

„QUALITY BY DESIGN“ – PLÁNOVANÉ ŘÍZENÍ KVALITY VE FARMACEUTICKÉM PRŮMYSLU

MICHAL BENEŠ

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta
v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie,
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
michal.benes84@gmail.com, benem4aa@faf.cuni.cz

Došlo 15.11.16, přijato 16.3.17.

Klíčová slova: jištění kvality, plánované řízení kvality,
statisticky navržený experiment, procesní analytická
technologie, operační prostor

Obsah

1. Úvod
2. Jak vznikl přístup „Quality by Design“
3. Definice a cíl „Quality by Design“
4. Realizace a základní součásti „Quality by Design“
 - 4.1. Cílový kvalitativní profil přípravku
 - 4.2. Kritické kvalitativní atributy
 - 4.3. Návrh složení a informace o přípravku
 - 4.4. Návrh výrobního procesu a výrobních parametrů
 - 4.5. Operační prostor
 - 4.6. Procesní kontrola a kontrolní strategie
 - 4.7. Způsobilost procesu a kontinuální zlepšování
5. Nástroje „Quality by Design“
 - 5.1. Předchozí znalosti
 - 5.2. Hodnocení rizik
 - 5.3. Statisticky navržené experimenty
 - 5.4. Procesní analytická technologie
6. Závěr

1. Úvod

Odpovídající kvalita je ve farmaceutickém průmyslu tradičně zajištěna kontrolou vstupních materiálů, důslednými kontrolami dodržování schváleného výrobního procesu a testováním finálního produktu, který musí splňovat schválenou specifikaci¹.

Tento přístup má řadu nevýhod. Je neflexibilní, procesy se obtížně modernizují, jelikož změna procesních parametrů může vyžadovat časově náročnou změnu v registraci. Vliv kritických parametrů týkajících se složení, resp. procesu není dostatečně prozkoumaný, a proto k jeho schvalování regulátoři přistupují opatrně a k rozhodování potřebují více času. Specifikační limity jsou hojně nastaveny na základě jednoho pokusu, který často neprobíhá ve výrobním měřítku. Validace probíhá obvykle na třech šaržích, ale s minimálními změnami pro-

cesních parametrů². Téměř žádná pozornost není věnována tomu, jakým způsobem může vhodně navržený a efektivní proces zajistit kvalitu přípravku³. Je také zřejmé, že rozsáhlé testování samo neznamená zlepšení kvality produktu⁴.

Snaha o zlepšení situace a usnadnění schvalování inovativních přístupů ke tvorbě léčivých přípravků sahá do období kolem roku 2000. Novelizované právní normy platné do té doby nejen ve Spojených státech zaváděly řadu nových požadavků. Ty měly vyřešit problémy související zejména s nedostatečnou znalostí výrobců o kritických stupních výroby, avšak zároveň neúměrně prodlužovaly dobu a náklady na schvalování žádostí o registraci a o změny v registracích. Negativním důsledkem legislativních změn byla také neochota výrobců k zavádění nových technologií, pramenící z nedostatku informací o tom, jakým způsobem budou regulační autority na takové inovace nahlížet. Výrobci tak často raději udržovali neekonomické výrobní postupy, udává se až 50% podíl odpadu z celkového objemu výroby⁵, a nutné změny, které by vedly ke snížení výrobních nákladů a k technologickému rozvoji, odkládali. Docházelo k častým výpadkům výroby⁶.

2. Jak vznikl přístup „Quality by Design“

V roce 2002 přišla FDA s iniciativou *Správná výrobní praxe pro 21. století*, jejímž hlavním cílem je modernizace lékové regulace a způsobu řízení kvality ve farmaceutickém průmyslu prostřednictvím přístupu založeného na hodnocení a řízení rizik⁷. Podle tohoto konceptu má být kvalita, bezpečnost a účinnost zabudována výrobcem do přípravku v co nejranější fázi jeho životního cyklu⁷ a má být založena na důkladné znalosti vlastností formulace a proměnných procesů⁸. Tento přístup se nazývá Quality by design (QbD), česky je možné jej pojmenovat jako plánované řízení kvality a publikován byl již v roce 1985 (cit.⁹). Pro použití ve farmaceutickém vývoji byly zapracovány do směrnic Mezinárodní komise pro harmonizaci (ICH), které obsahují nejen definice a rozsah požadavků, ale také velmi podrobné pokyny, příklady provedení a možné způsoby implementace⁴. Z hlediska QbD je nejvýznamnější směrnice ICH Q8 Pharmaceutical development¹⁰. V ní je vymezen rozdíl mezi tradičním, také minimálním a vylepšeným přístupem k farmaceutickému vývoji QbD.

Směrnice ICH Q8 klade důraz na úroveň dosažených znalostí, nikoliv na objem generovaných dat⁶. Je zřejmé, že do operačního prostoru (Design Space, DS) ani není možné zahrnout všechny proměnné vývoje, resp. výroby léčivých přípravků. Při definování DS jsou proto uvažovány především ty proměnné, které představují riziko pro kvalitu, bezpečnost, nebo účinnost léčivého přípravku.

S ohledem na míru rizika je třeba systematicky určit kritické jakostní ukazatele vstupních materiálů (tzv. Critical Quality Attributes, CQA) a kritické procesní parametry (Critical Process Parameters, CPP). Součástí QbD je proto směrnice ICH Q9 Quality risk management, která popisuje principy systematického řízení rizik spojených s výrobou a vývojem léčivých přípravků a také nástroje, které je k tomu možné použít. Řízení rizik podle ICH Q9 má být založeno na vědeckých poznatcích a mělo by za každých okolností směřovat k ochraně pacienta. Úroveň úsilí věnovaného řízení rizik by mělo být úměrné míře následků rizika⁶.

Poslední součástí QbD představuje směrnice ICH Q10 (pharmaceutical quality system), jejíž funkcí je doplnit požadavky směrnic Q8 a Q9 v oblasti řízení kvality ve farmaceutických firmách. Požadavky jsou založené na využití pokročilých znalostí procesů a vlastností přípravků, například statisticky vyhodnocených dat nasbíraných ve výrobě za delší časový úsek tak, aby bylo možné kvalitu nepřetržitě zlepšovat. Zlepšováním kvality se zde rozumí nejen vylepšování bezpečnosti, kvality a účinnosti přípravků, ale také zvyšování robustnosti a efektivnosti výrobních procesů a zlepšování systému jistění jakosti. Systém kontinuálního zlepšování kvality má umožnit snadné a systematické zavádění inovativních přístupů a posílit propojení poznatků získaných ve vývoji přípravku s výrobou⁶.

3. Definice a cíl „Quality by Design“

Podle definice uvedené ve směrnici ICH Q8 je QbD systematický přístup k vývoji, který začíná definováním cílů, klade důraz na důkladnou znalost produktu a procesu a na řízení procesů a je založený na vědeckých znalostech a řízení rizik týkajících se kvality¹³. Rozšířená definice popisuje QbD navíc jako vědecký, holistický a proaktivní přístup orientovaný na pacienta, který začíná definováním kvalitativních cílů, kterých je dosaženo na základě znalosti produktu, výrobního procesu a způsobu kontroly výrobního procesu⁹. Cíle, rizika i znalosti jsou stanoveny, resp. získány za použití specifických nástrojů QbD. Pomocí QbD je možné navrhnout flexibilní a zároveň robustní výrobní proces a formulaci, které je možné v definovaných, a zároveň zaregistrovaných mezích přizpůsobit tak, aby přípravek vždy dosahoval konzistentní kvality³.

Juran, autor principů QbD, věřil, že většina problémů s kvalitou souvisí s tím, jakým způsobem byla v počátku kvalita naplánována a zabudována do produktu¹⁴. Znalost procesu a jeho kontrolní mechanismy poskytují dostatečnou zárukou toho, že přípravek splní požadavky uvedené ve specifikaci, čímž je umožněno dokonce i propouštění výrobní šarže v reálném čase³. Finální testování hotového produktu podle specifikace tak při výrobě podle principů QbD slouží výhradně k potvrzení dosažené kvality produktu, nikoliv k hodnocení konzistence výroby a jejímu řízení¹⁵.

Cílem QbD je systematické získávání a účelné využívání vědeckých a inženýrských poznatků napříč životním

cyklem přípravku¹⁶. Jeho zavedením se regulační autority snaží podpořit farmaceutické firmy ve vytváření předvídatelných a robustních procesů, které zajišťují definovanou kvalitu vyráběných přípravků⁶.

Mezi dalšími cíli zavedení principů QbD je možné uvést:

- Snížení variability produktu a chybovosti výroby, předcházení nutnosti stahování vadných přípravků z distribuce.
- Zvýšení efektivity vývoje a výroby díky systematickému přístupu, QbD může usnadnit vypracování analýzy hlavní příčiny v případě výskytu závady v jakosti produktu, znalost modelu procesu v malém měřítku může výrazně urychlit proces zvyšování měřítka výroby.
- QbD může urychlit registrační řízení a usnadnit zavádění poregistračních změn; rozsáhlá znalost procesu může nahradit nutnost poregistračního změnového řízení⁴.

4. Realizace a základní součásti „Quality by Design“

Charakteristickým rysem farmaceutického vývoje je skutečnost, že každý přípravek je unikátní a vyžaduje individuální přístup, a proto není možné vytvořit univerzální pracovní návod na QbD (cit.⁶). Zároveň je možné způsobem QbD přistupovat k řešení problémů v mnoha různých oblastech ve farmaceutickém průmyslu, a to od vývoje syntézy účinných látek, přes formulační, analytický a biofarmaceutický vývoj, až po různé procesy ve výrobě¹⁷.

Základním krokem na začátku vývoje léčivého přípravku podle principů QbD je vytvoření cílového kvalitativního profilu přípravku (Quality Target Product Profile, QTPP), tj. definování vlastností, které by v ideálním případě měl finální přípravek mít v závěru výroby. Mezi těmito vlastnostmi je dále nutné pomoci analýzy rizik identifikovat ty, které mají potenciálně kritický vliv na kvalitu z hlediska bezpečnosti pro pacienty a z hlediska účinnosti přípravku. Tyto parametry se v QbD terminologii označují jako kritické kvalitativní atributy CQA. Hodnotí se ty, které souvisejí se složením lékové formy (kritické materiálové atributy, Critical Material Attributes, CMA) a parametry související s výrobním procesem (kritické procesní parametry CPP)¹⁸.

Vliv jednotlivých CMA/ CPP se obvykle vyhodnocuje na základě statisticky navržených experimentů (Design of Experiment, DoE), jejichž analýzou, resp. na základě předchozí znalosti (tzv. prior knowledge) je možné definovat DS (cit.⁶). Znalost vícerozměrného DS se následně použije pro definování flexibilního a robustního výrobního procesu, který je možné ve stanovených rozmezích přizpůsobovat, a i přes variabilitu vstupních proměnných, resp. odchýlení od optimálních hodnot v průběhu procesu, docílit konzistentního výstupu¹⁹.

Na základě vyhodnocení analýzy rizik, resp. důležitosti kritických atributů kvality přípravku CQA, a znalosti DS je také ustanovena strategie řízení. Jde o sadu rutinních kontrolních mechanismů, tj. nastavení analýz vstupních

surovin, resp. meziproduktů a měření procesních parametrů během všech výrobních stupňů, které udržují produkt a výrobní proces v rámci definovaného DS a poskytují tak záruku dosažení požadované kvality přípravku QTPP (cit.¹¹).

Prostřednictvím dlouhodobého sběru dat o vstupních materiálech a systematického vyhodnocování výrobních parametrů je možné výrobu průběžně optimalizovat a zlepšovat její robustnost a efektivitu¹⁸.

4.1. Cílový kvalitativní profil přípravku

Cílový kvalitativní profil přípravku QTPP je prospektivní souhrn údajů a vlastností, které by přípravek měl mít, aby byl bezpečný, a aby opakovatelně zajistil zamýšlený terapeutický účinek. Není možné zabudovat kvalitu do přípravku, pokud nejsou stanoveny kvalitativní parametry, kterých chceme docílit¹⁵. Definování QTPP může formulačním specialistům pomoci vytvořit vhodnou strategii a lépe soustředit úsilí a aktivity ve vývoji definovaným směrem⁹.

Pro pevné lékové formy s okamžitým uvolňováním patří mezi QTPP například zkoušky totožnosti, obsahu, vlastností lékové formy (např. pevnost, rozměry, barva), čistota, deklarovaná doba použitelnosti, disoluce, atd. Pro generické přípravky je při definování požadované kvality QTPP vzorem originální léčivý přípravek, některé parametry ale mohou vycházet odjinud, např. z literatury, nebo z lékopisu. U originálních přípravků je situace složitější, nemají žádnou předlohu a parametry je nutné odvodit například ze zamýšleného použití, lékové formy, síly, informací získaných z preformulační charakteristiky účinné látky apod.¹². Do jisté míry je potom možné QTPP použít pro návrh specifikace přípravku³.

4.2. Kritické kvalitativní atributy

Farmaceutická výroba se obvykle skládá z řady samostatných po sobě jdoucích operací, na jejichž konci stojí léčivý přípravek, který je zpravidla tvořen směsí účinné a pomocných látek³. Takto složitý systém poskytuje velké množství stupňů volnosti, jejichž variabilita může významným způsobem ovlivňovat kvalitu přípravku. Identifikace proměnných, které mají na kvalitu přípravku potenciálně kritický vliv CQA, se provádí pomocí analýzy rizik. Rizika se vyhodnocují z hlediska bezpečnosti a účinnosti, neboli závažnosti potenciální újmy, kterou může pacient utrpět, pokud sledovaný parametr, definovaný při vytváření QTPP, překročí stanovenou mez, a to na základě dřívější znalosti daného procesu, nebo vlastností podobných molekul/lékových forem, případně s použitím relevantních dat z literatury, apod.¹⁹. Pravděpodobnost výskytu, detegovatelnost a zvladatelnost rizika v tomto případě neovlivňují kritičnost atributu⁴.

CQA jsou fyzikální, chemické, biologické, nebo mikrobiologické vlastnosti a charakteristiky přípravku, které mají splňovat vhodný limit, rozmezí nebo distribuci, aby

byla zajištěna požadovaná kvalita. U pevných lékových forem jsou typickými kritickými kvalitativními atributy CQA ty, které mají vliv na čistotu, sílu, uvolňování léčivé látky a stabilitu¹³. Mezi nekritické atributy pevných lékových forem je obvykle možné zařadit barvu, tvar, vůni, oděr a další⁴. CQA jiných typů lékových forem mohou navíc zahrnovat vlastnosti pro ně typické – např. aerodynamické vlastnosti inhalačních přípravků, sterilita parenterálních přípravků, případně adhezivita transdermálních přípravků. U vstupních materiálů, resp. meziproduktů se za CQA obvykle považují např. distribuce velikosti částic nebo sypaná hustota¹³.

4.3. Návrh složení a informace o přípravku

Základním cílem návrhu složení přípravku a získání dostatečných informací (např. vliv funkčních excipientů) o něm je vytvořit robustní produkt, který dosahuje navrhovaného kvalitativního profilu (QTPP) a uchovává si jej po celou dobu své použitelnosti. Vývoj robustní formulace s vhodně vytipovanými a zvládnutými kritickými kvalitativními atributy (CQA) vyžaduje pečlivé uvážení významu a vlivu všech relevantních fyzikálních, chemických a biologických vlastností vstupních materiálů, především účinné látky. Mezi fyzikálními vlastnostmi jde především o velikost a morfologii částic, polymorfismus, rozpustnost napříč pH, pravou disoluci, hygroskopicitu a teplotu tání. Chemické vlastnosti zahrnují především pKa, chemickou stabilitu v pevné fázi i v roztoku, fotolytickou a oxidativní stabilitu. Z biologických vlastností je nutné sledovat především rozdělovací koeficient, permeabilitu a biodostupnost. Podobné vlastnosti se sledují také u pomocných látek zamýšlených pro použití v dané formulaci, které svým vlivem na stabilitu, vyrobiteľnost a biodostupnost také představují významný zdroj variability vlastností přípravku⁴.

Robustní formulaci, tedy formulaci, která žádnou svojí vlastností není na hranici splnění specifičacních kritérií, je možné získat na základě provedení optimalizační studie. Bez optimalizace je zvolené složení považováno za rizikové, protože není zjištěn vliv složení, či kvality materiálů na kvalitu nebo chování léčivého přípravku⁴.

Podstatou optimalizace složení je nalezení kritických vlastností materiálů CMA a jejich provázání s kritickými ukazateli kvality přípravku CQA. V identifikaci kritických kvalitativních atributů použitých materiálů CMA se uplatňuje analýza rizik, event. vědecké znalosti a zkušenosti formulačního specialisty. S vytipovanými CMA se provede vlastní optimalizace, obvykle pomocí DoE, tj. stanoví se rozmezí, resp. DS, pokud se jedná o kombinaci více parametrů, v nichž použitý materiál zaručuje dosažení vyhovujících CQA přípravku. Poslední součástí optimalizace složení je určení strategie kontrol, pomocí kterých je možné efektivně odfiltrovat materiály s nevyhovujícími CMA (cit.⁴).

4.4. Návrh výrobního procesu a výrobních parametrů

Výrobní procesy ve farmaceutickém průmyslu se obvykle skládají z několika samostatných operací a za dostatečně dobře popsané je možné je označit tehdy, pokud jsou popsány všechny kritické zdroje variability, pokud je variabilitu možné udržet pod kontrolou a pokud je možné přesně a spolehlivě předpovědět kritické kvalitativní ukazatele CQA přípravku⁴. Za součást výrobního procesu se považuje také personál, vzorkování a zacházení se vzorky, kontrola, údržba, apod.⁷

Směrnice ICH Q8 definuje kritické výrobní parametry CPP jako parametry, jejichž změna má přímý vliv na kritické ukazatele kvality přípravku CQA a je proto třeba je sledovat a řídit tak, aby byla zajištěna požadovaná kvalita¹³. Při identifikaci CPP a získávání potřebných informací o procesu se postupuje velmi podobně jako u kritických atributů materiálů CMA a zahrnuje vytvoření přehledu všech možných procesních parametrů, které mohou ovlivnit kvalitu přípravku. Všechny parametry jsou podrobeny analýze rizik. S těmi, které jsou identifikovány jako potenciálně kritické, se provádí optimalizační studie. Experimentálně, tj. např. pomocí DoE, se ověří úroveň, rozmezí, event. DS rizikových procesních parametrů jednotlivých operací, ze kterých sestává výroba přípravku. Na základě experimentálního zjištění vlivu kritických parametrů procesu CPP je ustanovena kontrolní strategie, která pomáhá zajistit požadovaný průběh procesu⁴.

Cílem je vytvořit předvídatelný a robustní proces, tj. takový, který zajistí dosahování požadované kvality a chování přípravku na základě znalosti proměnlivosti a vlivu kritických procesních parametrů a jejich vzájemných závislostí⁴. Přidanou hodnotou rozšířené znalosti je také nižší frekvence výskytu výrobních odchylek, nižší chybovost a lepší využití zdrojů, zejména pracovního času zařízení resp. personálu⁷.

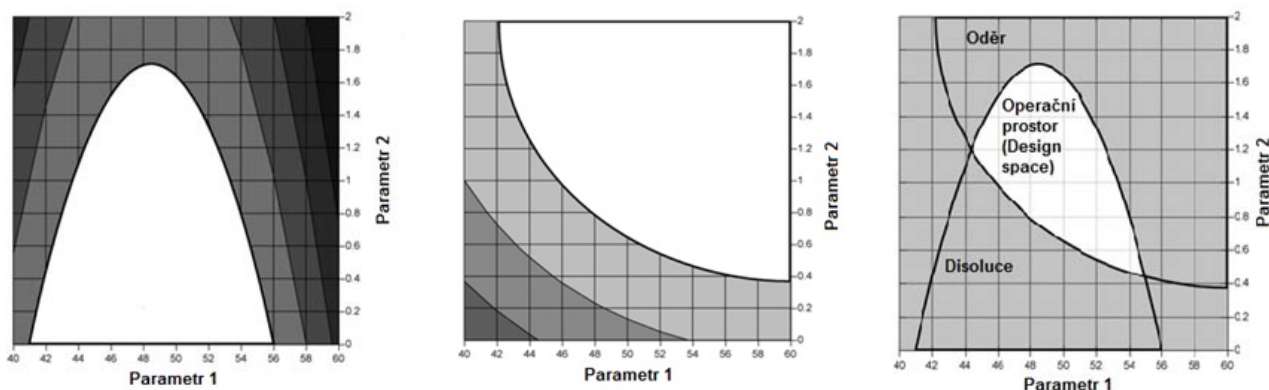
4.5. Operační prostor

Operační prostor DS je možné chápat jako množinu znalostí a ponaučení ze zkušeností a jeho hlavním účelem je usnadnit rozhodování. Ve farmaceutickém průmyslu je DS shrnutím zkušeností získaných během vývoje přípravku a uvedených v relevantní části dossieru⁷.

Podle definice ICH Q8 je DS vícerozměrná kombinace a interakce vstupních proměnných (tj. vybraných jakostních ukazatelů materiálů CMA a kritických procesních parametrů CPP), u níž bylo prokázáno, že poskytuje požadovanou kvalitu přípravku. Úprava procesních parametrů, resp. ve složení, které je uvnitř DS, není považováno za změnu. Naopak změna mimo hranice DS vyvolá potřebu poregistračního změnového řízení. DS je navrhován a předkládán k registraci žadatelem a podléhá hodnocení a schvalování registrační autoritou¹³. Předložení DS je nejpřímějším způsobem, jak registrační autoritě prezentovat a doložit dostatečnou znalost procesu¹⁵.

Obvykle je DS definován pomocí vícerozměrných experimentů (např. obr. 1), tj. takových, které obsahují více než jednu proměnnou v jednom pokusu, resp. sadě pokusů, provedených v laboratorním měřítku. Pro použití ve výrobě je pak nutné vhodným způsobem prokázat, že vytvořený model reprezentuje i proces jiné velikosti. To je možné, např. pokud je DS postaven na bezrozměrných parametrech, případně na parametrech, které na měřítku výroby nejsou závislé. Součástí DS mohou být také statistická data získaná v minulosti, která jsou relevantní ke konkrétní výrobní operaci, resp. k použitým surovinám². Registrační autoritě se DS předkládá ve formě rozmezí kritických vlastností materiálu a procesních parametrů CMA a CPP a jejich vlivu na kritické ukazatele kvality přípravku CQA, anebo ve formě matematického popisu vztahů vstupních proměnných¹³.

Možnost pohybovat se v rámci registrovaného DS umožňuje výraznou flexibilitu, např. při pozdější optimalizaci procesu, nebo při nutnosti zaměnit vstupní materiál za jiný, s jinou funkční charakteristikou³. Znalost DS určuje



Obr. 1. Příklad definování operačního prostoru¹⁰; Levý obrázek – bílá barva disoluce na 80 %, nejtmaší barva disoluce 60–65 %. Prostřední obrázek – bílá barva oděr pod 2 %, nejtmaší barva oděr 4–5 %. Pravý obrázek – výsledný operační prostor

je rozsah změny CPP/CMA, kterou je ještě možné provést, aby CQA ještě odpovídaly požadované kvalitě přípravku, tj. splňovaly specifikaci, resp. QTPP (cit.⁹).

4.6. Procesní kontrola a kontrolní strategie

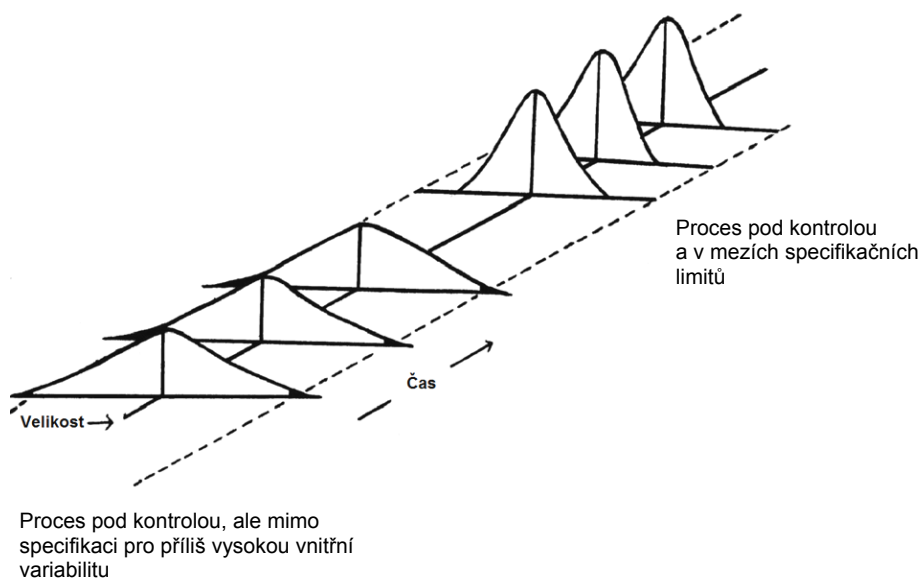
Kontrolní strategie je definována jako plánovaná sada kontrol, odvozená z pokročilé znalosti materiálů, přípravku a výrobního procesu. Zajišťuje, aby proces probíhal v rámci definovaného DS, a tedy že přípravek splňuje definovaný QTPP. Jinými slovy kontrolní strategie zajišťuje, aby proces probíhal tak, že je stále zajištěna požadovaná kvalita (mezi)produktu. Navrhuje se pomocí analýzy rizik, hodnocené na základě kritických ukazatelů kvality přípravku CQA. Kontrolní strategie může zahrnovat kontrolu organizačních procesů, např. transport materiálu, kontrolu výrobních procesů, resp. jednotlivých operací, kontroly výrobních zařízení a prostor, monitorování DS, meziprocesních kontrol, propouštěcích analýz, analýz vstupních materiálů nebo stabilitních testů¹⁹. Kontrolní strategie je závislá na konkrétním přípravku a měla by minimálně zajistit vyhovující hodnoty kritických parametrů procesu CPP a kritických vlastností výchozích materiálů CMA, tedy nejvýznamnější zdroje variability kvality přípravku, tak aby kvalita přípravku byla v limitech definovaných v QTPP (cit.¹³).

Kontrolní strategie může zahrnovat tři úrovně kontrol. Úroveň 1 využívá automatické regulační monitorování kritických ukazatelů kvality produktu CQA na výstupu v reálném čase. Tento způsob je možné nejlépe přizpůsobovat konkrétní výrobní operaci. Sledují se vstupní kritické kvalitativní atributy materiálu CMA a kritické procesní parametry CPP. Jakmile je detegována změna mimo dovolené rozmezí, dojde k automatické úpravě parametrů tak,

aby bylo zajištěno dosažení požadovaných CQA přípravku³. Tento způsob kontroly poskytuje oproti testování finálního produktu nejvyšší jistotu kvality. Testování v reálném čase lze provést pomocí vhodné procesní analytické technologie, nebo pomocí prediktivních zástupných parametrů, tzv. surogátů, které jsou součástí modelu a mohou nahradit testování konečného produktu. Úroveň 2 je založena na kombinaci redukovaného testování finálního přípravku a částečné kontroly vstupních materiálů a parametrů procesů CMA a CPP. Čím důkladnější jsou kontroly na vstupu CMA a CPP, tím více je možné testování redukovat na konci. Jako úroveň 3 se označuje tradiční přístup k zajišťování kvality, který se v průmyslu dosud v Evropě používá nejčastěji, a který se vyznačuje rozsáhlým testováním finálního přípravku, těsně nastavených norem pro vstupní materiály i pro hodnoty procesních parametrů pevně předepsaných v operačních listech. Zdroje variability jsou však v tomto případě nedostatečně charakterizovány. Ověřují se pouze pomocí 3 stejně nastavených pilotních šarží a vliv materiálových a výrobních parametrů CMA a CPP na kvalitativní atributy přípravku CQA není dostatečně popsán. Takto kontrolovaný proces je neflexibilní, protože každá jeho změna vyžaduje kontakt s regulační autoritou⁴.

4.7. Způsobilost procesu a kontinuální zlepšování

Způsobilost procesu (process capability) je míra vnitřní variability ustáleného procesu, resp. jeho výsledků, tj. jednotlivé výsledky nevykazují trend apod., a jeho schopnosti splnit limity specifikace (viz obr. 2). Je možné ji popsat také jako míru využití specifikačního limitu souborem výsledků daného procesu, jejichž variabilita odpovídá vnitřní variabilitě procesu⁴.



Obr. 2. Způsobilost procesu⁹

Způsobnost procesu je možné kvantifikovat pomocí tzv. indexu způsobnosti, který slouží jako měřítko kontinuálního zlepšování procesů, zaměřeného na snižování vnitřní variability procesů a vstupních materiálů. Kontinuální zlepšování je podle QbD soubor aktivit, obvykle rozdělených do pěti fází a nazývá se DMAIC, tj. Define, Measure, Analyze, Improve, Control¹⁹:

- definování problému a nastavení specifických cílů projektu,
- měření klíčových aspektů současného procesu a sběr relevantních dat,
- analyzování dat a vyhledání hlavních příčin problému,
- zlepšení a optimalizace současného procesu založené na datech získaných analýzou, případně pomocí výsledků statisticky navrženého experimentu,
- kontrola, sledování a řízení procesu tak, aby případnou odchylku bylo možné napravit dříve, než by mohla způsobit vadu.

U dříve zavedených přípravků se kontinuální zlepšování zaměřuje na analýzu historicky získaných výrobních dat. Například pomocí multivariační analýzy vyhledává mezi vlastnostmi surovin a hodnotami procesních parametrů souvislost s odchylkami anebo výrobními vadami. Nové přípravky s registrovaným DS proces průběžného zlepšování výrazně usnadňují, protože vylepšený proces v rámci DS není nutné znovu registrovat⁴.

5. Nástroje „Quality by Design“

5.1. Předchozí znalosti

Ačkoliv termín předchozí znalost není ve směrnici ICH Q8 přesně definován, vyskytuje se zde, a nejen ve spojitosti s QbD se používá hojně. Předchozí znalost lze v QbD získat pouze praxí a ze zkušenosti, nikoliv vzděláním. Slovo „předchozí“ (prior) zde neodkazuje pouze na znalost získanou dříve, ale vyjadřuje také vlastnický vztah k informaci a její důvěrnost, neboť často jde o znalosti, k jejichž získání byly vynaloženy nemalé prostředky².

Předchozí znalost může zahrnovat poznatky získané při vývoji léčivé látky a léčivého přípravku, případně vývoje jiného přípravku, poznatky o vstupních materiálech, jejich funkčních vlastnostech a případné variabilitě vlastností, poznatky o výrobním procesu, konkrétním zařízení nebo jeho funkční části, zkušenosti získané při výrobě a testování podobných lékových forem, resp. léčivých přípravků včetně příčin případných výrobních odchylek nebo reklamací zákazníků¹⁹.

Vytváření předchozí znalosti, např. model DoE definující procesní parametry CPP konkrétní výrobní operace, je často možné naplánovat tak, aby je bylo možno použít univerzálně pro všechny přípravky zpracovávané touto operací, např. testováním nejhoršího případu².

5.2. Hodnocení rizik

Hodnocení rizik je systematický proces organizování informací, který umožňuje efektivní a cílené zaměření zdrojů během vývoje na parametry, které mají kritický vliv na kvalitu přípravku a na průběh procesu. Jde o nástroj, kterým se rizika proaktivně vyhledávají, vědecky hodnotí a následně řídí¹⁹. Obvykle se uplatňuje v raných fázích vývoje. Bez přihlédnutí k významu jednotlivých rizik a jejich racionální prioritizace může docházet k neúčelnému testování a provádění experimentů, které neposkytují nepostradatelné informace, zatímco klíčové proměnné zůstanou opominuty².

Rizika se vyhodnocují na základě závažnosti případných důsledků, četnosti výskytu a možnosti včasné detekce a nápravy. Každému z hodnotících kritérií, konkrétního rizika, je přidělena hodnota na číselné stupnici. Jejich součin, tzv. číslo priority rizika (Risk Priority Number, RPN), je kvantitativní mírou rizika a umožňuje seřadit rizikové parametry podle jejich významu¹⁹.

Hodnocení významu rizik by mělo být založeno na odborných znalostech a zkušenostech týmu specialistů v relevantních disciplínách¹⁹. Probíhá především s přihlédnutím k ochraně pacienta a v rozsahu úměrném potenciálním následkům rizik⁴. Nástroje, které je k hodnocení rizik možné použít, jsou uvedeny ve směrnici ICH Q9 (cit.¹⁰) a patří mezi ně např. diagramy, histogramy, odškrtačací seznamy, analýza stromu událostí, filtrování a řazení rizik, analýza možného výskytu a vlivu vad (tzv. FMEA – Failure Mode Effect Analysis), analýza možných vad, jejich důsledků a kritičnosti (tzv. FMECA – Failure Mode, Effect and Criticality Analysis), předběžná analýza zdrojů rizika (preliminary hazard analysis)¹⁰.

5.3. Statisticky navržené experimenty

Proces výroby léčivého přípravku se obvykle skládá z několika výrobních kroků. Seznam vstupních a výstupních parametrů každého z nich může být velmi obsáhlý. Značný objem různých vlastností doprovází i výběr vhodných excipientů a je zřejmé, že není možné experimentálně prověřit všechny dostupné kombinace³. Pomocí nástrojů pro vyhodnocování rizik a na základě uplatnění předchozích znalostí je možné určit a empiricky seřadit podle důležitosti faktory, které mají potenciálně kritický vliv na kvalitu přípravku. Jedná se především o faktory spojené s vlastnostmi vstupních materiálů, nastavením procesních parametrů a vlastnostmi zařízení^{1,13}.

Statistický návrh experimentu je strukturovaný a organizovaný přístup, pomocí něhož je možné určit vliv zvolených vstupních faktorů na vybrané odezvy. Při vývoji léčivých přípravků se jako vstupní faktory obvykle volí vlastnosti výchozích materiálů, např. viskozita pojiva, velikost částic, apod. a vstupní parametry, např. rychlost postřiku, délka granulace, zatímco jako odezvy je vhodné vybírat kritické kvalitativní atributy přípravku CQA, kterými jsou např. rozpad tablet, disoluce apod.¹.

Pomocí DoE je možné prokázat, resp. kvantifikovat skutečný vliv vytípaných faktorů. Kombinací několika DoE, které popisují proměnné jednotlivých součástí, složení a výrobního procesu, je možné poskládat mechanistický model, který popisuje chování celého systému a vysvětluje vliv a význam všech vstupních proměnných na CQA přípravku¹.

Na základě získaného modelu je možné v rámci DS najít optimální kombinaci výrobních parametrů přizpůsobených aktuálním vlastnostem vstupních materiálů a dosáhnout kvality přípravku definované na začátku v jeho cílovém kvalitativním profilu. Vytvořením mechanistického modelu, a tedy dosažením podrobné znalosti produktu a výrobního procesu, je také naplněn hlavní cíl QbD (cit.⁴).

5.4. Procesní analytická technologie

Kvalita přípravků vyrobených tradičním způsobem je řízena/zabezpečena prostřednictvím pevně stanovených kontrol výrobních operací a vstupních materiálů, resp. meziproduktů a produktů. Variabilita takto řízeného procesu není v žádném kroku nijak eliminována a v průběhu výroby může postupně narůstat. Projevuje se proměnlivostí kvality produktu a představuje zvýšené riziko ztráty nevyhovující šarže¹⁸.

Naproti tomu dynamické řízení procesu, založené na použití procesní analytické technologie (Process Analytical Technology, PAT), umožňuje přizpůsobení procesních parametrů aktuálním vlastnostem materiálu. Výsledkem je výrazné snížení variability a velmi konzistentní kvalita přípravku¹⁸.

Směrnice ICH Q8 definuje PAT jako systém pro navrhování, analyzování a kontroly výroby pomocí měření kvalitativních ukazatelů (CMA, CPP a CQA) v reálném čase¹³. Kontinuální monitoring pomocí PAT umožňuje včasnou detekci případné odchylky a event. vhodné přenastavení procesních parametrů. Napomáhá udržovat průběh procesu v rámci definovaného DS a zajistit tak požadovanou kvalitu přípravku⁴.

Jako konkrétní nástroje PAT se uplatňují především multivariační sběr dat a jejich analýza a moderní procesní analyzátoři, tj. nástroje procesní analytické chemie¹². Získání vícerozměrných dat a vytvoření multifaktoriálního modelu vyžaduje rozsáhlé předchozí experimentální testování, s jehož pomocí se identifikují kritické parametry. Získané poznatky se integrují do kontrolní strategie procesu tak, aby došlo k propojení jakostních ukazatelů přípravku (CQA) s průběhem procesu. Na základě systematicky získaných procesních dat je také možné proces průběžně optimalizovat⁴. Příkladem procesních analyzátorů může být laserová difrakce pro měření velikosti částic při sprejovém sušení, nebo HPLC při měření homogenity tekuté směsi při mísení¹².

6. Závěr

QbD je moderní způsob práce, jehož hlavním cílem je, co možná nejefektivněji a s co největší mírou jistoty, zajistit přípravek předem definované kvality. Pomocí QbD je možné získat maximální možné znalosti o surovinách, výrobních procesech a jejich vlivu na kvalitu přípravku¹². Jako největší nevýhoda využití přístupu QbD se nejčastěji uvádí výrazný nárůst nákladů za vývoj, který souvisí se zvýšeným objemem laboratorních experimentů a výraznou administrativní zátěží spojenou s vytvářením požadované dokumentace. To může být limitující zejména pro menší biotechnologické firmy, které lze v současnosti považovat za jeden z nejvýznamnějších zdrojů inovací a nových originálních přípravků ve farmaceutickém průmyslu⁶. U naopak pozitivní dopovědi firem je spíše než nárůst celkových nákladů možné očekávat přerozdělení zdrojů/prostředků směrem od výroby k vývoji²⁰ a k zajištění potřebných dovedností pracovníků¹².

Naopak pozitivní dopad má QbD, podle názoru odborné veřejnosti, nejenom na vnitřní procesy výrobce, ale je výhodný také pro pacienty¹¹. Zatímco výrobce může využít pokročilé znalosti produktu a procesu ke zvýšení výtěžku procesů výroby, nižšímu výskytu a snadnějšímu řešení výrobních odchylek, průběžné optimalizaci a zlevnění výroby, k usnadnění rozhodování a k výraznému snížení chybovosti⁹, přínos pro pacienta spočívá především v tom, že kultura QbD usnadňuje zavádění inovativních řešení a vývoj nových technologií zaměřených na lepší péči o pacienta¹¹.

FDA považuje QbD za způsob, kterým lze výrazně zlepšit kvalitu léčivých přípravků a zároveň zjednodušit administrativu, spojenou s registrací nových přípravků. Od 1. 1. 2013 je v USA QbD pro nově registrované generické přípravky s obsahem malých molekul jako účinných látek povinné. V Evropě je zatím použití QbD volitelné, ale lze očekávat, že evropská léková agentura EMA bude americký přístup následovat⁶.

Odhaduje se, že během deseti let bude QbD samozřejmou součástí farmaceutického průmyslu. Avšak toto odvětví se ani tak nestane běžným komoditním průmyslem²⁰. Vždy bude zachována určitá úroveň empirických znalostí, jejichž platnost je třeba validovat tradičním způsobem⁶.

Použité zkratky

FDA	food and drug administration
QbD	quality by design
ICH	International conference on harmonization
DoE	design of experiment
PAT	process analytical technology
QTPP	quality target product profile
CQA	critical quality attributes
CPP	critical process parameters
CMA	critical material attributes
DoE	design of experiment
DS	design space
FMEA	failure mode effect analysis

FMECA failure mode, effect and criticality analysis
 RPN risk priority number
 FDA food and drug administration
 DMAIC define, measure, analyze, improve, control

LITERATURA

- Sumit K., Shikha T., Deepika T., Ashsih B.: *Pharm. Anal. Qual. Assur.* 4, 1 (2012).
- Martin-Moe S., Lim F. J., Wong R. L., Sreedhara A., Sundaram J., Sane S. U.: *J. Pharm. Sci.* 100, 3031 (2010).
- Yu L. X.: *Pharm. Res.* 25, 781 (2008).
- Yu, L. X., Amidon G., Khan M. A., Hoag S. W., Polli J., Raju G. K., Woodcock J.: *AAPS J.* 16, 771 (2014).
- Rathore A. S., Winkle H.: *Nat. Biotechnol.* 27, 26 (2009).
- Elliot P., Bilingham S., Bi J., Zhang H.: *Pharm. Bioprocess. J.* 105 (2013).
- McConnell J., Nunnally B. K., McGarvey B.: *J. Val. Tech.* 16, 30 (2010).
- Eziokwu N. V.: *Internat. J. Current Pharm. Rev. Res.* 4, 110 (2014).
- Purohit P. J., Shah K. V.: *Pharm. Sci. Monitor.* 4, 110 (2013).
- Food and drug administration: Guidance for industry Q8(R2) Pharmaceutical development, (listopad 2009). <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>, staženo 28. 4. 2016.
- Cook J., Cruanes M. T., Gupta M., Riley S., Crison J.: *Pharm. Sci. Technol.* 15, 140 (2014).
- Varu R. K., Khanna A.: *J. Generic Med.* 7, 60 (2009).
- Food and drug administration: Guidance for industry Q9 Quality risk management, (červen 2006). <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>, staženo 28. 4. 2016.
- Savic I. M., Marinkovic V. D., Tasic L., Krajnovic D.: *Accred. Qual. Assur.* 17, 627 (2012).
- Cogdill R. P., Drennen J. K.: *J. Pharm. Innov.* 3, 23 (2008).
- Dickinson P. A., Lee W. W., Stott P. W., Townsend A. I., Smart J. P., Ghahramani P., Hammett T., Billett L., Behn S., Gibb R. C., Abrahamsson B.: *AAPS J.* 10, 380 (2008).
- Vogt F. G., Kord A. S.: *J. Pharm. Sci.* 100, 797 (2011).
- Rathore A. S.: *Curr. Opin. Chem. Eng.* 6, 1 (2014).
- Patil A. S., Pethe A. M.: *Int. J. Pharm. Qual. Assur.* 4, 13 (2013).
- Kourti T., Davis B.: *Pharm. Eng.* 32, 52 (2012).
- Zhang L., Mao S.: *Asian J. Pharm. Sci.* 11, 144 (2016).
- D'Souza S. S., Lozano R., Mayock S., Gray V.: *Dissolut. Technol.* 17, 41 (2010).

M. Beneš (*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové*): **Quality by Design – Planned Quality Management in Pharmaceutical Industry**

Quality by design is a systematic approach to drug product development and manufacturing that starts by defining the target product quality. It continues with an assessment of the risks to product quality that are involved in the characteristics of the raw materials and in the parameters of the manufacturing process. At the following stage, the actual impact of the characteristics and parameters identified is found through experiments and the design space is defined on that basis. Design space is an abstract multidimensional space in which the desired product quality can be attained by changing and controlling the variables. Based on the advanced knowledge of the product and the process obtained, the process can be optimized effectively and an appropriate control strategy set at points representing the greatest risk to quality or at points where information can be obtained well enough in advance to allow for reversing (by an appropriate adjustment of the process conditions) a potentially inappropriate course of the process. The information gained through the use of quality-by-design tools can then be used to accelerate the registration process of a new drug product and, in particular, for a substantial increase of manufacturing process efficiency and of the certainty that the desired product quality will be achieved.