

Review article

**FARMASÖTİK TASARIMLA KALİTE: TASARIMLA KALİTE
YAKLAŞIMI VE UNSURLARI**

**PHARMACEUTICAL QUALITY BY DESIGN: QUALITY BY DESIGN
APPROACH AND ITS ELEMENTS**

Meral YÜCE¹, Yılmaz ÇAPAN^{2*}

¹Trakya University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology,
Balkan Campus, 22030 Edirne, TURKEY

²Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology,
06100 Sıhhiye-Ankara, TURKEY

ÖZET

Tasarımla kalite (QbD), farmasötik geliştirmenin modern bir yaklaşımıdır. Önceden belirlenmiş hedefleri sağlamak için, tüm geliştirme süresince kaliteyi üründe inşa etme anlamına gelir. QbD'yi uygulamak, ürün kalitesini ve üretim verimliliğini artırır. Bu derleme, QbD yaklaşımını ve ona ait unsurları tanımlar.

***Anahtar kelimeler:** Tasarımla kalite (QbD), farmasötik geliştirme, formülasyon, üretim prosesi.*

ABSTRACT

Quality by Design (QbD) is a modern approach of pharmaceutical development. It means building quality in product during whole development to ensure predefined targets. Implementing QbD, enhances product quality and productivity. This review defines QbD approach and its elements.

***Key words:** Quality by Design (QbD), pharmaceutical development, formulation, manufacturing process.*

* **Correspondence:** E-mail: ycapan@hacettepe.edu.tr; Tel: (+90) 312 305 21 68

GİRİŞ

Tasarımla kalite (*Quality by Design*, QbD), ‘kalitenin geliştirme aşamasından başlayarak ürünün yaşam döngüsü boyunca inşa edilmesi’ veya ‘üretim prosesinin sonunda ürünün tutarlı olarak önceden belirlenmiş kaliteyi sağlaması için ürün geliştirme boyunca kullanılacak ilgili üretim proseslerini ve ürünü tasarlama ve geliştirme’ anlamına gelmektedir (1).

QbD, son yıllarda Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (*Food and Drug Administration*, FDA) ve ilaç endüstrisi tarafından üzerinde önemle durulan bir kavramdır (2-7). QbD, orijinal ve jenerik ilaç endüstrisi tarafından uygulamaya alınmıştır. QbD’yi açıklamadan önce farmasötik kaliteyi ‘kontamine olmamış, etiketinde belirtildiği şekilde hastaya tekrarlanabilir bir şekilde öngörülen terapötik etkinin sağlanması’ olarak tanımlayabiliriz. Bu tanım, 2004 yılında FDA direktörü Janet Woodcock tarafından yapılmıştır (2).

FDA yapılan çok fazla testin ürünün kalitesini iyileştirmeyeceğini belirterek, farmasötik kalitenin bağlı olduğu parametreleri aşağıdaki formül ile tanımlamıştır (8):

$$\text{Farmasötik kalite} = f(\text{etkin madde, yardımcı madde, üretim, ambalajlama}) \quad (1)$$

Kaliteyi arttırmanın yolu, kalitenin ürün içerisinde inşa edilmesi veya oluşturulmasıdır. QbD’nin yolu formülasyon ve üretim proses değişkenlerinin ürün kalitesini nasıl etkilediğini anlamaktan geçer, bu da yukarıdaki Formül 1 ile gösterilmiştir.

International Conference on Harmonisation (ICH) Q8 kılavuzunda QbD, ‘kalite üründe test edilmez, kalite tasarımı inşa edilmelidir’ olarak ifade edilir (9). ICH Q8 kılavuzunda tanımlanan kalite, etkin madde veya bitmiş ürünün amaçlanan kullanımına uygunluğudur. Bu terim, tanıma, doz ve saflık gibi özellikleri içermektedir. ICH Q6’a göre spesifikasyonlar, üreticiler tarafından önerilen ve doğrulanan, ruhsatlandırma otoriteleri tarafından onaylanan kritik kalite standartlarıdır (10).

Farmasötik QbD, önceden belirlenmiş amaçlarla başlayan, ürün ve proses anlayış ve kontrolü üzerinde duran, farmasötik geliştirmenin sistematik, bilimsel, riske dayalı, bütünsel ve proaktif yaklaşımıdır (11). QbD kavramı altında, seriler esas olarak spesifikasyonlarına karşı test edilmezler; çünkü proses anlayışı ve/veya proses kontrolü seriler analiz edildiğinde gerçek zaman serbest bırakmasına izin veren spesifikasyonu karşılayacağına dair yeterli kanıt sağlar. QbD kavramında bitmiş ürün testi ürün kalitesini garantilemek için kullanılır, üretimin tutarlılığı ve proses kontrolü için kullanılmaz (12).

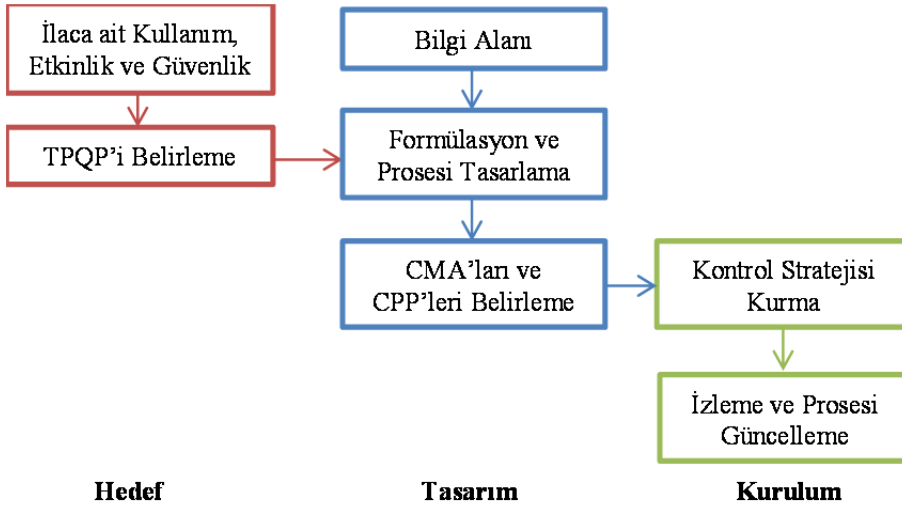
Bu yaklaşım önceden tanımlanmış amaçlarla başlar, proses kontrolü ve kalite risk yönetimi ile devam eder (13). QbD'nin ürün kalitesini nasıl garanti altına aldığı ICH Q8 (9), ICH Q9 (14), ICH Q10 (15) dökümanlarında ayrıntılı bir şekilde verilmiştir.

Literatür bilgisinden yararlanılarak, jenerik bir ilaçta QbD'nin nasıl gerçekleştirileceği aşağıda maddeler halinde ve Şekil 1'de verilmektedir (8):

1. Farmasötik ürünün etkinlik, güvenlik ve kullanımını tanımlayan bir hedef bitmiş ürün profili (*Target Product Profile*, TPP) ile başlanmalıdır.
2. Proses mühendisleri ve formülasyonu yapan kişilerce kullanılacak olan hedef bitmiş ürün kalite profili (*Target Product Quality Profile*, TPQP) belirlenir. Bu profil kantitatif bir profil olup, ürünün geliştirme esnasında klinik güvenlik ve etkinlik şartlarının yerine getirilmesini sağlar.
3. Öncelikle etkin madde, formülasyonda kullanılacak muhtemel yardımcı maddeler ve proses işlemleri ile ilgili bilgiler toplanır. Risk değerlendirilmesi, daha sonra yapılacak araştırmalar için bilinmeyen noktaları öncelik sırasına koymada kullanılır.
4. TPQP'i etkileyen ve formülasyon yapısında yer alan kritik bileşenler kontrol edilmelidir.
5. Bitmiş ürünün üretim prosesi iyi tanımlanmalıdır.
6. Bitmiş ürünü etkileyen, formülasyonda yer alan kritik bileşenlerin (dağıtıcı cinsi ve yüzdesi, kaydırıcı cinsi ve yüzdesi vb.) etkileri ve kritik proses parametreleri (*Critical Process Parameter*, CPP) belirlenmelidir. Ayrıca risk değerlendirme yöntemi ile CPP'lerin ve kritik madde özelliklerinin (*Critical Material Attribute*, CMA) deneysel olarak TPQP üzerine olan etki önceliği saptanmalıdır. Bütün bu çalışmalardan sonra teorik ve deneysel veriler birleştirilerek sonuca gidilmelidir.
7. Tüm prosesi içeren bir Kontrol Stratejisi oluşturulmalıdır. Bu kontrol stratejisi, formülasyona giren materyal kontrollerini, proses kontrolleri ve monitörlerini, tekli ve çoklu birim işlemlerini içeren tasarım alanlarını ve bitmiş ürün testlerini içerir. Kontrol stratejisi ölçek büyütmeyle ilgili değişiklikleri içermeli ve risk değerlendirme yöntemi ile birlikte yürütülmelidir.
8. Sürekli olarak proses güncellenerek izlenmelidir. Bu şekilde sürekli kalite sağlanabilir.

Deney tasarımı (*Design of Experiments*, DOE), risk değerlendirme ve Proses Analitik Teknoloji (*Process Analytical Technology*, PAT) QbD'de kullanılan yöntemlerdir.

QbD, orijinal ve jenerik ürün için farklı olup; jenerik ürün için, başlangıçta prospektüs ve klinik çalışmalarla tam tanımlanmış olarak orijinal ürünün gelişimine paralel yürür.



Şekil 1. QbD'nin genel gösterimi (8).

Farmasötik QbD'nin unsurları; TPP, TPQP, CQA, CMA, CPP, tasarım alanı ve kontrol stratejisidir. Bu unsurların herbiri ve birbirleri ile ilişkisi aşağıda tanımlanmaktadır.

Hedef Bitmiş Ürün Profili (*Target Product Profile, TPP*)

TPP, sonu düşünerek planlamadır (16, 17). TPP, tüm ilaç keşif ve geliştirme sürecinde merkezi bir rol oynar (12).

TPP, aslında öncelikli olarak klinik farmakoloji, endikasyon ve kullanım, kontrendikasyon, uyarı, önlem, yan etkiler, ilaç suiistimali ve bağımlılık, aşırı doz gibi klinik terimlerle ifade edilir. Ürün geliştirmeyi ilacın etiketi ile ilgili özel ifadelerle ilişkilendirir.

FDA tarafından TPP, ilk defa 2007 yılında taslak rehber olarak yayınlanmıştır (16). TPP, tüm *bitmiş ürün geliştirme programını* içine alır ve ürünle ilgili geliştirmenin her aşamasında bilgi verir. TPP, ürünün etiketindeki anahtar bölümler ve farmasötik geliştirme kapsamındaki çalışmalara dayanır.

TPP'de hasta ve prospektüs temel kavramlardır. Jenerik ürünü geliştirirken referans alınan orijinal ürünle aynı TPP sağlanmalıdır. Geliştirilecek ürünün orijinal ürünle aynı TPP'yi sağlaması için, farklı formülasyon ve tasarımlar kullanılabilir. Eğer geliştirilecek ürünün, orijinal üründen TPP'si farklı olursa; klinik çalışmalarla yeni güvenlik ve etkinlik verisine ihtiyaç vardır.

TPP ilacın veriliş yolu, dozaj şekli ve büyüklüğü, maksimum ve minimum dozlar, farmasötik görünüm, hedef hasta popülasyonu gibi bilgileri de dikkate alır. Burada hedef hasta

popülasyonundan kastedilen; örneğin bir pediatrik formülasyonun çiğneme tableti veya süspansiyon halinde geliştirilmesidir.

Hedef Bitmiş Ürün Kalite Profili (*Target Product Quality Profile, TPQP*)

TPQP, ilacın etiketinde belirtilen terapötik yararı verebilmek için ürünün sahip olması gereken kalite karakteristikleridir. Ürün geliştirilmeden önce, ürün spesifikasyonlarını belirli ölçüde tanımlayabilmek için kullanılabilir (12).

TPQP (18), hedef bitmiş ürünün güvenlik ve etkinliğini sağlayan veya sağlaması için üretim prosesi ve formülasyonunun optimizasyonunda kullanılan tasarımdır. Bu tanımlama ilk defa Uluslararası Mühendisler Birliği (*International Society of Pharmaceutical Engineers, ISPE*) tarafından kullanılmıştır (5). TPQP kapsamında, bitmiş ürünün safsızlık, stabilite, salım profilleri, tanıma, miktar tayini ve ürüne özgü özellikler yer almaktadır. Ürüne özgü özellikler arasında oral süspansiyonun yeniden süspande edilebilmesi, transdermal bir sistemin adhezyonu, topik bir kremin viskozitesi örnek olarak gösterilebilir. Yine bitmiş ürünün referans ürünle karşılaştırmalı biyoeşdeğerliği TPQP kapsamındadır.

TPQP’de özetlenecek olursa, hasta ile ilgili ürün performansı söz konusudur. Örnek olarak; partikül büyüklüğü katı dozaj şeklinin çözünmesini etkilediğinde TPQP kapsamında partikül büyüklüğü değil, bitmiş ürünün çözünme profili yer almalıdır. Partikül büyüklüğü burada CMA olarak yer almakta olup proses tanımı ve kontrol stratejisi kapsamındadır.

Kritik Kalite Özelliği (*Critical Quality Attribute, CQA*)

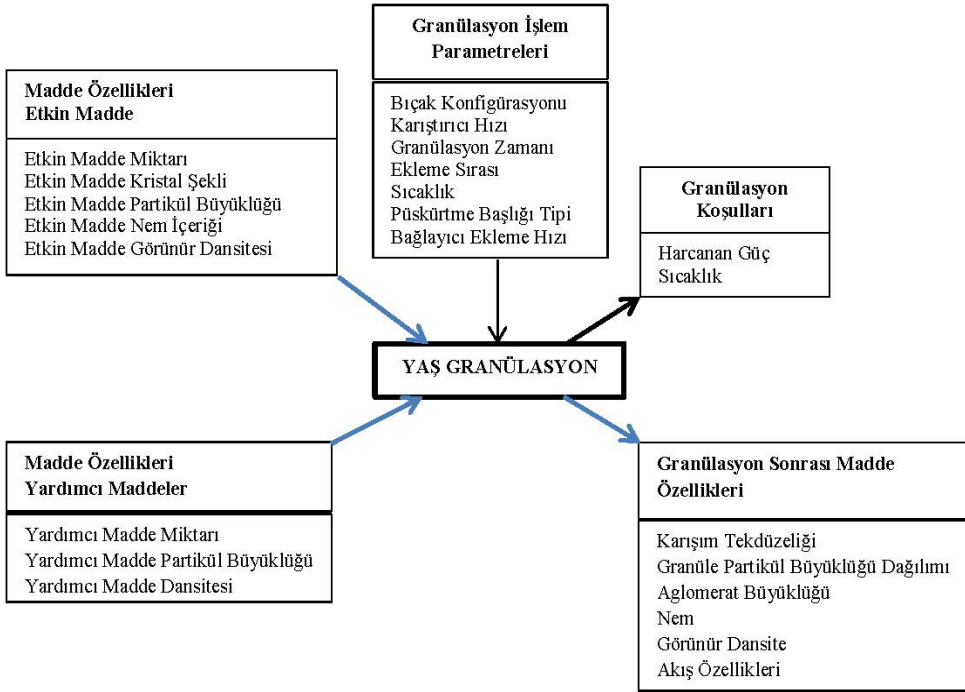
CQA, ilk defa 2007 yılında tanımlanmıştır. CQA, ürünün kalitesini güvence altına almak için doğrudan veya dolaylı olarak kontrol edilmesi gerekli fiziksel, kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik özellik veya karakteristiklerdir (5). CQA, ürünün doğrudan performansını veya performansını belirleyen parametreleri tanımlar (19, 20). CQA’lar genellikle etkin madde, yardımcı maddeler, ara ürünler ve bitmiş ürün ile ilişkilidir (13). Bitmiş ürünün CQA’ları, istenen kalite, güvenlik ve etkinliği veren özellikleri içermektedir.

Bazı araştırmacılar çözünme testini CQA olarak verirken, bazıları ise bunu CMA olarak tanımlar. Örneğin çözünme testi, partikül büyüklüğü ve sertliğe bağlı bir parametre olabilir. Partikül büyüklüğü ve sertlik, CMA olarak hammaddeler ve üretim proses parametrelerine doğrudan bağlı olabilir.

Kritik Proses Parametresi (*Critical Process Parameter, CPP*)

Proses Parametresi Nedir

Formülasyona giren maddeler ve gerçekleştirilen prosesle ilgili parametreler söz konusu olup, ürünün kalitesine etkirler. Bunlar Şekil 2’de örnek olarak gösterilmiştir.



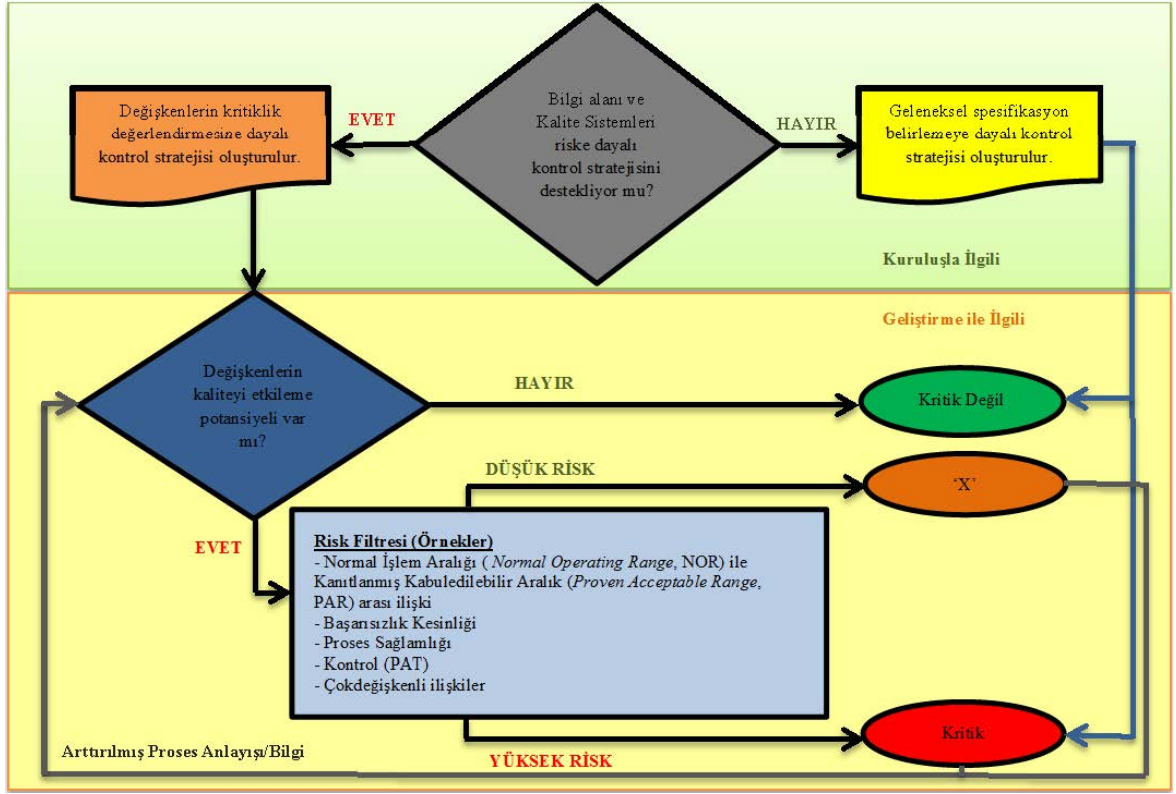
Şekil 2. Farmasötik geliştirme öncesinde proses parametreleri ve madde özelliklerinin tanımlanmasının bir örneği (8).

Sınıflandırılmamış Proses Parametresi (Unclassified Process Parameter, UPP) Nedir

Sınıflandırılmamış parametrelerin kritik olmasının nedeni, bu parametrelerin tanımlanmamış veya bilinmiyor olmasından kaynaklanır. UPP’lerin ‘kritik’ veya ‘kritik olmayan’ olarak sınıflandırılması, prosesin ilerleyişine göre değişir. Örneğin, yaş granülasyonda karıştırıcı hızı UPP olup karıştırıcı hızı elde edilen granüleyi etkiliyorsa kritik, etkilemiyorsa kritik olmayan bir parametredir.

CPP Nedir

CPP’ler, bir işlem aralığında değişkenlik gösterdiklerinde CQA’lara doğrudan ve belirgin etkisi olan proses girdileridir. CPP’leri daha iyi anlatabilmek için *kritikliği* belirleyen unsurlar Şekil 3’te verilmektedir.



Şekil 3. Kritiklik seviyelerini tanımlayan karar ağacı (21).

Proses sağlamlığı, girdilerin (hammadde, işlem koşulları, proses ekipmanları, çevresel koşullar ve insan faktörleri) değişkenliğine dayanabilen, kabul edilebilir kalite ve performans gösteren proses yeteneğidir. Sağlamlık, hem formülasyon hem de proses tasarımının fonksiyonudur. Sağlamlık üründe test edilmez, tersine ürünün tasarım ve geliştirmesini kapsamalıdır.

Formülasyon tasarım değişkenleri, etkin madde ve yardımcı maddenin kalitatif ve kantitatif kompozisyonunu içerir. Proses tasarım değişkenleri, seçilen prosesi, üretim sıklığı veya basamaklarını, ekipman ayarlarını ve çevresel koşulları içerir.

Performans ve değişkenlik, sağlamlığa etki eden faktörlerdir. Proses performans ve değişkenliği, üretim teknolojisinin seçimi ile yönetilebilir. Sağlam proses için uygun parametre aralıkları ayarlanmasında, seçilen üretim teknolojisinin göz önüne alınması gerekir. İyi tasarlanan prosesler insan hatalarını azaltır, böylece artan sağlamlığa katkıda bulunur (7).

Proses yeteneği, verilen özellik için proses değişkenliğinin istatistiksel ölçüsüdür. Proses yeteneği için en yaygın kabul gören, aşağıda Formül 2 olarak gösterilen 6 sigma formülüdür (12):

$$\text{Proses yetenek indeksi} = \frac{\text{Spesifikasyon üst limiti} - \text{Spesifikasyon alt limiti}}{6 \times \text{Standart Sapma}} \quad (2)$$

Eğer proses yetenek indeksi (*Process capability index*, C_pK) değeri 1'den büyük ise, proses yetenekli kabul edilir. Proses yeteneği düşük ise, Rath ve Strong (22) proses değişkenliğini azaltmak için tekrarlanan 5 basamak yöntemini tavsiye ederler:

1. Tanımlama: Amaçlanan gelişim açıkça belirtilmelidir.
2. Ölçme: Kritik ürün performans özellikleri, spesifikasyonun dışında olup olmadıklarını belirlemek için ölçülmelidir. Spesifikasyon dışındaki veriler prosesin sigma seviyesine kadar kullanılmalı ve analiz edilmelidir.
3. Analiz Etme: Sigma seviyesi hedefin altında ise, aşırı değişkenliğin en belirgin nedenlerini tanımlamaya başlayarak hedefi arttırmaya yönelik adımlar atılmalıdır.
4. Geliştirme: Proses yeniden tasarlanmalı ve/veya değişkenliğin belirgin kök nedenlerini azaltmak veya ortadan kaldırmak için proses kontrolleri dahil edilmelidir.
5. Kontrol Etme: Geliştirilen üretim yöntemi değerlendirilmeli ve sürdürülmelidir.

Eğer bir parametre TPQP'i etkiliyorsa kritik, etkilemiyorsa kritik olmayan bir parametredir. Bir parametrenin kritik veya kritik olmayan bir parametre olarak tanımlanmasında yarar oranı veya Potansiyel Operasyon Alanı (*Potential Operating Space*, POS) kavramlarından da yararlanılabilir.

POS, ürün kalitesinin hedef değerleri etrafında herbir proses parametresinin değişkenlik gösterebildiği en düşük ve en yüksek değerler arasındaki aralıktır. Eğer bir parametre POS içinde uygunsuzluk eğilimi göstermez ve kabul edilebilir kalitenin elde edildiği deneysel gözlem aralığı olan PAR'da etkileşim göstermezse, bu parametre kritik olmayan bir parametredir. Deneysel gözlemler POS içinde yapılabilir, bu durumda POS PAR'a eşittir. Alternatif olarak ön bilgi, mekanistik modeller ve eğilimler PAR kullanılarak POS ile ilgili sonuç çıkarılabilir; bu durumda POS PAR'dan büyüktür. Eğer etkileşim kısmı eksikse, bu parametre UPP olarak kalır. Eğer POS içinde uygunsuzluk gözlemlenirse veya buna eğilim varsa, bu parametre kritik bir parametredir. Eğer POS içinde potansiyel uygunsuzluğu tahmin edecek kadar iki parametre arasında etkileşim varsa, bu iki parametre de kritik parametre olarak ele alınmalıdır.

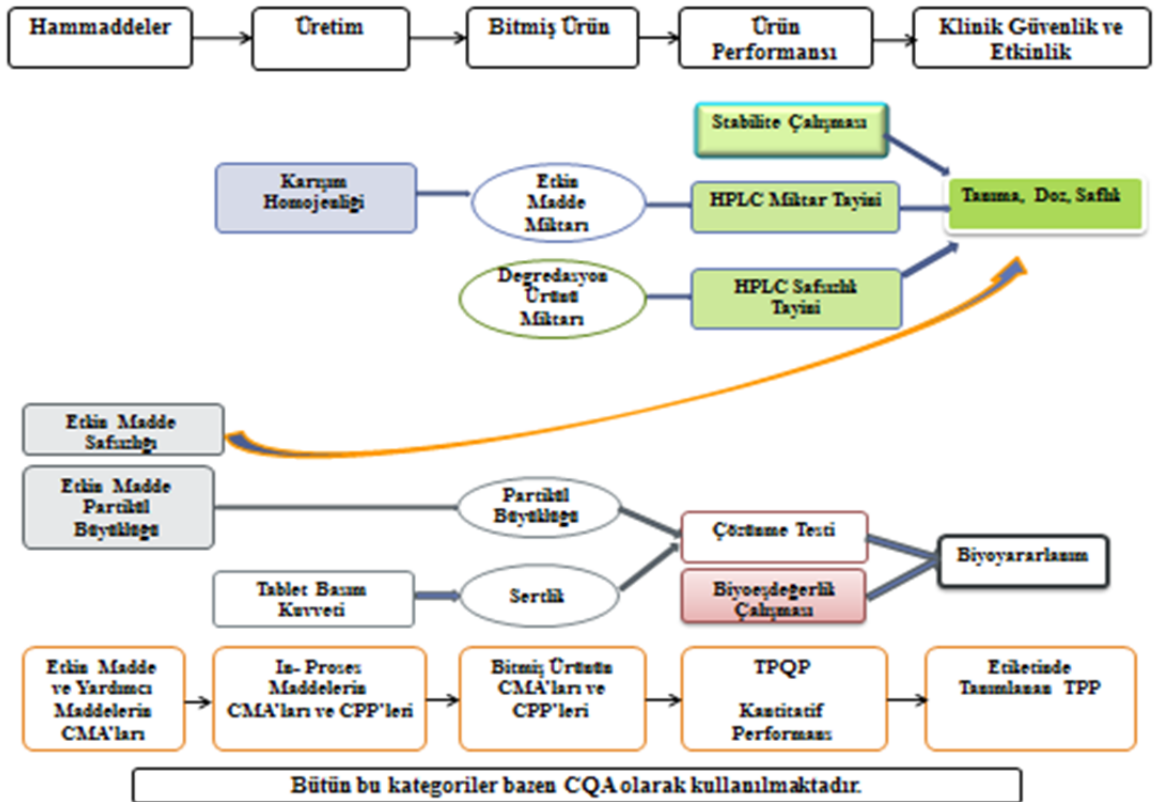
Zaman ve ekonomik nedenlerden dolayı tüm UPP'lerinin araştırılması mümkün değildir. Ön bilgi ile UPP'lerin önceliklendirilmesi ön risk değerlendirmesi ile yapılmasının ardından bir tasarım alanı oluşturulması ile de potansiyel kritik değişkenler incelemeye alınabilir. CPP'nin ve kritik olmayan proses parametresinin (*Non-Critical Process Parameter*, non-CPP) tanımlanma kriteri, proses parametre değişkenliğinin ürün özelliğini değiştirmesidir. Diğer yaklaşımlar da proses parametresindeki değişkenliği CPP sınıflandırmasına alır (23, 24).

Tablo 1, proses parametreleri için önerilen sınıflandırmayı özetler.

Tablo 1. Proses parametrelerinin sınıflandırılması (8).

Parametre Tipi	Tanım	Duyarlılık
non-CPP	Kritik değil.	- TPQP'de uygunsuzluk gözlenmemiştir veya POS içinde uygunsuzluk tahmin edilmemiştir. - PAR içinde diğer parametreler ile etkileşim yoktur.
UPP	Kritiklik bilinmiyor.	- Belirlenmemiştir. - Farmasötik geliştirme yapılmamıştır.
CPP	Kritik (Kaliteyi garantileyen kontrol gereklidir.).	- TPQP'de uygunsuzluk gözlenmiştir veya POS içinde uygunsuzluk tahmin edilmiştir. - PAR içinde diğer parametreler ile etkileşim vardır.

Şekil 4, örnek verilerek yukarıda anlatılan QbD unsurlarının birbirleri ile ilişkisini göstermektedir.

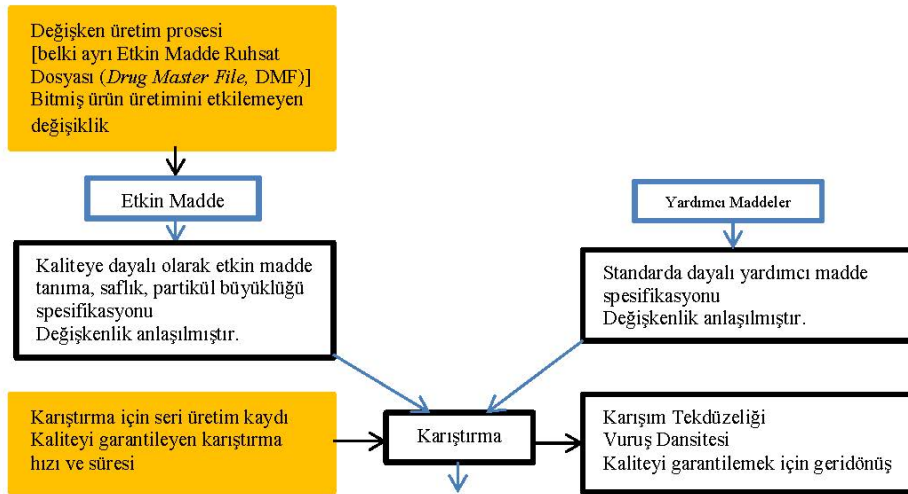


Şekil 4. CPP ve CMA tanımlarının, TPQP ve klinik güvenliğe etkisi (8).

Kontrol Stratejisi

Bir kontrol stratejisi, sürekli kaliteyi garantileyen başlangıç maddesi kontrollerini, proses kontrollerini ve izlenmesini, tekli veya çoklu unit operasyon etrafındaki tasarım alanlarını ve/veya bitmiş ürün spesifikasyonlarını içerir. Kontrol stratejisi, örneğin, hammadde özelliklerini, etkin madde özelliklerini, proses parametrelerinin çalışma aralıklarını, in-proses kontrollerini ve kabul kriterlerini, serbest bırakma testini ve etkin madde veya bitmiş ürün spesifikasyonlarını ve kabul kriterlerini içerebilir (21).

Herbir prosesin bir kontrol stratejisi vardır. QbD'e dayalı bir kontrol stratejisi örneği, Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. QbD prosesi için kontrol stratejisi örneği (8).

Proses Analitik Teknoloji (*Process Analytical Technology*, PAT)

PAT, hammadde ve in-proses maddelerin, proseslerin, kritik kalite ve performans özelliklerini, eşzamanlı ölçümler ile (proses esnasında), tasarlayan, analiz eden ve üretimi kontrol eden bir sistemdir (25, 26).

Geridönüştümlü Kontrol

PAT uygulaması kontrol stratejisinin bir parçası olabilir (25). ICH Q8(R)'e göre, prosesin tasarım alanı içinde kaldığını garantilemek PAT'ın bir uygulama alanıdır (13).

PAT, CPP'leri etkin olarak kontrol eder, çevre veya girdi maddelerinde bir değişiklik olduğunda kaliteyi sağlamak için CMA'ları kontrol altında tutmak amacıyla işlemsel parametreler ayarlanabilir.

CMA'ları sürekli izleyen (CPP'ler yerine) PAT sistemi kontrol stratejisine dayalı tasarım alanına alternatif sağlamak için, proses parametrelerinin geridönüşlü kontrolü ile birleştirilebilir. Tasarım alanını izleme, esnek ve sağlam bir üretim prosesinde ileri ve geri yönde hareket etmektir. Ürün kalitesini PAT aracılığı ile doğrudan değerlendirmek, tasarım alanı ile sunulandan daha fazla esneklik ve sağlamlığı destekler. CMA'lar etkin olarak izlenip CPP'lere geridönüşlü kontrol uygulandığında, CMA'ları istenen limitlerde tutmak için yeni CPP değerleri ile giren madde veya çevredeki değişikliğin önlemi alınabilir.

PAT, üretim prosesinin arttırılmış kontrolüne izin veren ve proses anlayışını geliştirebilen, böylece kalitenin üründe inşa edilmesini ve tasarım alanı geliştirilmesini kolaylaştıran bir araçtır (26). Laboratuvar ölçekli bitmiş ürün kalite testlerinden daha iyi formülasyon ve proses tasarımına geçiş yaparak, daha çok olası çevrimiçi ve hat halinde kontrollere neden olmaktadır (27).

Proses Parametrelerinin Kontrolü

Proses parametrelerinin CPP veya non-CPP olarak sınıflandırması QbD'e dayalı kontrol stratejisini geliştirmek için önemlidir. Tüm parametrelerin CPP veya non-CPP olarak tam sınıflandırılabilmesi bitmiş ürün testlerini azaltır. UPP'lerdeki belirsizlik, kapsamlı testlere neden olur.

CPP veya non-CPP sınıflandırması esnek üretim prosesi için önemli bir basamaktır, çünkü UPP'ler non-CPP olarak sınıflandırıldığında tek değişkenli aralıklar içinde veya kalite sisteminin bir parçası olarak izlenir veya kontrol edilirler (Tablo 2).

Tablo 2. Proses parametre sınıflandırılmasının kontrol stratejisine etkisi (8).

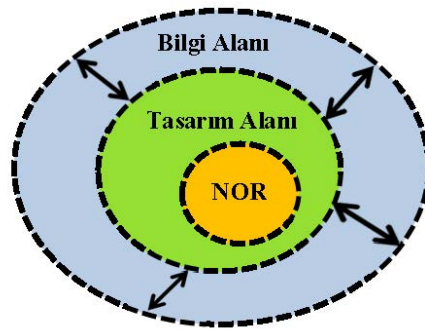
Parametre Tipi	Potansiyel Kontrol Stratejileri
non-CPP	- Seri üretim kaydında tek değişkenli aralık - Kalite sistemi kontrolü altında
UPP	- Belirsizlik nedeniyle fazla sayıda serbest bırakma testleri - Etkileşim olmadığını garantilemek için bir üretim seri değerine veya dar aralığa sabitleme
CPP	- Tüm CPP'lerin tanımlanıp izlendiği veya kontrol edildiği durumda, azaltılmış serbest bırakma testleri - Çok değişkenli etkileşimler yoksa, PAR - Çok değişkenliğe izin veren tasarım alanı - Madde özelliklerinin ölçümüne dayalı geridönüşlü kontrol

Non-CPP'ler NOR'dan PAR'a kadar bir alanda ön bilgi ve eğilimlere bağlı olarak belirtilebilirler. NOR ötesindeki non-CPP'ler için bu alan, tasarım alanının bir parçasıdır. CPP'lerin aralığı çok boyutlu tasarım alanı ile sınırlandırılmalıdır veya tüm parametrelerin uygun olduğu değerlere sabitlenmelidir. Tek değişkenli PAR, CPP'ler arasında belirgin etkileşim olmadığında CPP'ler için kullanılabilir. CPP'ler için bu bilginin sağlanması onları UPP'lerden daha az riskli hale getirir. Bilinen CPP'ler için uygun bir kontrol stratejisi, pek çok UPP içeren prosese göre daha az serbest bırakma testini gerektirir.

Tasarım Alanı

Ürün kalitesini garantileyen girdi değişkenlerinin (madde özellikleri) ve proses parametrelerinin çok boyutlu kombinasyonu ve etkileşimi tasarım alanı olarak tanımlanır (9). Bu tanım tasarım alanı oluşturmayı, girdi değişkenlerinin çok boyutlu etkileşimini içeren DOE yapmaya sıkıca bağlar. *Kontrol alanı, tasarım alanı içinde olmalıdır. Kontrol alanı, tasarım alanından küçükse, proses stabil kabul edilir (12).*

Tasarım alanı, proses anlayışının sunulma yoludur. Tasarım alanı oluşturulmasında kilit nokta DOE dışında bırakılan UPP'lerin, non-CPP oldukları ve böylece birbirleri ile etkileşim içinde olmadıklarının gösterilmesidir. Tasarım alanı oluşturmadan önce proses parametreleri arasındaki belirgin etkileşim incelenerek UPP'lerin sayısı azaltılmalıdır. Birbiri arasında etkileşim olmayan non-CPP'ler için tek değişkenli aralıklar uygun olup, ek çalışma gerektirmeden tasarım alanına dahil edilebilirler. Tasarım alanının madde özellikleri açısından anlaşılması ölçek büyütme ve ekipman değişikliğinde önceki bilgilerin değerlendirilmesi için bağıntı oluşturur. Tasarım alanı, CQA ve CPP arasındaki ilişkiyi tanımlar ve CPP'ler için kabul edilebilir çalışma aralıklarını tanımlar (21).



Şekil 6. Bilgi alanı, tasarım alanı ve NOR arasındaki ilişki (21).

Şekil 6'da verilen bilgi alanı, ürün geliştirme sırasında elde edilen tüm proses bilgisinin bir özetidir. Kritik ve kritik olmayan özellikler ve proses parametreleri ile ilgili bilgileri içerir. Tasarım

alanı ve NOR'un yanı sıra kabul edilemez bir ürün üretilen alanları da kapsar. Bilgi alanı, araştırılan bölgeleri ile ilgili bilgileri içerir ve kendi sınırları ötesinde keşfedilmemiş bir alan olarak kabul edilir (21).

Tasarımla Kalitenin (*Quality by Design, QbD*) Bazı Uygulamaları

Hemen salım sağlayan tablet formülasyonuna katılan yardımcı madde değişkenliğinin tablet kalite özelliklerine etkileri, yeni ürün tasarımının ve kontrol stratejisinin bir parçası olarak incelenmiştir (28). Formülasyon ve proses değişkenlerinin karışma kalitesi ve karıştırma son noktası üzerine etkileri değerlendirilerek, karıştırma unit operasyonu karakterize edilmiştir (29). Etkin madde kötü tadına sebep olan tablet kaplama kalınlığı değişkenliği, QbD ilkelerine dayanarak kaplama prosesinin anlaşılması ile azaltılabilmektedir (30). Çok değişkenli metotlar, stabilitede tablet çözünmesinin anlaşılmasını sağlamıştır (31).

QbD altında çözünme testi, ürün performansını anlamak ve giren parametreleri veya prosesteki değişikliklerin etkisini ölçmek için önemli bir araç haline gelmiştir. Mevcut biyoeşdeğerlik kılavuzları ve biyofarmasötik sınıflandırma sistemi (*Biopharmaceutics Classification System, BCS*), klinik kalitenin bir göstergesi olarak in vitro çözünme testi kullanımı için platform oluştururlar (32). Son zamanlarda fizyolojik temelli emilim modelleme yaklaşımı bilim adamlarının ilgisini kazanmıştır ve klinik formülasyon geliştirmede (33, 34), daha sonraki geliştirme aşamasında başarısızlık riskini azaltmak için etkin madde özelliklerinin değerlendirilmesinde (35), in vivo-in vitro korelasyon (*In Vivo-In Vitro Correlation, IVIVC*) oluşturulmasında (20, 36-39) ve biyomuafiyet savunmasına yardımcı olmak (40-42) için uygulanmıştır.

FDA son yıllarda özellikle biyolojik ilaçların üretim prosesleri için daha fazla kontrole ihtiyaç olduğunu fark ederek, ilaç üretiminin modernizasyonu ve ürün kalitesinin geliştirmesine yönelik girişim başlatmıştır. Biyofarmasötik alanda QbD çoğunlukla etkin madde üretim prosesleri üzerine odaklanmıştır (43). Sterilite gereklilikleri, steril ürünlerin üretim proseslerinin tasarım ve kontrolünü de QbD ve PAT için açık bir hedef haline getirmiştir (44).

SONUÇ

Yukarıda anlatılan unsurların mevcut yaklaşım ile QbD yaklaşımı içinde uygulaması, karşılaştırmalı olarak Tablo 3'te verilmektedir.

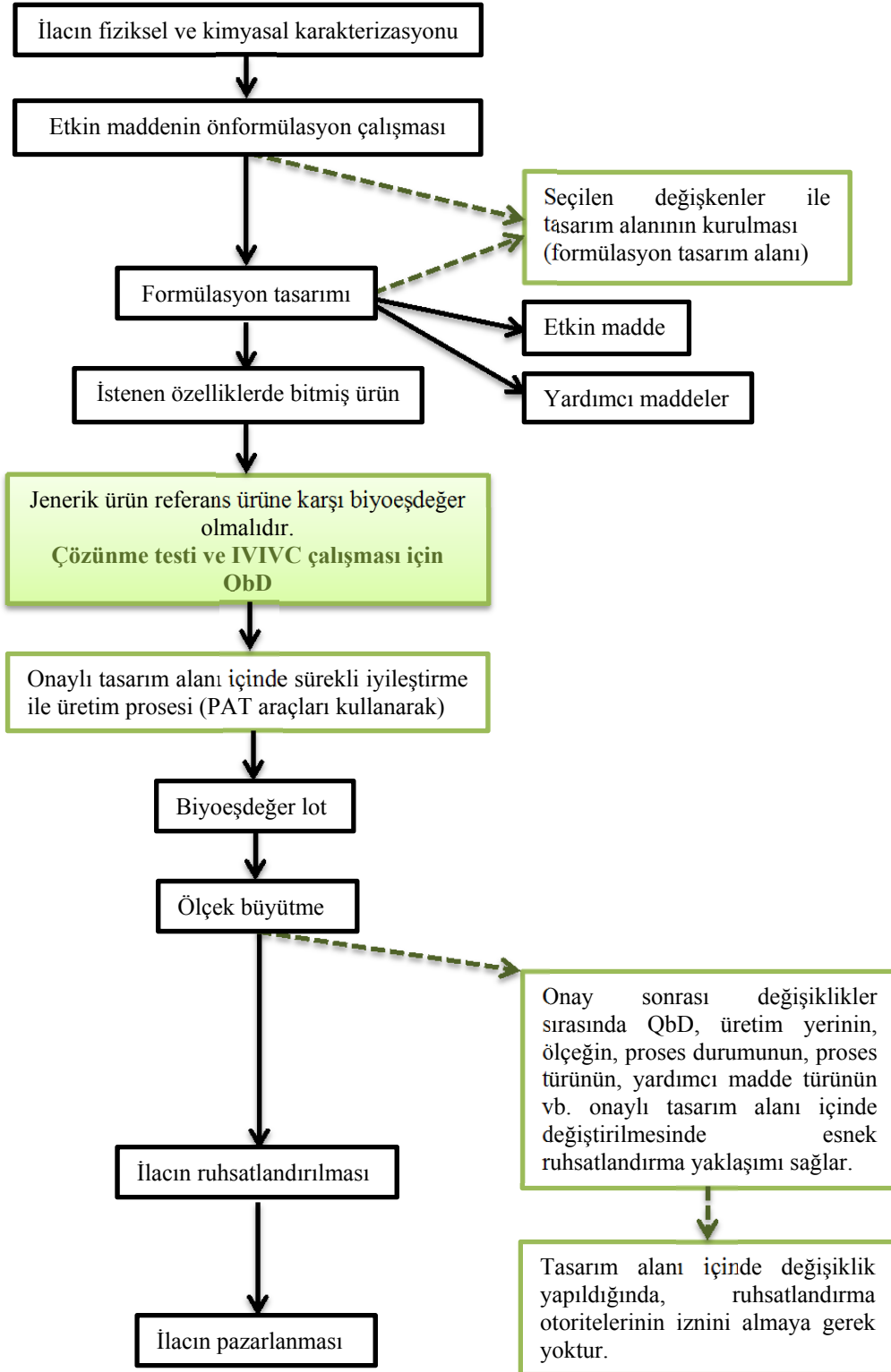
QbD yaklaşımı kullanarak jenerik ürün geliştirme süreci ise, Şekil 7'de gösterilmektedir.

Tablo 3. Ürün geliştirme için mevcut yaklaşım ile QbD yaklaşımının karşılaştırılması (45).

Mevcut Yaklaşım	QbD Yaklaşımı
Mevcut verilere uygun spesifikasyon belirlenmesinde ampirik yaklaşım	Giren madde özellikleri ve proses parametrelerinin bitmiş ürün CQA'ları ile ilişkili olarak sistemli anlaşılması
Klinik bağlantı (güvenlik ve etkinlik) her zaman güvence altına alınmaz.	Klinik bağlantı güvencesi her zaman vardır.
Sınırlı veriler ve ürün geliştirme sistemli yaklaşım eksikliği nedeniyle spesifikasyon belirlenmesi için görüşmeler yapma	Tasarım alanı oluşturulması
Spesifikasyonlar gerçek ürün kalitesini yansıtmayabilir, bazen limit dışı durumlar aşağıdaki sonuçlara neden olabilir:	
<ul style="list-style-type: none"> • Uygunsuzluk ve takip eden araştırmalar • Duruma bağlı olarak, ürünü karantinaya alma/geciktirme veya pazardan geri çekme • Belirli durumlarda pazarda ilaç sıkıntısı 	Onaylı bir tasarım alanı her zaman gerçek ürün kalitesini yansıtır.
Geliştirme amaçlı araştırma genellikle belirli zamanda tek değişken için yapılır.	Ürün ve prosesi anlamak için yapılan çok değişkenli deneyler
Sürekli iyileştirme için ruhsatlandırma engeli	Tasarım alanı içinde izin verilen proses anlayışı, sürekli iyileştirmeye dayalı ruhsatlandırma araştırması
Sürekli olan kimya, üretim ve denetimleri inceleme döngüsü	Tekrarlanmayan kimya, üretim ve denetimleri inceleme döngüsü ve riske dayalı spesifikasyonlar
Üretim prosesleri sabit veya dondurulmuştur, değişiklikleri uygun bulmaz.	Üretim prosesleri esnek, geniş bir aralığı kapsar ve değişikliklere izin verir.
Üretim prosesinin validasyonu öncelikle ilk tam ölçekli serilere dayanır.	Üretim prosesinin validasyonu ve sürekli verifikasyonu için yaşam döngüsü yaklaşımı
Üretim prosesinin optimizasyonu ve tekrarlanabilirliğine odaklanma	Üretim prosesinin kontrol stratejisine ve sağlamlığına odaklanma
Ürün spesifikasyonları birincil kontrol yoludur.	Ürün spesifikasyonları bütünsel kalite sistemi özetinin bir parçasıdır.
Ürün spesifikasyonları ruhsat aşamasında mevcut seri verilerine dayanır.	Ürün spesifikasyonları ilgili destekleyici veriler ile istenen ürün performansına dayanır.
Test ve teftiş ile kontrol stratejisi	Riske dayalı kontrol stratejisi, gerçek zaman serbest bırakma olasılıklı kontrol stratejisi, çevrimiçi test etme/analiz ile tasarlanma/kontrol stratejisi
Ürün kalitesi yaşam döngüsü yönetimi, problemlere ve limit dışı durumlara reaktif (problem çözme ve düzeltici eylem), onay sonrası değişiklikler gerektirir.	Önleyici eylemler ile ürün kalitesi yaşam döngüsü yönetimi
İstatistiksel proses kontrol ünitesi yönteminin kullanımı sınırlıdır.	İstatistiksel proses kontrol ünitesi yönteminin kullanımı baskındır.

Tablo 3 (Devam). Ürün geliştirme için mevcut yaklaşım ile QbD yaklaşımının karşılaştırılması (45).

Mevcut Yaklaşım	QbD Yaklaşımı
<p>Kök neden analizi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Çoğu durumlarda kök neden analizi bilinmemektedir. • Ürünle ilgili gözlenen değişkenliğin anlaşılabilmesi <ul style="list-style-type: none"> ○ Formülasyon bileşeni ○ Üretim prosesi ○ Operatör • Ölçüm sistemi değişkenliği <ul style="list-style-type: none"> ○ Analitik yöntemler [örneğin, Amerikan Farmakopesi (<i>United States Pharmacopoeia</i>, USP) kalibratör tablo] ○ Çözünme testi cihazı • Az veya olmayan anlayışla ilaç geliştirme çabası <ul style="list-style-type: none"> ○ Hammadde özellikleri ○ Formülasyon bileşen özelliklerinin üretim proseslerine (birim işlemlere) etkisi ○ Üretimin bitmiş ürün CQA'larına etkisi ○ Formülasyon bileşeninin (etkin madde, yardımcı maddeler) CMA'ları ve bitmiş ürün CQA'ları arasındaki nedensel bağlantı ○ Ürün kalitesi ile ilişkili riskler 	<p>Farmasötik geliştirmede PAT araçlarından yararlanır.</p>
Çevrimdışı proses kontrol analizi	Proses işlemleri izlenir ve onay sonrası sürekli iyileştirme için desteklenir.
Devam/son kararları için birincil in-proses testler	Uygun ileri ve geriye dönük kontrol ile in-proses kontrolde PAT araçlarından yararlanma



Şekil 7. Ürün geliştirilmesinde QbD yaklaşımı kullanarak jenerik ürün geliştirme süreci (45).

KAYNAKLAR

1. U.S. Food and Drug Administration, Guidance for industry, quality system approach to pharmaceutical cGMP regulations, September 2006.
2. Woodcock J, The concept of pharmaceutical quality, American Pharmaceutical Review, 1-3, November/December 2004.
3. Nasr MN, Implementation of quality by design (qbd): Status, challenges, and next steps, U.S. Food and Drug Administration Advisory Committee for Pharmaceutical Science, http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4241s1_6.ppt.
4. Yu LX, Implementation of quality-by-design: OGD initiatives, U.S. Food and Drug Administration Advisory Committee for Pharmaceutical Science, http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4241s1_8.ppt.
5. International Society for Pharmaceutical Engineering Product Quality Lifecycle Implementation, Draft pqli summary update report, http://www.ispe.org/cs/pqli_product_quality_lifecycle_implementation_/draft_pqli_summary_update_report.
6. Ganzer WP, Materna JA, Mitchell MB, Wall LK, Current thoughts on critical process parameters and api synthesis, Pharmaceutical Technology, 46-66, July 2005.
7. Glodek M, Liebowitz S, McCarthy R, McNally G, Oksanen C, Schultz T, Sundararajan M, Vorkapich R, Vukovinsky K, Watts C, Millili G, Process robustness: A pqri white paper, Pharmaceutical Engineering-The Official Magazine of International Society for Pharmaceutical Engineering, 26(6), 1-11, November/December 2006.
8. Lionberger RA, Lee SL, Lee L, Raw A, Yu LX, Quality by design: Concepts for andas, The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal, 10(2), 268-276, 2008.
9. U.S. Food and Drug Administration The Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for industry, Pharmaceutical Development, May 2006.
10. U.S. Food and Drug Administration The Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for industry, q6a specifications for new drug substances and products: Chemical substances, November 1999.
11. Nasr M, FDA's quality initiatives: An update, http://www.gmpcompliance.com/daten/download/FDAs_Quality_Initiative.pdf.

12. Yu LX, Pharmaceutical quality by design: Product and process development, understanding, and control, *Pharmaceutical Research*, 25(4), 781-791, 2008.
13. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Draft consensus guideline, pharmaceutical development annex to q8, November 2007.
14. U.S. Food and Drug Administration The Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for industry, quality risk management, June 2006.
15. U.S. Food and Drug Administration The Center for Drug Evaluation and Research, Draft guidance for industry, pharmaceutical quality system, July 2007.
16. U.S. Food and Drug Administration The Center for Drug Evaluation and Research, Draft guidance for industry and review staff, target product profile-a strategic development process tool, March 2007.
17. Delasko JM, Cocchetto DM, Burke LB, Target product profile: Beginning drug development with the end in mind, Update, 1, 36-39, January/February 2005.
18. Yu LX, Raw A, Lionberger R, U.S. FDA question-based review for generic drugs: A new pharmaceutical quality assessment system, *Journal of Generic Medicines*, 4, 239-248, 2007.
19. Nosal R, PQLI-Criticality, International Society for Pharmaceutical Engineering Product Quality Lifecycle Implementation Berlin Conference, Berlin-Germany, 17-20 September 2007.
20. Tong C, D-Souza SS, Parker JE, Mirza T, Commentary on aaps workshop dissolution testing for the twenty-first century: Linking critical quality attributes and critical process parameters to clinically relevant dissolution, *Pharmaceutical Research*, 24, 1603-1607, 2007.
21. Garcia T, Cook G, Nosal R, PQLI key topics-criticality, design space and control strategy, *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 3, 60-68, 2008.
22. Rath, Strong, Rath & Strong's design for six sigma: Pocket guide, Rath & Strong Management Consultants/Aon Management Consulting, Lexington, 156, 2002.
23. Parks T, A science and risk-based approach for establishing critical process parameters and critical intermediate quality attributes,
[http://www.pharmachemicalireland.ie/Sectors/IPCMF/IPCMFDoelib4.nsf/wvICCNLP/2E3576E6D5211C69802570BC004BA9F8/\\$File/12+-+CPP+Poster.ppt](http://www.pharmachemicalireland.ie/Sectors/IPCMF/IPCMFDoelib4.nsf/wvICCNLP/2E3576E6D5211C69802570BC004BA9F8/$File/12+-+CPP+Poster.ppt).

24. Nosal R, Industry perspective of risk-based cmc assessment under qbd, American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting and Exposition, San Antonio-USA, 29 October-2 November 2006.
25. U.S. Food and Drug Administration The Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for industry, pat-a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance, September 2006.
26. European Medicine Agency, Human medicines-presubmission guidance: Questions and answers, March 2007.
27. Woelbeling C, Regional Process Analytical Technology Community of Practice, Creating quality by design/process analytical technology (qbd/pat) management awareness, Pharmaceutical Engineering-The Official Magazine of International Society for Pharmaceutical Engineering, 28(3), 3, May/June 2008.
28. Kushner JT, Langdon BA, Hiller JI, Carlson GT, Examining the impact of excipient material property variation on drug product quality attributes: A quality-by-design study for a roller compacted, immediate release tablet, Journal of Pharmaceutical Sciences, 100(6), 2222-2239, 2011.
29. Adam S, Suzzi D, Radeke C, Khinast JG, An integrated quality by design (qbd) approach towards design space definition of a blending unit operation by discrete element method (dem) simulation, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 42(1-2), 106-115, 2011.
30. Dubey A, Boukouvala F, Keyvan G, Hsia R, Saranteas K, Brone D, Misra T, Ierapetritou MG, Muzzio FJ, Improvement of tablet coating uniformity using a quality by design approach, American Association of Pharmaceutical Scientists Pharmaceutical Sciences Technology, 13(1), 231-246, 2012.
31. Huang J, Goolcharran C, Ghosh K, A quality by design approach to investigate tablet dissolution shift upon accelerated stability by multivariate methods, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 78, 141-150, 2011.
32. Dickinson PA, Lee WW, Stott PW, Townsend AI, Smart JP, Ghahramani P, Hammett T, Billett L, Behn S, Gibb RC, Abrahamsson B, Clinical relevance of dissolution testing in quality by design, The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal, 10(2), 380-390, 2008.
33. Dannenfelser RM, He H, Joshi Y, Bateman S, Serajuddin AT, Development of clinical dosage forms for a poorly water soluble drug I: Application of polyethylene glycol-

- polysorbate 80 solid dispersion carrier system, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93(5), 1165-1175, 2004.
34. Kuentz M, Nick S, Parrott N, Rothlisberger D, A strategy for preclinical formulation development using gastroplus as pharmacokinetic simulation tool and a statistical screening design applied to a dog study, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27(1), 91-99, 2006.
 35. Kesisoglou F, Wu Y, Understanding the effect of api properties on bioavailability through absorption modeling, *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 10(4), 516-525, 2008.
 36. Wei H, Lobenberg R, Biorelevant dissolution media as a predictive tool for glyburide a class II drug, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(1), 45-52, 2006.
 37. Okumu A, DiMaso M, Lobenberg R, Computer simulations using gastroplus to justify a biowaiver for etoricoxib solid oral drug products, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 72(1), 91-98, 2009.
 38. Kovacevic I, Parojcic J, Homsek I, Tubic-Grozdanis M, Langguth P, Justification of biowaiver for carbamazepine, a low soluble high permeable compound, in solid dosage forms based on ivivc and gastrointestinal simulation, *Molecular Pharmaceutics*, 6(1), 40-47, 2009.
 39. Okumu A, DiMaso M, Lobenberg R, Dynamic dissolution testing to establish in vitro/in vivo correlations for montelukast sodium, a poorly soluble drug, *Pharmaceutical Research*, 25(12), 2778-2785, 2008.
 40. Jantratid E, Prakongpan S, Amidon GL, Dressman JB, Feasibility of biowaiver extension to biopharmaceutics classification system class III drug products: Cimetidine, *Clinical Pharmacokinetics*, 45(4), 385-399, 2006.
 41. Tsume Y, Amidon GL, The biowaiver extension for bcs class III drugs: The effect of dissolution rate on the bioequivalence of bcs class III immediate-release drugs predicted by computer simulation, *Molecular Pharmaceutics*, 7(4), 1235-1243, 2010.
 42. Kortejarvi H, Urtti A, Yliperttula M, Pharmacokinetic simulation of biowaiver criteria: The effects of gastric emptying, dissolution, absorption and elimination rates, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30(2), 155-166, 2007.
 43. Martin-Moe S, Lim FJ, Wong RL, Sreedhara A, Sundaram J, Sane SU, A new roadmap for biopharmaceutical drug product development: Integrating development, validation, and quality by design, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100(8), 3031-3043, 2011.

44. Riley BS, Li X, Quality by design and process analytical technology for sterile products- where are we now?, American Association of Pharmaceutical Scientists Pharmaceutical Sciences Technology, 12(1), 114-118, 2011.
45. Varu RK, Khanna A, Opportunities and challenges to implementing quality by design approach in generic drug development, Journal of Generic Medicines, 7(1), 60-73, 2010.

Received = 29. 01. 2014

Accepted = 10. 06. 2014

