyon faaliyetleri, bu ürünlerin yapımında yer alan proseslere odaklanmış olup zamanla çevre kontrolü, besi yeri dolumu, ekipman sanitizasyonu/sterilizasyonu ve saf su/enjeksiyonluk su üretimi dahil olmak üzere ilgili proseslere de hızla yayılmıştır. 1982 yılında, 12 yaşında bir kız çocuğunun ailesi tarafından verilen Tylenol (asetaminofen) kapsülü almasının ardından birkaç saat içinde ölmesi ve aynı dönemde aynı aileden 3 kişi ve başkaları da dahil 6 kişinin aynı şekilde ölümünün gerçekleşmesi sonrası ürünün 31 milyon şişesi piyasadan geri çekilmiştir (Immel, 2001). İncelemeler sonucunda bir kişinin kapsülleri açtığı ve içine siyanür ekleyerek tekrar kapattığı ortaya çıkmış ve sonuç olarak 31 milyon şişe Tylenol imha edilmiştir. Bu olaydan sonra FDA tarafından önce ambalaj malzemeleri düzenlemesi üzerine ardından da değişik süreçler için bir seri düzenleyici kılavuz yayımlanmıştır. Bu kılavuzlara örnek olarak 1987 yılında yayımlanan proses validasyonu kılavuzu verilebilir (Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices, 2011). 1987 yılında FDA'nın yayımlanmış olduğu bu kılavuzda temel yaklaşım, prosesin üretim esnasında düzgün işlediğinden emin olmak için prosesi test etmek ve çalışmaya devam ettiğinden emin olmak için de üretim prosesinin periyodik olarak yeniden test edilmesi yönündedir (Guidance for Industry Process Validation:

General Principles and Practices 2011; Immel, 2001) Ancak biyolojik/biyoteknolojik ürünlerin üretim proseslerinin, belirli bir aralık içinde test edilerek doğruluğundan emin olunamayacak kadar karmaşık yapıda olması nedeniyle bu kılavuzun geliştirilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Ayrıca, proses düzgün çalışmadığında derhal sinyal vermesini sağlayacak sistemlerin de geliştirilmesi gerektiği anlaşılmıştır. EMA ise 1996 yılında yayımladığı "Bitmiş Dozaj Şekillerinin İmalatı Hakkında Kılavuz"da ilk defa olarak proses validasyonu ifadesine yer vermiştir (Note For Guidance On Manufacture of the Finished Dosage Forms, 1996). Ardından 2000'lerin ortasında, endüstrinin yüksek kalitede ürün üretecek prosesler geliştirmesi için temel kavramları sağlamak adına ICH Q8 Farmasötik Geliştirme Kılavuzu hazırlanmıştır (ICH Q8(R2), 2009). 2009 yılında minör değişiklikler ile son halini alan, çok önemli bir proses validasyonu konseptini başlatan ve tasarımıyla kalite, tasarım alanı, kontrol stratejisi, gerçek zamanlı serbest bırakma testleri gibi kavramların tanımlandığı ICH Q8(R2) kılavuzu yayımlanmıştır (ICH Q8(R2), 2009).

Proses validasyonu, "Önceden belirlenmiş spesifikasyonları ve kalite özelliklerini karşılayan tıbbi ürünler üretmek için oluşturulmuş parametreler dâhilinde çalıştırılan prosesin etkin ve tekrar üretilebilir biçimde işlediğinin belgelenmiş kanıtıdır" şeklinde tanımlanmaktadır. Üretim prosesinin, bir ürünün geleneksel bir yaklaşımla veya gelişmiş bir yaklaşımla geliştirilip geliştirilmediğinden bağımsız olarak, valide edilmesi gerekmektedir (Guideline on process validation for finished products, 2016). Validasyon, piyasaya sürülecek ürünün üretimi için kullanılan tüm üretim aşamalarını ve tüm üretim sahalarını kapsmalıdır. Proses validasyonu, kontrol stratejisinin proses tasarımı ve ürünün kalitesi için yeterli olduğunu doğrulamalıdır. Bir ürünün farklı dozları, farklı seri ve ambalaj boyutları için yapılacak validasyon çalışmalarında bloklama (bracketing) yaklaşımı uygulanması mümkündür. Bloklama yaklaşımı, proses validasyonları esnasında yalnızca, doz, seri büyüklüğü ve/veya ambalaj büyüklüğü gibi önceden saptan-

miş ve gerekçelendirilmiş belirli tasarım faktörlerinin uç değerlerindeki serilerin test edildiği bilimsel ve risk bazlı bir validasyon yaklaşımıdır. Bu yaklaşım, herhangi bir ara seviyenin validasyonunun, uç değerlerin validasyonu ile temsil edildiğini varsaymaktadır. Farklı dozların valide edileceği durumlarda, dozlar özdeş veya bileşimleri birbirine çok yakınsa, bloklama uygulanabilmektedir. Örneğin, farklı baskı ağırlıklarındaki tablet gamına, farklı büyüklüklerdeki kapsül bloklarına veya aynı kap-kapak sistemindeki farklı dolumlara uygulanabilmektedir (Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018).

Güncellenmiş kılavuzlarda, geleneksel proses validasyonuna alternatif olarak üretim prosesi performansının sürekli olarak gözlemlenmesi ve değerlendirilmesi olarak tanımlanan kesintisiz proses doğrulaması yaklaşımı getirilmiştir (Guideline on process validation for finished products, 2016; Beşeri

Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018). FDA ve EMA otoriteleri tarafından yayımlanan kılavuzlarda proses validasyonu yaklaşımı temelde benzer olmakla birlikte yapısal olarak bazı farklılıklar göstermektedir (Tablo 1). FDA'nın ilgili kılavuzlarında, proses validasyonu üç temel aşamada ele alınırken, EMA kılavuzunda, ürün yaşam döngüsü üç temel aşamada açıklanmakta olup, proses validasyonu bu ürün yaşam döngüsünün ikinci aşaması olarak değerlendirilmektedir. EMA kılavuzunda, FDA'dan farklı olarak, proses validasyonunun geleneksel, kesintisiz ve hibrit olmak üzere üç farklı yaklaşımla uygulanabileceği belirtilmektedir. Ülkemiz yasal ilaç otoritesi olan TİTCK da EMA yaklaşımına benzer olarak geleneksel, kesintisiz ve hibrit olmak üzere üç farklı proses validasyonu yaklaşımına yer vermektedir (Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018).

Tablo 1. FDA, EMA ve TİTCK kılavuzlarında belirtilen Proses Validasyonu Yaklaşımları

FDA	EMA	TİTCK
Proses Validasyonu Aşama 1: <i>Proses Tasarımı</i>	Ürün yaşam döngüsünün 1. Aşaması <i>Proses Tasarımı</i>	Ürün yaşam döngüsünün 1. Aşaması <i>Proses Tasarımı</i>
Proses Validasyonu Aşama 2: <i>Proses Kalifikasyonu</i>	Ürün yaşam döngüsünün 2. Aşaması <i>Proses Validasyonu</i> 1. Geleneksel Yaklaşım 2. Kesintisiz Proses Doğrulaması 3. Hibrit Yaklaşım	Ürün yaşam döngüsünün 2. Aşaması <i>Proses Validasyonu</i> 1. Geleneksel Yaklaşım 2. Kesintisiz Proses Doğrulaması 3. Hibrit Yaklaşım
Proses Validasyonu Aşama 3: <i>Devam Eden Proses Doğrulaması</i>	Ürün yaşam döngüsünün 3. Aşaması <i>Devam Eden Proses Doğrulaması</i>	Ürün yaşam döngüsünün 3. Aşaması <i>Devam Eden Proses Doğrulaması</i>

2.1 FDA Proses Validasyonu Yaklaşımı

FDA proses validasyonunu, bir prosesin sürekli olarak kaliteli ürün sunabileceğine dair bilimsel kanıt oluşturan, proses tasarım aşamasından ticari üretime kadar verilerin toplanması ve değerlendirilmesi olarak tanımlamaktadır (Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices, 2011). Proses validasyonu, ürün ve prosesin yaşam döngüsü boyunca gerçekleşen faaliyetleri içermektedir. Proses

validasyonu faaliyetleri proses tasarımı, proses kalifikasyonu ve devam eden prosesin doğrulaması olmak üzere üç aşamada açıklanmaktadır.

2.1.1 Proses Tasarımı (Aşama 1)

Proses tasarımı, planlanan ana üretim ve kontrol kayıtlarına yansıtılacak olan ticari üretim prosesini tanımlama faaliyetidir. Ticari üretim prosesi, geliştirme ve ölçek büyütme (scale up) faaliyetleriyle kazanılan bilgilere dayalı olarak bu aşamada tanımlanır.

Bu aşamanın amacı, kalite özelliklerini karşılayan bir ürünü sürekli olarak üretebilecek, rutin ticari üretime uygun bir proses tasarlamaktır.

2.1.2 Proses Kalifikasyonu (PQ) (Aşama 2)

Bu aşamada, prosesin yeniden üretilebilir ticari üretim yeteneğine sahip olup olmadığını belirlemek için proses tasarımı değerlendirilir. Bu aşamanın, tesisin tasarımı ile ekipman/yardımcı tesislerin kalifikasyonu ve proses performans kalifikasyonu (PPQ) olmak üzere iki unsuru vardır. Ticari ürünlerin serbest bırakılmasından önce Aşama 2'nin başarıyla tamamlanması gerekmektedir ve üretilen ürünler bu aşamada uygun bulunursa dağıtım için serbest bırakılabilir.

Tesisin Tasarımı ve Ekipman /Yardımcı Tesislerin Kalifikasyonu

Bir üretim tesisinin uygun tasarımı, İİU Kılavuzu Tesisler ve Ekipman Bölümü düzenlemeleri ve kılavuzun ilgili bölümleri kapsamında, PPQ'dan önce ve ticari ölçekte ürün üretmeden gerçekleştirilmesi beklenmektedir. Burada kalifikasyon terimi, yardımcı tesislerin ve ekipmanların amaçlanan kullanımları için uygun olduğunu ve düzgün bir şekilde çalıştığını göstermek için yapılan faaliyetleri ifade etmektedir.

Proses Performans Kalifikasyonu (PPQ)

PPQ, proses kalifikasyonunun ikinci unsuru olup, ticari seriler üretmek için fiili tesisi, yardımcı tesisleri, her birinin kalifikasyonları tamamlanmış durumda olan ekipmanları ve eğitimli personeli, ticari üretim prosesi, kontrol prosedürleri ve bileşenleri birleştirmektedir. Başarılı bir PPQ, proses tasarımını onaylayacak ve ticari üretim prosesinin beklendiği gibi işlediğini gösterecektir. Bu aşamadaki başarı, ürünün yaşam döngüsünde önemli kilometre taşlarından biri olarak kabul edilmektedir. Bir üretici, ilaç ürününün ticari dağıtımına başlamadan önce PPQ'yu başarıyla tamamlamalıdır. Ticari dağıtımına başlama kararı, ticari ölçekte serilerden gelen verilerle desteklenmelidir. Laboratuvar ve pilot çalışmalardan elde edilen veriler ise ticari üretim sürecinin beklendiği gibi çalıştığına dair sadece ek güvence sağlayabilir.

PPQ, bilime, üreticinin genel ürün ve proses anlayışı ile kanıtlanabilir kontrollere dayanmalıdır. Tüm ilgili çalışmalardan elde edilen kümülatif veriler (örneğin, tasarlanmış deneyler, laboratuvar, pilot ve ticari seriler) PPQ'daki üretim koşullarını oluşturmak için kullanılmalıdır.

2.1.3 Devam Eden Proses Doğrulaması (Aşama 3)

Validasyonun 3. aşamasının amacı, ticari üretim sırasında prosesin kontrol altında (valide durumda) kaldığına dair sürekli güvence sağlanmasıdır. Bu amaca ulaşmak için, prosesle meydana gelebilecek planlanmamış sapmaları tespit etmek için sistemlerin tasarlanmış olması esastır. Proses performansının değerlendirilmesi, sorunları tanımlamak ve prosesin kontrol altında kalması için sorunları öngörmek, önlemek ve düzeltmek için eylemde bulunulması gerekir gerektiğini belirlemektedir. Ürün kalitesiyle ilgili ürün ve proses verilerini toplamak ve analiz etmek için devam eden bir program oluşturulmalıdır. Toplanan veriler, ilgili proses eğilimlerini ve gelen malzemelerin veya bileşenlerin kalitesini, in-proses malzemeleri ve bitmiş ürünleri içermelidir. Veriler istatistiksel yönelimli olmalı ve eğitimli personel tarafından incelenmelidir. FDA tarafından veri toplama planını, proses stabilitesini ve proses yeteneğini (process capability, Cp) ölçme ve değerlendirmede kullanılan istatistiksel yöntemler ile prosedürleri geliştirmede istatistikçinin veya yeterli eğitimi olan bir kişinin görev alması tavsiye edilmektedir.

İyi proses tasarımı ve geliştirme için, önemli değişkenlik (varyasyon) kaynaklarını önceden tahmin etme ve uygun tespit, kontrol ve/veya hafifletme stratejilerinin yanı sıra uygun uyarı ve aksiyon limitleri oluşturulmalıdır. Bununla birlikte, bir prosesin daha önce tespit edilmemiş veya prosesin daha önce maruz kalmadığı varyasyon kaynaklarıyla karşılaşması muhtemeldir. Varyasyonu tespit etmek, karakterize etmek ve temel nedeni belirlemek için istatistiksel ve/veya daha nitel olan birçok araç ve teknik kullanılabilir. Seri içi olduğu kadar seriler arası varyasyonun da incelenmesi kapsamlı bir sürekli proses doğrulama programının parçasıdır (Beşeri Tıbbi Ürünler İma-

lathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018). Proseste varyasyon, kalite şikayetlerinin, spesifikasyon dışı bulguların, proses sapma raporlarının, proses verim varyasyonlarının, seri kayıtlarının, gelen ham madde kayıtlarının ve advers olay raporlarının zamanında değerlendirilmesiyle de tespit edilebilmektedir. Bu aşamada toplanan veriler, prosesin veya ürünün çalışma koşulları, proses kontrolleri, bileşen veya inproses malzeme özellikleri gibi bazı yönlerini değiştirerek prosesi iyileştirme ve/veya optimize etme yolları önerilebilir. Önerilen değişikliğin ürün kalitesini nasıl etkileyebileceğine bağlı olarak, ek proses tasarımı ve proses kalifikasyon faaliyetleri gerekli görülebilir.

2.2 EMA Proses Validasyonu Yaklaşımı

EMA Proses Validasyonu yaklaşımına göre ürünün yaşam döngüsü üç aşamada ele alınmaktadır (Guideline on process validation for finished products, 2016). İlk aşama, ICH Q8(R2) Kılavuzunda tanımlanan proses tasarımı, ikinci aşama EMA Proses Validasyonu kılavuzunda detayları ile de belirtilen proses validasyonu aşaması, üçüncü aşama ise GMP Kılavuzu Ek 15'de ele alınan devam eden proses doğrulaması aşamasıdır. EMA Proses Validasyonu Kılavuzu; ICH Q8(R2)'de açıklandığı gibi etkin bir kalite sistemi altında ve risk yönetimi araçlarıyla birlikte gelişmiş proses anlayışını uygularken üreticilerin ICH Q8, Q9 ve Q10 da açıklanan yeni yaklaşımlardan nasıl yararlanabileceklerini açıklamak amacıyla yayımlanmıştır.

Proses validasyonu, ürün geliştirme yaklaşımından bağımsız olarak geleneksel bir yaklaşımla (geleneksel proses validasyonu) gerçekleştirilebilir. Diğer bir alternatif olarak, ürün geliştirme aşamasında ileri bir yaklaşım uygulanmışsa veya geçmiş veriler ve üretim deneyimi yoluyla önemli miktarda ürün ve proses bilgisi ve anlayışı kazanılmışsa, kesintisiz proses doğrulaması uygulanabilir. Geleneksel proses validasyonu ve kesintisiz proses doğrulamasının bir kombinasyonu (hibrid yaklaşım) da kullanılabilir. Aşağıda bu yaklaşımlardan daha detaylı olarak bahsedilecektir.

2.2.1 Geleneksel Proses Validasyonu

Geleneksel proses validasyonu normalde farmasötik geliştirme ve/veya proses geliştirme tamamlandığında, ölçek büyütme aşamasından sonra ve bitmiş ürünün piyasaya sürülmesinden önce gerçekleştirilmektedir (Guideline on process validation for finished products, 2016). Proses validasyonu yaşam döngüsünün bir parçası olarak, ölçek büyütmeden önce pilot ölçekteki seriler üzerinde proses validasyonu çalışmaları yürütülebilmektedir. Pilot seri boyutu, üretim ölçeğindeki serinin en az %10'u olmalıdır, diğer bir deyişle ölçek büyütme için çarpma faktörü 10'u geçmeyecek şekilde olmalıdır. Katı oral dozaj şekilleri için pilot seri boyutu genellikle maksimum üretim boyutunun %10'u veya 100.000 birim (hangisi daha büyükse) olmalıdır. Diğer dozaj şekilleri için pilot seri boyutunun, hasta yönüyle dozaj şeklinin başarısız olma riski dikkate alınarak gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Pilot ölçekli seriler üzerinde tam validasyon çalışmaları yürütmenin genel olarak yararlı olmadığı düşünülmektedir. Üretim ölçeğinde (ticari ölçekte) her ürün için tam validasyon çalışması tamamlanmalıdır ve bu çalışmalarda blokla yaklaşımı kabul edilebilmektedir.

Seri sayısı, prosesin değişkenliğine, prosesinin/ürünün karmaşıklığına, geliştirme sırasında kazanılan proses bilgisine, teknoloji transferi sırasında ticari ölçekte destekleyici verilere ve üreticinin genel deneyimine dayanmalıdır. Aksi gerçekleştirilmedikçe, en az üç ticari ölçekli seriye ait veriler sunulmalıdır. Ancak bir gerekçe sunulduğu durumlarda, bir veya iki ticari ölçekli seriye ilişkin verilerin, bunların pilot ölçekli serilerine ait validasyon verileri ile desteklenmesi geleneksel proses validasyonu yaklaşımında yeterli görülebilmektedir. Bununla birlikte, ilerleyen bölümlerde detayları verildiği üzere, TİTCK geleneksel proses validasyonu yaklaşımında en az üç ticari ölçekli seri gerekliliği yer almakta olup gerekçe sunularak pilot ölçekli seri(ler) ve üçten daha az ticari ölçekli seri(ler) ile proses validasyonunun tamamlanması hususu yer almamaktadır.

Geleneksel yaklaşımın kullanıldığı üretim prosesleri için mümkün olan durumlarda ürünün ruhsatlandırılmasından önce, ileriye dönük (prospektif) bir validasyon programından geçmesi gerekir. Bununla birlikte; hasta lehine güçlü bir yarar-risk oranının bulunduğu istisnai durumlarda, rutin üretimin başlamasından önce bir validasyon programının tamamlanması kabul edilebilir ve eşzamanlı validasyon kullanılabilir. Ayrıca, tekrar üretim çalışmalarından alınan verilerin mevcut olmadığı, sınırlı sayıda etkin madde serisinin üretildiği, etkin madde serilerinin düzensiz aralıklarla üretildiği veya etkin madde serilerinin değiştirilmiş bir valide işlem tarafından üretildiği zamanlarda da yapılabilmektedir. Eş zamanlı validasyon, validasyon protokolünün validasyon serilerinin ticarileştirilmesiyle eşzamanlı olarak icra edildiği istisnai koşullarda yapılan, anlamlı hasta yararının bulunması temelinde gerekçelendirilen validasyon olarak tanımlanmaktadır.

Geriyeye dönük validasyon (retrospektif) ise artık kabul edilebilir bir yaklaşım olarak görülmemektedir (Guideline on process validation for finished products, 2016; Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018).

2.2.2 Kesintisiz Proses Doğrulaması

Kesintisiz proses doğrulaması, üretim süreci performansının sürekli olarak izlendiği ve değerlendirildiği geleneksel proses validasyonuna alternatif bir yaklaşımdır (ICH Q8(R2), 2009). Tasarımla kalite yaklaşımıyla geliştirilen ve geliştirme sırasında oluşturulan kontrol stratejisinin yüksek derecede bir ürün kalite güvencesi sağladığının bilimsel olarak ortaya konulduğu durumlarda, geleneksel proses validasyonuna bir alternatif olarak kesintisiz proses doğrulaması kullanılabilir (Eudralex Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 15: Qualification and Validation, 2015; Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018). Kesintisiz proses doğrulaması, önceden tanımlanmış parametreler kapsamında işleyen bir proses-

le tutarlı bir şekilde tüm kritik kalite özelliklerini ve kontrol stratejisi gereksinimlerini karşılayan bir ürün üretildiğini doğrulamak ve göstermek için bilime ve riske dayalı gerçek zamanlı bir yaklaşımdır (Guideline on process validation for finished products, 2016). Kesintisiz proses doğrulamasını uygulamak için, üreticilerin kapsamlı in-line, on-line ve at-line kontroller gerçekleştirmesi ve her seride proses performansını ve ürün kalitesini izlemesi gerekmektedir. Başlangıç materyallerin veya bileşenlerin, proses içi materyallerin ve bitmiş ürünlerin kalite özelliklerine ilişkin veriler toplanmalıdır. Bu veriler, kalite özelliklerinin, parametrelerin ve bitiş noktalarının doğrulanmasını ve kritik kalite özelliklerini ve kritik proses parametreleri (critical process parameters-CPP) eğilimlerinin değerlendirilmesini de içermelidir. Yakın infrared (NIR) spektroskopisi ve Çok Değişkenli İstatistiksel Proses Kontrolü (MSPC) gibi proses analitik teknolojisi (PAT) uygulamaları, kesintisiz proses doğrulamasının uygulanmasını kolaylaştıran araçlardır.

Kesintisiz proses doğrulamasının desteklenmesi için, daha önce benzer ürün veya proseslerin geliştirilmesi ve üretilmesi sırasında elde edilen bilgiler, ürünün geliştirme çalışmaları ve ticari üretim deneyimlerinden kazanılan proses anlayış oranı, ürün ve/veya üretim prosesinin karmaşıklığı, proses otomasyonu ve analitik teknolojilerin kullanılma seviyesi gibi hususlarda yeterli seviyede proses bilgisi ve anlayışı gereklidir (Guideline on process validation for finished products, 2016). Kesintisiz proses doğrulaması stratejisinin uygunluğu ve fizibilitesine ilişkin bilgiler, izlenecek proses parametreleri ve malzeme özelliklerinin yanı sıra kullanılacak analitik yöntemler de dahil olmak üzere validasyon dosyasına dahil edilmeli ve en azından laboratuvar veya pilot ölçekli serilerden elde edilen verilerle desteklenmelidir. Üretim ölçeğinde kesintisiz proses doğrulaması sırasında üretilen gerçek veriler, inceleme için tesiste mevcut olmalıdır. Başvuru sahibi, ürünün piyasaya sürülmesinden önce prosesin kontrol altında sayıldığı aşamayı ve tamamlanan validasyon çalışmasını ve bu kararın hangi esasa göre verileceğini tanımlamalıdır. İlgili dokümanlar,

prosesin karmaşıklığına, beklenen değişkenliğine ve üretim tesisinin mevcut üretim deneyimine dayalı olarak kullanılacak parti sayısı için bir gerekçe içermelidir. Kesintisiz proses doğrulaması, kesintisiz prosesleri valide etmek için en uygun yöntem olarak kabul edilmektedir.

Kesintisiz proses doğrulaması, ürünün yaşam döngüsü içinde herhangi bir zamanda uygulanabilir. İlk ticari üretim için, ticarileştirilmiş ürünleri proses değişikliklerinin bir parçası olarak yeniden valide etmek veya sürekli iyileştirmeyi desteklemek için kullanılabilir.

2.2.3 Hibrit Yaklaşım

Üretim prosesindeki farklı aşamalar için geleneksel proses validasyonu veya kesintisiz proses doğrulaması yaklaşımlarını birlikte kullanmanın gerekli olduğu durumlarda tek bir üretim prosesi için hibrit yaklaşım benimsenebilmektedir (Guideline on process validation for finished products, 2016; Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018). Bu durumda üretim prosesindeki hangi adım için hangi validasyon yaklaşımının kullanıldığının açıkça belirtilmesi gerekmektedir (Guideline on process validation for finished products, 2016). Validasyonun gereklilikleri seri boyutu ve seri sayısı açısından kesintisiz proses doğrulamasının ne ölçüde kullanıldığına göre belirlenmektedir. Kesintisiz proses doğrulamasının kullanılmadığı proses basamaklarında geleneksel proses validasyonu yaklaşımının uygulanması, aksi halde gerekçelendirilmesi gerekmektedir.

Bu yaklaşım aynı zamanda, değişiklikler sonrası herhangi bir validasyon aktivitesi için veya ürün başlangıçta geleneksel yaklaşım kullanılarak valide edilmiş olsa da devam eden proses doğrulaması boyunca da kullanılabilir.

2.2.4 Yaşam Döngüsü Boyunca Devam Eden Proses Doğrulaması

Proses validasyonunun üçüncü aşaması olarak tanımlanan ve devam eden proses doğrulaması ola-

rak da tanımlanan yaşam döngüsü boyunca devam eden proses doğrulaması, geleneksel, kesintisiz ve hibrit yaklaşım olan her üç proses validasyonu yaklaşımına da uygulanabilmektedir (Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018). Yaşam Döngüsü Boyunca Devam Eden Proses Doğrulaması yaklaşımında validasyon hiçbir zaman tamamlanmayıp, sürekli devam etmektedir. Üreticiler, ürünün yaşam döngüsü boyunca bir kontrol durumunun sürdürüldüğünü garanti etmek için ürün kalitesini, ilgili proses verilerinin yönelimlerinin değerlendirilmesiyle birlikte izlemektedir. Ürün yaşam döngüsünün herhangi bir noktasında, proses kavrayışının ve proses performansının mevcut seviyesini hesaba katarak gereksinimler uygulanmaktadır. Belirli bir prosesin değişkenliğine ve kapasitesine ilişkin tüm sonuçların desteklenmesi ve bir kontrol durumunun garanti edilmesi amacıyla istatistiksel araçlar kullanılmaktadır.

İstatistiksel araçlardan biri olan İstatistiksel Proses Kontrolü (Statistical Process Control-SPC); bir prosesin kararlı, öngörülebilir ve istatistiksel kontrolde olup olmadığını belirlemek için kullanılabilir (Technical Report No. 60 Process Validation: A Lifecycle Approach, 2013). Bu kontrol, proses yeteneğinin (C_p) istatistiksel olarak hesaplanması ile uygulanmaktadır (Eşitlik 1).

$$C_p = \frac{(USL - LSL)}{6s} \quad (\text{Eşitlik 1})$$

USL, üst spesifikasyon limiti (Upper Specification Limit),

LSL, alt spesifikasyon limitini (Lower Specification Limit),

s: standart sapma

Validasyonun ve devam eden proses doğrulamasının amacı, hem seri içi hem de seriler arası varyasyonları belirlemektir. C_p , prosesin spesifikasyonları tutarlı bir şekilde karşılayıp karşılamadığını belirlemek için kullanılmaktadır. Örneğin; 20 dakikada bir alınan tablet ağırlığı verileri için veya her saat başı yapılan pH kontrolleri için C_p değeri kullanılmaktadır. Eğer sadece belirli bir seriye ait ve o seriyi temsil

eden veriler varsa, C_p değerleri hesaplanır ancak örneğin bir yıl içerisinde üretilen tüm serilere ait veriler mevcut ise proses performans (P_p) değerleri hesaplanmaktadır. P_p hesabı için de yine Eşitlik 1 de verilen denklem kullanılmaktadır, ancak bu defa standart sapma içerisinde hesaplanacak olan veriler belirli bir uzun döneme ait (örn: 1 yıl) veriler olacaktır. Hesaplama sonucu ortaya çıkan veri, proses performansını ortaya koymaktadır. Dolayısıyla üretilen her yeni serinin verileri ile P_p değerleri değişkenlik gösterecektir. P_p değerleri prosesin geleceği ile ilgili bilgi vermeyip, üretilen seriler ile elde edilen verilerin istatistiksel olarak hesaplanması sonucu prosesin kontrol altında olup olmadığı hakkında bir bilgi sağlamaktadır.

2.3 TİTCK Proses Validasyonu Yaklaşımı

TİTCK, İİU kapsamında EMA ile benzer proses validasyonu yaklaşımını benimsemektedir. EMA'da olduğu gibi ve yukarıda detayları verildiği şekilde İİU Kılavuzunda da geleneksel proses validasyonu, kesintisiz proses doğrulaması ve hibrit yaklaşım olmak üzere 3 başlık altında tanımlanmaktadır (Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018). Bu kılavuzda, proses validasyonu ile ilgili gerekliliklerin, yukarıda bölüm 2.2'de bahsedilen EMA Proses Validasyonu Kılavuzu gereklilikleri ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir.

Geleneksel proses validasyonu yaklaşımında, tekrar üretilebilirliği doğrulamak amacıyla, bitmiş ürünün birkaç serisinin rutin üretim şartları altında üretildiği ve üretilen en az üç ardışık serinin, prosesin istikrarlı biçimde kaliteli ürün ortaya koyma yeteneğinde bulunduğu gösterilmektedir (Eudralex Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 15: Qualification and Validation, 2015). Üretimdeki standart yöntemlerin kullanılıp kullanılmadığını ve tesiste hâlihazırda benzer ürünlerin veya proseslerin kullanılıp kullanılmadığını hesaba katarak alternatif bir seri sayısının da geçerliliği ispatlanabilmektedir. Üç seri ile yapılacak bir başlangıç validasyon uygulamasının, devam eden proses doğrulaması

uygulamasının parçası olan ardışık serilerden elde edilen verilerle desteklenmesi de gerekebilir. Her bir üretici, prosesin istikrarlı biçimde kaliteli ürün ortaya koyma yeteneğinde bulunduğunu yüksek bir güvence seviyesiyle göstermeye yeterli olacak seri sayısını belirlemeli ve bunu gerekçelendirmelidir.

ICH Q8(R2) kılavuzu ile hayatımıza giren yeni yaklaşım, proses validasyonunun tek seferlik bir olay olarak görülmemesi gerektiğini ve proses validasyonunun ticari ürünün valide edilmesi ve ticari üretim devam ettiği sürece prosesin kontrol altında olması için ürün ve proses geliştirme arasında bir bağ kuran yaşam döngüsü yaklaşımını içermesi gerektiğini vurgulamaktadır (ICH Q8(R2) 2009; Guideline on process validation for finished products, 2016). Bu doğrultuda, üretim proseslerinin geliştirilmesinde kesintisiz proses doğrulaması yaklaşımı, geleneksel proses validasyonu yaklaşımının yerine veya onunla birlikte kullanılabilir (Guideline on process validation for finished products, 2016; Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018).

İİU Kılavuzunda ana hatları verilen prensipler ve gereklilikler tüm farmasötik dozaj şekillerinin üretimine uygulanabilir. Bunlar, yeni proseslerin ilk validasyonunu, modifiye edilen proseslerin sonraki validasyonunu, tesis transferlerini ve devam eden proses doğrulamasını kapsamaktadır. Etkili bir proses validasyonu ilaç kalitesinden emin olunmasına önemli bir katkı sağlamaktadır.

3. TASARIMLA KALİTE (QbD - QUALITY BY DESIGN)

İlaç endüstrisi güvenilir, düşük maliyetli, sağlam ve minimum safsızlığa sahip ürün sağlama sorumluluğunda olduğu için, üretim sürecinde meydana gelebilecek sorunların olabildiğince erken tespit edilmesi gerekmektedir (Manzon, 2020). Bu nedenle etkin madde ve ürünlerin üretiminde yukarıdaki bölümlerde anlatıldığı şekilde geleneksel kalite anlayışı tasarımıyla kalite (QbD) anlayışına dönüşmüştür. Zaman içinde QbD ile ürün özellikleri ve proses parametre-

lerinin kritiklik durumuna göre bir risk değerlendirme çalışması yapılması gerektiği anlaşılmış ve “Kalite Risk Yönetimi” ve bunu takiben “Farmasötik Kalite Sistemi” ile ilgili kılavuzlar yayımlanmıştır (ICH Q9, 2005; ICH Q10, 2008).

QbD, önceden tanımlanmış hedeflerle başlayıp, ürün ile prosesin bilimsel temellere ve kalite risk yönetimine dayalı olarak anlaşılmasını vurgulayan, sistematik bir ilaç geliştirme yaklaşımı olarak tanımlanmaktadır (ICH Q8(R2) 2009). QbD, önceden belirlenmiş kalitenin sağlanması için, ürün tasarlama ve ürün geliştirme boyunca kullanılacak ilgili üretim proses aşamalarını kapsar. Bilgi yönetimi ile kalite risk yönetimi ise QbD'nin uygulanmasında temel unsurlardır. QbD, kılavuzlarda tanımlanan proses validasyonunun tamamlayıcı unsurlarındandır.

3.1. QbD Elementleri

Genel olarak, ilaç ürünü geliştirme ve üretimi, ön formülasyon, prototip formülasyonu, pilot ya da temel ölçekli üretim gibi birkaç aşamada gerçekleşmektedir. QbD'nin uygulanması için, formülasyon ve üretim proses değişkenlerinin ürün kalitesini nasıl etkilediğinin anlaşılması gerekmektedir. Kritik formülasyon özelliklerini mevcut üretim prosesi seçenekleri ile birlikte değerlendirmek, üretim sürecinin seçimini ele almak ve bileşenlerin uygunluğunu onaylamak yönüyle önemlidir. Proses geliştirme çalışmaları, prosesin iyileştirilmesi, proses validasyonu, sürekli proses doğrulaması ve proses kontrol gereklilikleri için temel kabul edilmektedir. Proses geliştirme çalışmalarından elde edilen bilgi, bitmiş ürün spesifikasyonlarını doğrulamak için de kullanılmaktadır. QbD, temelde aşağıda belirtilen elementlerden oluşmaktadır:

- Hedef Ürün Kalite Profili (Quality Target Product Profile- QTPP)
- Kritik Kalite Özellikleri (CQA)
- Kritik Materyal Özellikleri (Critical Material Attributes-CMA)
- Kritik Proses Parametreleri (CPP)
- Kontrol Stratejisi

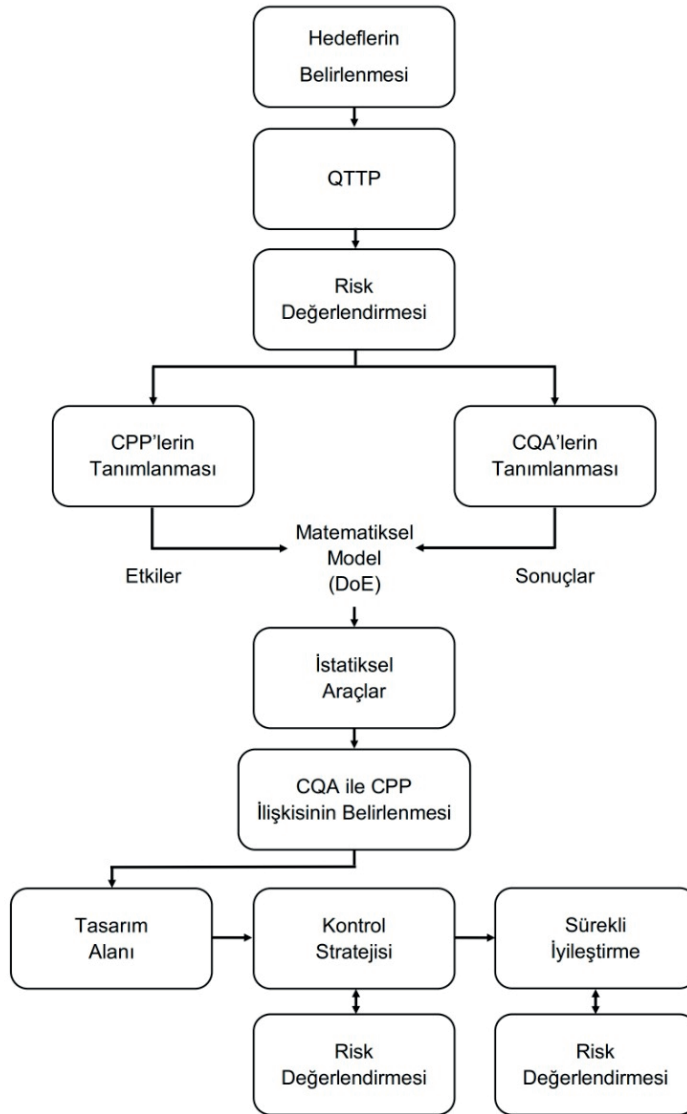
- Tasarım Alanı
- Deneysel Tasarım (DoE)
- Risk değerlendirmesi

QbD uygulanmasında uygulanan aşamalar ve QbD elementleri Şekil 1' de özetlenmiştir.

QbD yaklaşımında ilk adım, Kalite Hedef Ürün Profilini (QTPP-Quality Target Product Profil) belirlemektir (Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018; Dahmash et al., 2018; Pallagi et al., 2019; Manzon, 2020)). Sonraki aşamada, CQA ve CPP ile aralarındaki ilişki belirlenerek tasarım alanı oluşturulmaktadır. Belirlenen tasarım alanı içinde prosesin kontrol altında olduğundan emin olunması için risk değerlendirmesi çalışmaları ile uygun bir kontrol stratejisi oluşturulması gerekmektedir. Kontrol stratejisi oluşturulmuş bir proses ile üretilen ürünün yaşam döngüsü boyunca da risk değerlendirmesi çalışmaları ile sürekli iyileştirilmesi sağlanmaktadır.

Hedef Ürün Kalite Profili (QTPP):

Hedef ürün profilini ve bunun kalite kriterlerini tanımlayan QTPP, ilaç ürününün güvenliliği ve etkililiği hesap edilerek, ideal olarak istenen kaliteyi sağlamak için elde edilecek kalite özelliklerinin ileriye dönük özetidir (ICH Q8(R2), 2009). QTPP seçimi, klinik beklentiler, hasta ve endüstrinin ihtiyaçları, düzenleyici otoritenin bakış açısı gibi ilgili tarafların gereksinimlerine dayanmaktadır. QTPP, uygulama yolu, dozaj şekli, dağıtım sistemleri ve kap kapak sistemi gibi genel özellikleri içerebilmektedir. Bununla birlikte çözünme gibi farmakokinetik özellikler ile saflık ve stabilite gibi kalite kriterlerini de içerebilmektedir. Ürüne özel örnekler için transdermal sistem için yapışma kuvveti veya topikal bir sistem için viskozite söylenebilir. QTPP spesifikasyon değildir çünkü spesifikasyon serinin serbest bırakılması için seride yapılmayan biyoeşdeğerlik veya stabilite gibi testleri içermektedir (Aksu, 2013).



Şekil 1. QbD aşamaları ve elementleri (Dahmash et al., 2018' den uyarlanmıştır)

Kritik Kalite Özellikleri (CQA):

İstenen ürün kalitesini güvence altına almak için onaylanmış limit, aralık veya dağılım dâhilinde olması gereken; fiziksel, kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik özellik veya ayırt edici nitelik olarak tanımlanmaktadır (ICH Q8(R2) 2009; Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018; Pallagi, 2019; Manzon, 2020). Hedef ürün kalitesi üzerine kritik etkisi olduğu bilinen CQA'ların seçimi önemlidir ve bu parametrelerin seçiminde geçmişe dayanan bilgi ve deneyimleri temel alınması ge-

rekmettedir. CQA'ya ilişkin kabul kriterlerinin, hem geleneksel proses validasyonu yaklaşımında hem de QbD yaklaşımında belirlenmesi gerekmektedir.

Kritik Materyal Özellikleri (CMA):

Ürünün CQA'sı üzerinden etkili olan etkin madde ve yardımcı maddelerin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleridir. Ürünün geliştirilmesi sırasında etkin maddenin polimorfik formu ve partikül büyüklüğü gibi çözünürlüğünü doğrudan etkileyebilecek fiziksel özelliklerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Diğer yandan etkin maddenin kimyasal stabili-

tesisi de üretim prosesini şekillendirebilmektedir. Bununla birlikte hedeflenen ürün profiline ulaşabilmek için yardımcı madde ve bileşenlerin de etkin madde ile uyumlu olacak şekilde seçilmesi gerekmektedir. Dolayısıyla ürün performansından emin olunması için uygun kontrollere karar verilebilmesi adına ürünün geliştirilmesi aşaması boyunca kritik materyal özellikleri her bileşen için tanımlanmalıdır (Pazhayattil et al., 2018).

Kritik Proses Parametreleri (CPP):

CPP, değişkenliğin kritik kalite özelliği üzerinde etkisinin olması nedeniyle istenen kalitede ürünün üretildiğini güvence altına almak için, proseste izlenmesi veya kontrol edilmesi gereken proses parametreleridir (ICH Q8(R2) 2009; Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018). Üretim proseslerinin aynı olduğu durumlarda dahi CPP'ler ürünün çeşidine, materyallerin özelliklerine ve ürünün hedef profiline bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir (Pallagi et al., 2019).

Kontrol Stratejisi:

Mevcut ürün ve prosesin anlaşılmasından elde edilen ve proses performansı ile ürün kalitesini güvence altına alan planlı kontroller dizisi olarak tanımlanan kontrol stratejisi, üretim boyunca ürünün gerektirdiği kalitenin sağlamlık ve tutarlılığını garanti etmek için gereklidir. CMA, CQA ve CPP için bilimsel temelli bir kontrol stratejisinin olması gerekmektedir (ICH Q10, 2008). Üretim prosesinin geliştirilmesi aşamasında, proses izleme verilerinin toplanarak prosesin geliştirilmesi için faydalı bilgiler sunarak, tanımlı olması gereken tüm kritik özelliklerin kontrolünü sağlayarak prosele bir doğrulama kapasitesi sağlamaktadır (ICH Q8(R2), 2009).

Kontrol stratejisi oluşturulurken, üretim süreci ile proses kontrollerinin tanımı, malzemelerin kontrolü, kritik adımların ve ara ürünlerin kontrolleri ve ambalajlama işlemlerinin de kontrol stratejisi çalışmasına dahil edilmesi beklenmektedir (ICH Q11, 2012).

Bir kontrol stratejisi, hammaddeler, başlangıç

malzemeleri, ara ürünler gibi malzeme özelliklerini ve bunlar üzerindeki kontrolleri, tesis ve ekipman operasyon koşullarını, üretim tasarımındaki kontrol süreçlerini, in-proses testler ve proses parametreleri gibi proses kontrollerini, seri serbest bırakma testi gibi ilaç üzerindeki kontrolleri içermektedir, ancak bunlarla sınırlı değildir (ICH Q10, 2008; ICH Q11, 2012). Kontrol stratejisi, her bir ilacın seri serbest bırakma spesifikasyonlarının ilaç kalitesini sağlamak için uygun aralık içinde ve/veya sınırdan olmasını sağlamalıdır. Böylece ürünün istikrarlı bir şekilde istenilen kalitede üretilmesini sağlamaktadır (ICH Q11, 2012).

Kontrol stratejisi dokümantasyonu, toplanan ve monitorize edilen üretim verilerinin tüm CQA'ların saptandığını ve kontrol altında olduğunu gösterdiğini garantilemek için farmasötik kalite sistemi ile de ilişkilendirilmelidir (Aksu, 2013).

Tasarım Alanı (Design Space):

Kalite güvencesini sağladığını gösteren girdi değişkenlerinin, örneğin materyal özelliklerinin ve proses parametrelerinin çok boyutlu kombinasyonu ve etkileşimi olarak tasarım alanı, CQA ile onları etkileyen CPP arasındaki çok değişkenli işlevsel ilişkileri tanımlar ve birim operasyonları ile olan bağlantılarını içine alır (Aksu, 2013, ICH Q8(R2), 2009).

Tasarım alanının dışına çıkılması bir değişiklik olarak görülmekte olup, düzenleyici otoritenin onayını gerektirmektedir. Bu doğrultuda ruhsat sonrası varyasyon başvurusunu gerektirmektedir (ICH Q8(R2), 2009). Tasarım alanında tüm girdiler ürünün kalitesini değiştirmeden değişebilmektedir. Tasarım alanını tanımlamak için mekanik modeller ile birlikte çeşitli matematiksel modeller de kullanılabilir için formülasyon tasarımı ve proses ölçek büyütme işlemleri sırasında riskleri azaltması nedeniyle üstünlük sağlamaktadır. Bununla birlikte tasarım alanı düzenleyici otorite tarafından zorunlu görülmemektedir (Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10 Questions & Answers (R4) 2010; Pazhayattil et al., 2018). Bir proses kontrol stratejisini doğrulamak

amacıyla, eğer kullanıldıysa tasarım alanının geçerliliğinin gösterilmesinin ve kullanılan bir matematiksel modelin geliştirilmesinin altında yatan proses bilgisinin mevcut olması gerekmektedir (Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018). CMA ve CPP için yapılan tüm DoE çalışmalarının sonuçlarının birleşimi tasarım alanını tanımlamaktadır. İstatistiksel araç olarak kullanılan deney tasarımı (DoE) ise risksiz karar almak için güvenilir bilgi sağlamaktadır (Manzon, 2020).

Deney Tasarımı (DoE):

Ürün geliştirme prosesi temelde, iki ana unsur olan malzeme ve üretim prosesinin anlaşılması ve bunlarla ilgili sahip olunan bilgiye dayanmaktadır ve bu nedenle ürün geliştirme aşaması boyunca CQA ile ilaç arasındaki ilişki incelenmektedir. Bu amaçla yararlanılan QbD elementlerinden biri olan DoE, kalite güvencesini sağladığı gösterilmiş olan proses parametreleri ve girdi değişkenlerinin (ör. materyel özel-

likleri) çok yönlü kombinasyonu ve etkileşimi olarak tanımlanmaktadır (ICH Q8(R2), 2009). Proses koşulları ile kontrol parametreleri arasındaki etkileşimi tam olarak anlayabilmek için gerekli parametreleri değiştirerek çok sayıda deney yapmak gerekmektedir. DoE, gerekli bilgileri elde etmek için yapılması gereken deneyleri mümkün olduğunca verimli ve kesin bir şekilde planlamak, tasarlamak ve analiz etmek için istatistikî düşüncenin uygulanmasını sağlayan sistematik bir yaklaşım olanağı sunmaktadır. Bu yaklaşım ile tek seferde tek bir değişkenin etkisini incelemek yerine matematiksel modeller yardımıyla, prosesi etkileyebilecek çok sayıda deneysel değişkenleri daha verimli olarak incelenebilmektedir (Pharmaceutical Quality by Design A Practical Approach, 2018; Zacché & Andersson, 2019).

Geleneksel proses validasyonu yaklaşımı ile yukarıda detayları verilen QbD elementlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Proses validasyonunda geleneksel yaklaşım ile QbD yaklaşımı kullanılarak kesintisiz proses doğrulaması uygulamasının karşılaştırılması

Elementler	Geleneksel Proses Validasyonu	QbD Yaklaşımı ile Kesintisiz Proses Doğrulaması
Tasarım Alanı	Yok	Var
Kalite Hedef Ürün Profili (QTPP)	Var	Var
Kritik Kalite Özellikleri (CQA)	Var	Var
Kritik Proses Parametreleri (CPP)	Belirlenen parametreler daha genel	Belirlenen parametreler daha detaylı
Proses Anlayışı	Yüzeysel	Değişkenlerin ürüne ve prosese etkisi geniş çerçevede, daha detaylı bir bakış açısıyla değerlendirildiği için daha derin bir proses anlayışı
Kontrol Stratejisi	Testlere ve denetime dayalı bir kontrol stratejisi mevcut	Daha ileri (gerçek zamanlı serbest bırakma, çevrimiçi test etme gibi) ve riske dayalı uygulama
Proses Analitik Teknolojisi (PAT)	Yok	Var
Risk değerlendirilmesi	Kalite Yönetiminin bir parçası olması gerektiği için var, ancak daha az kullanılır	Daha sık ve etkin şekilde kullanılır

Risk Değerlendirmesi

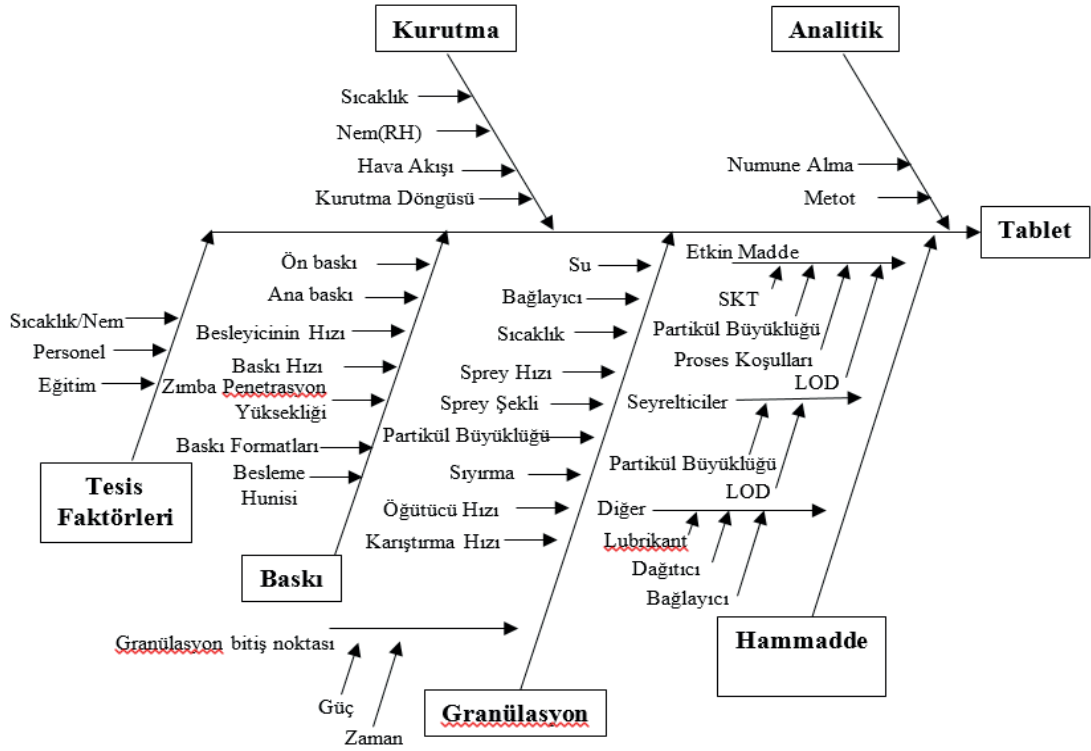
Yaşam döngüsü boyunca kaliteye dair risklerin değerlendirilmesine, kontrolüne, iletişimine ve gözden geçirilmesine yönelik sistematik proses, Kalite Risk Yönetimi olarak tanımlanmaktadır. (ICH Q9, 2005; Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018)

Etkin bir kalite sisteminin değerli bir bileşeni olan kalite risk yönetimi, tehlikelerin tanımlanması ve bu tehlikelere maruz kalma ile ilgili risklerin analiz edilmesi ve değerlendirilmesidir (ICH Q9, 2005). Risk değerlendirilmesi, kaliteye yönelik potansiyel riskleri belirlemek, bilimsel olarak değerlendirmek ve kontrol etmek için proaktif bir yaklaşım sağlayan ve bununla birlikte, yaşam döngüsü boyunca ürün ve proses performansında sürekli iyileştirmeyi kolaylaştıran önemli araçlardan biridir (Patil & Pethe, 2013).

Kalite Risk Yönetimi, ürünü ve prosesi etkileyen kritik noktalara odaklanılmasını sağladığından, QbD yaklaşımının geliştirilmesi ve uygulanmasında temel elementlerden biridir (Patil & Pethe, 2013). Şekil 1 ve Tablo 3'de belirtildiği üzere, QbD yaklaşımının uygulandığı bir ürün geliştirme sürecinde, Kalite Risk Yönetimi sıklıkla ve etkin bir şekilde uygulanmaktadır. Kalite Risk Yönetiminin, kaliteye yönelik riskin değerlendirilmesinin bilimsel bilgiye dayanması ve nihayetinde hastanın korunmasına bağlanması ve Kalite Risk Yönetimi prosesi için harcanan enerji ve hazırlanan dokümantasyonun riskin düzeyi ile orantılı olması şeklinde iki temel prensibi bulunmaktadır (ICH Q9, 2005; Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018). Risk değerlendirmesi, iyi tanımlanmış bir problemin açıklanması veya bir risk sorusu sorulması ile başlamaktadır. Risk iyi tanımlandığında, uygun risk yönetimi aracı ve risk sorusunu ele almak için gerekli bilgi türleri daha kolay tanımlanmaktadır.(ICH Q9, 2005). Bu nedenlerle ilk aşama olan ve “Ne yanlış gidebilir?”, “Yanlış

gitme olasılığı nedir?” ve “Sonuçları, şiddeti ne olur?” sorularının sorulduğu riskin tanımlanması aşaması risk değerlendirmesinin temelini oluşturmaktadır. Risk değerlendirmesinin ikinci aşaması olan riskin analiz edilmesi, riskin oluşma olasılığı ile zararın ciddiyeti arasında bağlantı kurmanın niteliksel veya niceliksel süreci olarak tanımlanmaktadır. Bazı risk değerlendirme araçlarında tespit edilebilirlik, analiz aşamasının bir faktörü kabul edilmektedir. Son aşama olan değerlendirme aşamasında tespit edilen ve analiz edilen riskler risk kriterleri ile karşılaştırılır. Etkili bir risk değerlendirmesinde verilerin sağlamlığı, çıktının kalitesini etkileyeceği için çok önemlidir. Kalite risk yönetiminde kullanılacak araçlara örnek olarak Başarısızlık Durumu Etkilerinin Analizi (FMEA), Hata Ağacı Analizi (FTA), Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları (HACCP), Tehlike İşletilebilirlik Analizi (HAZOP), Ön Tehlike Analizi (PHA), Risk Sıralaması ve Filtreleme ve Destekleyici İstatistiksel Gereçler ve Balık Kılıcı Analizi (veya Ishikawa Diyagramı) gösterilebilmektedir (Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018; Pazhayattil et al., 2018). Ishikawa diyagramı, potansiyel hatalara ait birçok olası nedeni tespit etmek, dokümanete etmek ve muhtemel problemle ilişkili olan kök neden analizi için kullanılmaktadır. Bu diyagram aynı zamanda söz konusu etkiye yol açan olası faktörler arasındaki ilişkileri de tanımlamaya yarar (Aksu, 2013). Buna bir örnek olarak, Şekil 2'de tablet hazırlanması için risk değerlendirmesi çalışmasında kullanılan Ishikawa diyagramı verilmiştir.

Risk değerlendirmesi ürünün gelişim aşamasında farklı zamanlarda yeniden yapılmalı ve ürünün ticari yaşam döngüsü boyunca bir risk yönetimi uygulamasına dönüşmelidir. Bu uygulama üretimde verimliliğin artırılmasına olduğu kadar ürün kalite güvencesini sağlamak için kullanılan kontrol stratejisi elemanlarının sürekli geliştirilmesine olanak sağlar.



Şekil 2. Tablet hazırlanması için Ishikawa (balık kılıçığı) diyagramı örneği (ICH Q8(R2) 2009)

3.2 Gerçek Zamanlı Serbest Bırakma Testleri (RTRT- Real Time Release Testing)

Etkin madde ve bitmiş ürünün belirlenen kalitede olup olmadığının anlaşılması için spesifikasyonları karşıladığının test edilmesi gerekmektedir (*Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)*, 2012). Bu sebeple etkin madde ve bitmiş ürün üzerinde birçok test yapılması gerekmektedir. Ancak bu yaklaşıma bir alternatif olarak sistematik testler uygulanabilmektedir. Bu yaklaşım, ilk başlarda parametrik serbest bırakma adı altında ve ilgili kılavuz çerçevesinde yalnızca son kabında sterilize edilen ürünlerin sterilite testleri için uygulanmıştır. 2012 yılında ise EMA tarafından yayımlanan kılavuz ile bu yaklaşım yeniden şekillenmiştir (*Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)*, 2012). ICH Q8, Q9 ve Q10 kılavuzları ile de tanımlanan bu yeni yaklaşım, sterilite dışındaki testlere de uygulanabilen parametrik serbest bırakma-ya benzer bir serbest bırakma karar prosesi olup Ger-

çek Zamanlı Serbest Bırakma Testleri (RTRT) olarak adlandırılmaktadır. Dolayısıyla, belirli koşullar altında, yetkili otorite tarafından izin verilen durumlarda, ürün bilgisine ve proses kavrayışına dayanarak üretim prosesi boyunca elde edilen veriler, bitmiş ürün seri serbest bırakma testleri yerine kullanılabilir (Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu, 2018). Ayrıca bu seri serbest bırakma şeklinin gerektirdiği faaliyetlerin tümünün farmasötik kalite sistemi ile bütünleştirilmesi gerekmektedir. RTRT, genellikle ölçülen materyal özellikleri ile proses kontrollerinin valide bir kombinasyonunu içeren proses verilerine dayanan in-proses ve/veya bitmiş ürün kalitesini değerlendirebilmek ve garanti edebilmek olarak tanımlanmaktadır (ICH Q8(R2), 2009).

RTRT uygulanması, üreticiye bitmiş ürün testinin/testlerinin azaltılabilmesi gibi üstünlükler sağlarken, düzenleyici otorite bakış açısından da olumlu olarak karşılanmaktadır (*Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release*

ase), 2012). Ancak RTRT, QbD'nin uygulanması için düzenleyici otorite tarafından zorunlu tutulmamaktadır (*Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10 Questions & Answers (R4)* 2010). RTRT, in-proses izlemelerin ve kontrollerinin bir kombinasyonu olarak, izin verildiği takdirde, seri serbest bırakma kararı kapsamında bitmiş ürün testlerine alternatif teşkil edebilmektedir (*Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu*, 2018). Onaylı RTRT ile kontrol edilen bitmiş ürün özelliklerinin ilgili serilerin analiz sertifikalarında bulunması istenmektedir ve RTRT ile kontrol edilen parametreler için "RTRT ile kontrol edilmiştir" şeklinde dipnot düşülmesi gerekmektedir. Bu yaklaşımın uygulanması, belirli bitmiş ürün testi/testleri kapsamında olup, bitmiş ürün üzerinde yapılan testlerin tamamen kaldırılacağı anlamına gelmemektedir (*Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10 Questions & Answers (R4)* 2010). Örneğin, seri serbest bırakma testlerinden spesifik olarak izin alınan bir test için RTRT uygulanabilirken diğer testler için rutin seri serbest bırakma testlerinin gerçekleştirilmesi gerekliliği devam ettiği için, seri serbest bırakma testlerinden yalnızca RTRT uygulanmasına izin verilen test için bu yaklaşım uygulanabilmektedir. Örneğin, dağılma (disintegrasyon) testi, yüksek oranda çözünür etkin maddeler ile hızlı dağılan katı dozaj şekilleri için çözünme (dissolüsyon) testi yerine kullanılabilir. In-proses olarak gerçekleştirilen birim doz tekdüzeliği (örneğin NIR testiyle) gerçek zamanlı serbest bırakma testi olarak kullanılabilir (ICH Q8). Diğer bir örnek ise son kabında sterilize edilen steril ürünler için, seri serbest bırakma testlerinden sterilite testi için kullanılan ve RTRT nin de bir şekli olan parametrik serbest bırakmada ise bitmiş üründe yapılan ve örneklem olarak seçilen numunelerde gerçekleştirilen ve oldukça zaman alan sterilite testi yerine proses parametrelerinin izlemine (örneğin: terminal sterilizasyon için sıcaklık, basınç, süre parametrelerinin gerçek zamanlı izlemine) dair belgelerin gözden geçirilmesi ve değerlendirilmesi yeterli görülebilmektedir.

3.3 Proses Analitik Teknolojisi (PAT)

PAT, "Kalite üründe test edilmez, kalite ürün içinde inşa edilmelidir" olarak tanımlanan QbD'nin etkin şekilde uygulanmasına yardımcı olan önemli araçlardan biridir (Zhang & Mao, 2017). PAT'ın hedefi, üretim prosesinin anlaşılmasını ve kontrolünü geliştirmektir. Başka bir ifadeyle, etkin maddeye, in-proses materyallere ve proseslere ait kritik kalite ve performans özelliklerinin zamanında ölçülerek üretimin tasarlanması, analiz ve kontrol edilmesi için kurulan bir sistemdir (ICH Q8(R2), 2009).

PAT teriminde yer alan "analitik" ifadesi, kimyasal, fiziksel, mikrobiyolojik ve matematiksel yöntemler ile risk analizinin entegre şekilde uygulanmasını içermektedir (*Pharmaceutical Quality by Design A Practical Approach*, 2018). PAT bir analiz cihazı değil, gerçek zamanlı bilgiye dayalı aksiyon alınmasını sağlayan bir sistemdir. Bu gerçek zamanlı bilgi, bir proses analizi cihazından, bir matematiksel modelden ya da laboratuvar testinden elde edilebilir ancak mutlaka "gerçek zamanlı" olmalıdır.

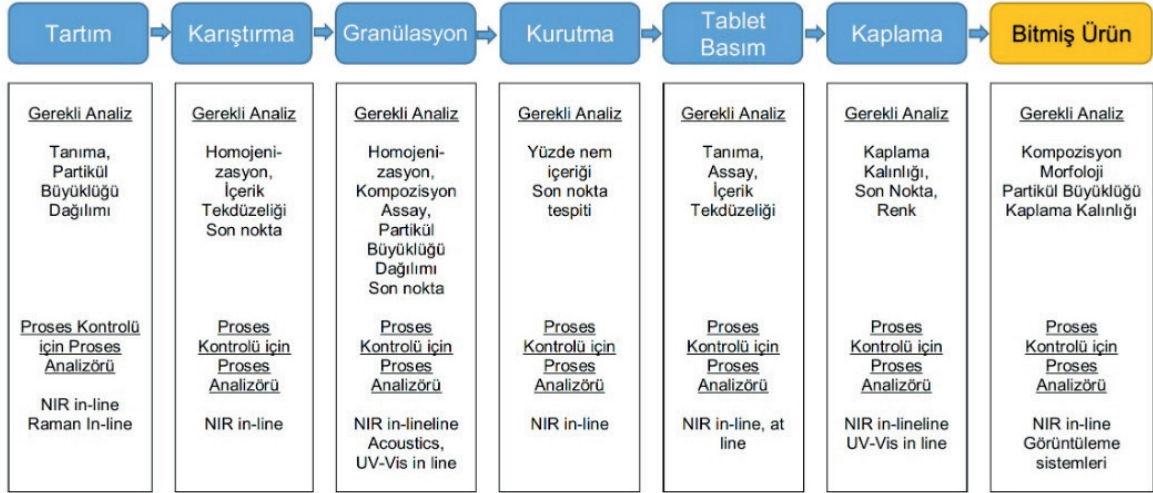
PAT, aynı zamanda, CQA, CMA veya CPP'nin kontrol edilmesini sağladığından kontrol stratejisinin önemli bir parçasıdır (Prمود et al., 2016). Ürün formülasyonunun ve üretim prosesinin ürün performansını nasıl etkilediği ile ilgili mekanik bilgi eksikliği, "Ürün Profili-Kritik Kalite Özellikleri-Risk Değerlendirmesi-Tasarım Alanı-Kontrol Stratejisi-Sürekli Gelişim" QbD zincirinin bir noktada kopmasına neden olmaktadır (Celik, 2018). Başarılı bir risk değerlendirmesi, formülasyon bileşenlerinin fizikokimyasal ve mekanik özellikleri hakkında derinlemesine bilgi sahibi olunmasını, her ünit operasyonun mekanizmasının anlaşılmasını, etkin madde, eksipiyanlar ve proses parametreleri arasındaki etkileşimin tanımlanmış olmasını gerektirir. Bu bağlamda, spesifikasyonların mekanik anlayışa bağlı olarak belirlenmesi ve prosesin kontrol edilebilmesi için gerçek zamanlı serbest bırakma ve prosesi sürekli geliştirme imkanı sunan PAT araçlarının kullanılması çok önemlidir (*PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical*

At-line ölçümlerde, proses akışı sırasında numune alındıktan sonra proses akışına yakın bir yerde analiz edilmekte ve genelde dakikalar içinde sonuç alınabilmektedir.

On-line ölçümlerde, numune, proses akışından analize yönlendirilmekte ve proses akışına geri dönebilmektedir. Bu şekilde procese müdahale olmadan ölçüm yapılarak saniyeler içinde sonuç alınabilmektedir.

In-line ölçümlerde, numune proses akışından uzaklaştırılmadan invazif veya invazif olmayan şekilde ölçüm yapılabilmektedir. Örneğin; bir proses ekipmanının penceresinden bir prob yardımıyla ölçüm alınması halinde prob, proses materyeli ile doğrudan temas halinde olabilir. Bu durumda ölçüm sonuçlarının alınması saniyeleri bile bulmamaktadır.

Şekil 4'te katı dozaj şekli üretiminde PAT uygulamasına bir örnek verilmiştir. PAT uygulamasında spektroskopik ölçümler, kullanım kolaylığı, hızlı sonuç vermesi ve taşınabilir olması üstünlükleri ile önemli rol oynamaktadır (Monakhova et al., 2017). Near Infrared (NIR) araçları, hem sıvılara hem de toz ve katılara uygulanabilmesi nedeniyle üretim prosesinin kontrolü için en çok kullanılan bir spektroskopik yöntemdir. Bu teknolojiyle kritik proses ve ürün özelliklerinin gerçek zamanlı ölçümlerinde numune hazırlanmadan hızlı ölçüm ile anlık sonuç alınabilmektedir (*Pharmaceutical Quality by Design A Practical Approach*, 2018). Raman spektroskopisi yöntemi de NIR gibi katı dozaj formu üretiminde kullanılan, numune hazırlamadan ve materyale zarar vermeden, fiziksel ve kimyasal özellikler ile ilgili hızlı sonuç veren PAT teknolojilerinden biri olarak kullanılmaktadır (Vanhoorne & Vervaeke, 2020).



Şekil 4. Katı Dozaj Şekli Üretiminde Unit Operasyonlarında Kullanılan Proses Analizörlerine Örnekler (*Pharmaceutical Quality by Design A Practical Approach*, 2018' dan uyarlanmıştır)

3.4 Proses validasyonunda QbD uygulanmasının üstünlükleri

Yaklaşık son 10 yıldır ilaç üretiminde benimsenen farklı aşamalardan oluşan proses validasyon yaklaşımları, hedeflenen kalitede bir ilaç ürününün üretilmesinde önemli üstünlükler getirmiştir. QbD temelli ürün geliştirme, tasarım ve sürekli proses doğrulaması aşamaları detaylı bir planlama ve yatırım gerektir-

mekle birlikte, genel olarak düşünüldüğünde hasta sağlığını ilgilendiren paydaşlar (hasta, endüstri, resmi otorite) açısından da en yararlı yaklaşım olmuştur. Bu yaklaşımla, üretimde olası hataları en düşük seviyelere indirerek hastaya kaliteli ürün ulaştırılması sağlanırken diğer iki paydaşa da yarar sağladığı aşıkardır (Beg et al., 2019).

İlaç endüstrisi açısından bakıldığında, tasarımla kalite yaklaşımı üst düzeyde ve derinlemesine bir proses kavrayışı ve ürün anlayışı sağladığı için serilerin reddedilmesi veya geri çekilmesi durumlarını ciddi ölçüde azaltmaktadır (Beg et al., 2019; Zacché & Andersson, 2019). QbD yaklaşımının önemli elementlerinden biri olan tasarım alanının uygulanması ile prosesin ölçek büyütme işlemleri sırasında daha etkili ve verimli kontrol sağlanmaktadır. Bununla birlikte, risk değerlendirmesinin daha sık ve etkin şekilde kullanımı ile riskleri azaltmak kolay hale gelmekte, bu durum verimi arttırmakla birlikte ürün geliştirme için harcanan zaman, para ve iş gücünden tasarruf edilmesini sağlamaktadır.

Diğer taraftan, QbD'nin uygulanmasında zorunlu görülmeyen ancak birçok üstünlüğe sahip bir araç olan PAT ile azaltılan kontroller ve daha az sorunlu seri üretilmesi gibi faktörlerle maliyetler düşmekte ve daha yüksek yatırım getirisi elde edilmektedir (Beg et al., 2019).

Proses ile ilgili derinlemesine bilgi sahibi olunması ve tüm güncellemeleri destekleyecek verilerin halihazırda mevcut olması sayesinde üretim prosesinde yapılan değişiklikleri takip eden resmi dokümanların güncellenmesinde sadece küçük varyasyonlarla sağlanabilmektedir (Zacché & Andersson, 2019). Geleneksel yaklaşımdan farklı olarak, ürün ve proses iyi anlaşılabilir olduğundan, yapılacak değişikliklerin kabul edilebilir olup olmadığına kolayca karar verilebilmektedir. Geleneksel yaklaşımda ise değişikliklerin sebep olabileceği etkiler bilinmediğinden yapılacak değişikliklere karar verilir uygulanması, masraflı yatırımlar ve zaman kaybına sebep olan yeni verilerin toplanmasını gerektiren kapsamlı ruhsat varyasyonlarına neden olabilmektedir. Bu doğrultuda QbD yaklaşımında sürekli gelişime açık ve esnek proses anlayışı benimsenirken, geleneksel yaklaşımda ise değişikliğe açık olmayan daha sabit bir proses anlayışının hakim olduğu görülmektedir.

QbD yaklaşımını uygulayan 12 farklı ilaç firması

ile yürütülen bir araştırmada, firmaların “proses ve ürün anlayışını geliştirmesi, ürün geliştirme sürecine daha sistematik bir bakış açısı sağlaması, hasta güvenliğinin artırılması, ürün geliştirme ve üretim verimliliğini artırması” ile ilgili beklentilerinin bu yaklaşımın uygulanmasıyla karşılanabildiği gösterilmiştir (Kourti & Davis, 2012). Firmaların QbD yaklaşımını, sadece geliştirilen ürünlerden maddi kazanç sağlanması ve ruhsatlandırma başvurularında esneklik imkanı tanınması yönüyle değil aynı zamanda Resmi Otorite beklentilerinden bağımsız olarak, doğru ve faydalı buldukları için uyguladıkları ortaya çıkmıştır.

Resmi Otorite açısından bakıldığında da, ilaç geliştirme ve üretim süreçlerini uygulayanlar, QbD yaklaşımını benimsemeleri yönünde resmi otoriteler tarafından teşvik edilmektedir (Kannissery Pramod et al., 2016).

Tasarımla Kalite yaklaşımının benimsenmesi ile ruhsatlandırma sürecinde sunulan kapsamlı dokümanlar sayesinde tesisin proseste yaptığı değişikliklerle ilgili daha esnek bir başvuru ve denetim süreci yaşandığı da görülmektedir (Sangshetti et al., 2017). Tesis tarafından hazırlanan proses validasyonu ve elde edilen seriler arası tutarlılık ile sağlanan güven sayesinde ruhsatlandırma sonrası otorite talepleri azalmakta, ilacın pazara hızlı şekilde ulaştırılması ve geri çekmelerin azaltılması ile ilacın pazarda bulunur olması sağlanmaktadır.

Ruhsatlandırma sürecinde sunulan bilgilerin yönetimi ile ilgili rehberlik oluşturması amacıyla; QbD'nin anlatıldığı ICH Q8 ile başlayan yeni farmasötik kalite yaklaşımının bir sonraki önemli adımı olarak 20/11/2019 tarihinde ICH Q12 “ICH Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Step 4” yayımlanmıştır. İlerleyen yıllarda ICH Q12 kılavuzunun resmi otoriteler tarafından benimsenmesi, hem resmi otoritelerin hem de ruhsat sahiplerinin iş yükünün azalmasına, aynı zamanda ruhsatlandırma öncesi ve sonrası süreçlerin kılınmasına da katkı sağlayacaktır.

4. SONUÇ

Farmasötik geliştirmenin amacı, ürünün hedeflenen performansını tutarlı bir şekilde sağlamak için kaliteli bir ürün ve üretim prosesi tasarlamaktır. Bu tutarlılığa ulaşmanın başlıca yolu hastaların ihtiyaçlarını karşılayacak bir ürün için uygun şekilde kontrol edilen kapsamlı bir proses kavrayışına sahip bir üretim prosesi oluşturmaktır.

Bu derlemede ilaç üretiminde istenilen kaliteye ulaşmak için önemli olan, üretimin proses validasyonu ile ilgili ulusal ve uluslararası kılavuzlar doğrultusunda güncel yaklaşımlar üzerinde durulmuştur. Bu yaklaşımlar geleneksel proses validasyonuna alternatif olarak sunulan kesintisiz proses doğrulaması be bunun uygulanmasında kullanılabilen bir yöntem olan tasarımı kalite ve sağlayabileceği üstünlükler üzerinde durulmuştur. Tasarımla kalite, stratejisi tasarımı kalite yaklaşımı üzerine kurulan ICH Q8, Q9 ve Q10 kılavuzları ile hayata ve uygulamaya geçmiştir.

Tasarımla Kalite yaklaşımının uygulanması; Hedef Ürün Profillerinin tanımlanması ve gerçekleştirilmesi, ürün ve proses anlayışı kazandırması, uygun kontrol stratejileri ile bir kontrol durumunun sağlanması, risk yönetiminin daha etkin şekilde kullanılması ve aynı zamanda düzenleyici otoriteye yapılacak başvuruların yükünü azaltması ile hem hasta hem üretici hem de düzenleyici otorite açısından fayda sağlamaktadır.

Ülkemizde gerçekleştirilen uygulamaya bakıldığında; PIC/S üyesi bir ilaç otoritesi olarak; Türkiye'de bulunan ilaç üretim tesislerinin denetimlerinin sıklığı risk bazlı olarak belirlenmektedir. Risk parametreleri arasında ilgili tesisin önceki denetimlerinde tespit edilen eksikliklerin seviyesi ve sayısı ile belirlenen İİU seviyesi önemli bir rol oynamaktadır. Dolayısıyla tesislerin İİU seviyesinin artması denetim sıklığını azaltmaktadır. Otorite denetimlerinin sıklığının azalması ile hem üretici hem düzenleyici otorite açısından iş gücü kaybının önüne geçilmesini sağlayacaktır. Bununla birlikte, QbD yaklaşımının Ülkemizde üretim yapan tesislerde uygulanmaya başlanması ile daha

sağlam bir proses anlayışı kazanılması ve tutarlı seriler üretilmesi sayesinde hem tesisin ilaç otoritesi nezdindeki İİU seviyesi artacak hem de geri çekmelerin azalması maddi kayıpların önüne geçilecek ve yüksek kalitede ilaçların piyasada bulunabilir olması sağlanacaktır. Düzenleyici otoriteler ve dünya ilaç sektöründe de benimsenen ve her geçen gün yaygınlığı artmakta olan QbD yaklaşımı ülkemizde de benimsenmeye başlanmış olup bu teknoloji ile üretim gerçekleştiren ilaç firmaları bulunmaktadır. Bu yaklaşıma sahip tesislerin başvuruları TİTCK tarafından değerlendirilmekte ve denetlenmektedir.

Geleneksel proses validasyonu ile işletilen bir süreçte testlere ve denetime dayalı bir kontrol stratejisi mevcut iken ve bitmiş ürün de yapılan örneklem testler ile daha yüzeysel bir proses anlayışı hakim iken QbD yaklaşımının uygulanması ile değişkenlerin (parametrelerin) ürüne ve prosese etkisi geniş çerçevede, daha detaylı bir bakış açısıyla değerlendirildiği için daha derin bir proses anlayışına sahip olunmakta, daha ileri yaklaşım olan gerçek zamanlı serbest bırakma, çevrimiçi test etme ve riske dayalı bir yaklaşım uygulanabilmektedir. Geleneksel yaklaşımda örneklem olarak seçilmiş numunelerde gerçekleştirilen testler bütün bir seriyi temsil ediyorken QbD yaklaşımında ise kontrol stratejisi serinin tamamına uygulanmaktadır. Bitmiş üründe gerçekleştirilen kalite kontrol testlerinin yerine QbD yaklaşımının uygulandığı durumda bitmiş ürün testleri gerçekleştirilmeyebileceğinden dolayı analiz için gereken personel, ekipman, reaktif ve referans çözeltileri kullanımları ve işgücü gibi birçok alanda üstünlük sağlayabilmektedir. Tüm bu faydalara ilaveten, ilaç endüstrisinde ve uygulanan teknolojilerde gelişmelerle birlikte, ICH Q8, Q9 ve Q11 vizyonunun devamı niteliğindeki yeni yaklaşımların getirildiği ICH Q12 Yaşam döngüsü Yönetimi ve ICH Q13 Etkin madde ve İlaçların Sürekli Üretimi kılavuzlarının hayata geçebilmesi için ilk adım olarak QbD'nin benimsenmesi ve uygulanması önemlidir. Ancak proses validasyonunda güncel yaklaşımların uygulanması önemli bir kültür değişikliği gerektirdiğinden düzenleyici kurumlar, endüstri ve

akademisyenler, çok disiplinli bir yaklaşımda birlikte çalışması gerekmektedir.

YAZAR KATKI ORANI BEYANI

Yazarların katkı oranı eşittir

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Agalloco, J. (1995). Validation: an unconventional review and reinvention. *PDA J Pharm Sci Technol*, 49(4), 175-179.
- Aksu, B. (2013). İlaçta Kalite Tasarımı ve İlgili Yasal Düzenlemeler. Santa Farma İlaç San. ve Tic. A.Ş. Yayın.
- Beg, S., Hasnain, M. S., Rahman, M., & Swain, S. (2019). Introduction to Quality by Design(QbD): Fundamentals, Principles and Applications. In S. Beg & M. S. Hasnain (Eds.), *Pharmaceutical Quality by Design:Principles and Applications* (pp. 1-17). Academic Press.
- Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu. (2018). TİTCK. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/3395>
- Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği. (2017). TİTCK. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/3158>
- Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği. (2005). TİTCK. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/2035>
- Celik, M. (2018, Jul). Quality by design, process analytical technology, GMP and regulatory affairs. *Pharm Dev Technol*, 23(6), 553. <https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1474845>
- Clegg, I., & Biospin, B. (2020). Process Analytical Technology. In Christopher M. Riley, T. W. Ronsanke, & G. Reid (Eds.), *Specification of Drug Substances and Products: Development and Validation of Analytical Methods* (Second Edition ed., pp. 149-173). Elsevier
- Commission Directive (EU) 2017/1572. (2017). EMA. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017L1572&from=EN>
- Dahmash, E. Z., Al-Khattawi, A., Iyire, A., Al-Yami, H., Dennison, T. J., & Mohammed, A. R. (2018). Quality by Design (QbD) based process optimisation to develop functionalised particles with modified release properties using novel dry particle coating technique. *PLoS One*, 13(11), e0206651. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206651>
- EMA Glossary-Medicinal Product (2021). EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/medicinal-product>
- Eudralex Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 15: Qualification and Validation. (2015). EMA. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
- FDA Mission. (2021). FDA. <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do#mission>
- Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices (2011). FDA. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf>
- Guideline on process validation for finished products. (2016). EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-database-provided-regulatory-submissions_en.pdf
- Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release). (2012). EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-real-time-release-testing-formerly-guideline-parametric-release-revision-1_en.pdf
- History of EMA. (2021). EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema#:~:text=Founded%20in%201995%2C%20the%20European,science%2Dbased%20information%20on%20medicines>
- History of PIC/S. (2021). PIC/S. <https://picscheme.org/en/history>
- ICH Q8(R2) (2009). ICH. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- ICH Q9. (2005). ICH. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>

- ICH Q10. (2008). ICH. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>
- ICH Q11 (2012). ICH. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q11%20Guideline.pdf>
- İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. (2013). TİTCK. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/2051>
- İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu. (2015). TİTCK. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/2150>
- Immel, K., B. (2001). A Brief History of the GMPs for Pharmaceuticals. *Pharmaceutical Technology*, 44-52.
- Kourti, T., & Davis, B. (2012). The Business Benefits of Quality by Design (QbD). *The Official Magazine of ISPE*, 32(4), 1-10.
- Manzon, D., Claeys-Bruno, M., Declomesnil, S., Carité, C., Sergent, M. (2020). Quality by Design: Comparison of Design Space construction methods in the case of Design of Experiments. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 200, 1-12.
- Monakhova, Y.B., Holzgrabe, U., Diehl, B.W.K. (2017). Current role and future perspectives of multivariate (chemometric) methods in NMR spectroscopic analysis of pharmaceutical products. *J. Pharm. Biomed.*, 147, 580-589.
- Note For Guidance On Manufacture of the Finished Dosage Forms*. (1996). EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-manufacture-finished-dosage-form-first-version_en.pdf
- Pallagi, E., Jójárt-Laczkovich, O., Németh, Z., Szabó-Révész, P., & Csóka, I. (2019). Application of the QbD-based approach in the early development of liposomes for nasal administration *International Journal of Pharmaceutics*, 562, 11-22.
- PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance Guidance for Industry*. (2004). FDA. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pat-framework-innovative-pharmaceutical-development-manufacturing-and-quality-assurance>
- Patil, A. S., & Pethe, A. M. (2013). Quality by Design (QbD) : A new concept for development of quality pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, 4(2), 13-19.
- Pazhayattil, A. B., Sayeed-Desta, N., Fredro-Kumbaradzi, E., & Collins, J. (2018). *Solid Oral Dose Process Validation-The Basics* (Vol. 1). American Association of Pharmaceutical Scientists
- Pharmaceutical Quality by Design A Practical Approach*. (2018). (W. S. SCHLINDWEIN & M. GIBSON, Eds.). John Wiley & Sons Ltd.
- Pramod, K., Tahir, M.A., Charoo, N.A., Ansari, S.H., Ali, J. (2016). Pharmaceutical Product Development: A Quality by Design Approach. *IJPI*, 6(3), 129-138.
- Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10 Questions & Answers (R4)* (2010). ICH. https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_Q9_Q10_Q%26As_R4_Q%26As_0.pdf
- Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname*. (2011). Başbakanlık Mevzuatı Geliştirme ve Yayın Genel Müdürlüğü. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/11/20111102M1-3.htm>
- Sangshetti, J. N., Deshpande, M., Zaheer, Z., Shinde, D. B., & Arote, R. (2017). Quality by design approach: Regulatory need. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S3412-S3425. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.01.025>
- Singh, P. P. (2020). Process validation in pharmaceutical manufacturing. In A. Adejare (Ed.), *Remington The Science and Practice of Pharmacy* (23 ed., pp. 655-659). Academic Press.
- Vanhoorne, V., & Vervaet, C. (2020). Recent progress in continuous manufacturing of oral solid dosage forms. *Int J Pharm*, 579, 119194. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119194>
- Zacché, M., & Andersson, M. (2019). *The advantages of a Quality by Design approach in pharma drug development*. <https://www.researchgate.net/publication/339696701>
- Zhang, L., & Mao, S. (2017). Application of quality by design in the current drug development. *Asian J Pharm Sci*, 12(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.07.006>