

A Quality by Design (QbD) bemutatása és alkalmazási lehetőségeinek ismertetése a nano-rendszerű gyógyszer technológiai fejlesztésekben



Pallagi Edina, Paál Tamás, Csóka Ildikó

Bevezetés

A gyógyszeripari, valamint hatósági gyógyszer-értékelési előírásoknak már a kutatások kezdeti fázisától való beépítése az alkalmazott stratégiába jelentősen megkönnyítheti egy gyógyszeripari termék későbbi piacra kerülését, így jelentős idő- és költséghatékonyságot eredményezhet. Ha egy új termék előállításakor a meglévő szabályozásnak, kritériumoknak való megfelelést már a kutatás legelső lépésénél szem előtt tartjuk (pl. megengedett szemcseméret, optimális kioldódási profil, mikrobiológiai tisztasági követelmények), figyelembe vesszük az előírásokat és ezeket gondosan beépítjük a fejlesztésbe, nagyobb arányban és rövidebb idő alatt várható a gyakorlatban is eredményes termék előállítása.

Fontos tehát, hogy a kutatás (így a nanogyógyszer-kutatás is) és a piaci elvárások egyre közelebb kerüljenek egymáshoz, melynek egyik eleme, hogy a hatósági igények már a kutatás fázisaiban is jelen legyenek.

A Quality by Design (QbD) módszer bemutatása: jellemzői, jelentősége, kialakulásának körülményei

A QbD fogalma és jelentősége

A Quality by Design (QbD) módszer egy holisztikus (az egész rendszert teljes figyelembe vevő) és szisztematikus gyógyszeripari fejlesztési modell. A QbD koncepció szerint a konkrét elvárásokat (hatósági szabályozás, piaci és felhasználói igények) már a tervezési fázisban figyelembe veszik, meghatározzák a céltermék sajátosságait, majd a készítményt és a gyártási folyamatot oly módon tervezik és fejlesztik, amely által biztosíthatók ezek, a termékre vonatkozó előre meghatározott követelmények [1].

A QbD kialakulása, előzmények

A QbD kialakulását a hagyományos „Quality by Testing (QbT)” rendszer jellemzői és hiányosságai, valamint az ezredforduló körüli sajátosságos gyógyszeripari helyzet segítették. Ezek az alábbiakban kerülnek bemutatásra.

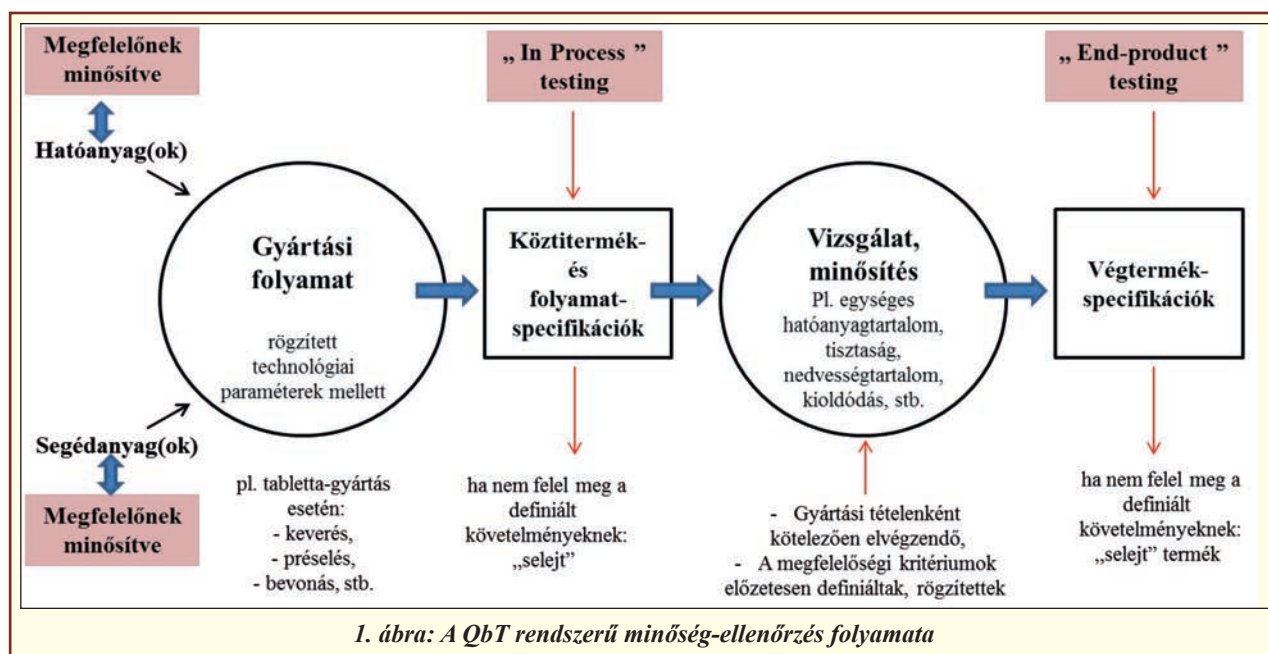
A Quality by Testing (QbT) módszer

A gyógyszerügyben korábban általánosan alkalmazott minőségügyi rendszerek klasszikusan, hagyományos módon a „Quality by Testing” (QbT) módszerén és annak alkalmazásán alapultak.

A QbT módszere szerint egy termék minőségét a rendszer több pontján végzett ellenőrzések által biztosítják [2]. Ebben a rendszerben a termék minőségének pillérei a következők: (1) a nyersanyagok vizsgálata, minősítése (amennyiben megfelelnek a gyártói, a hatósági és egyéb, pl. gyógyszerkönyvi követelményeknek és standardoknak, akkor a gyártáshoz felhasználhatók), (2) a termék rögzített módszerű és ellenőrzött gyártási folyamata, (3) közt termék-vizsgálat (in-process testing) és folyamat-kontroll, (4) végtermék vizsgálat (end-product testing). Mindezt az **1. ábra** szemlélteti.

A QbT jellemzői, hátrányai:

- jelentős korlátozó tényezőt jelentenek a változó beemeneti paraméterek, s a rendszer sajátosságai miatt a kimenet is változó (**2. ábra**);
- ha a végtermék minősége nem megfelelő, az előírt követelmények nem teljesülnek, akkor az selejtnek tekintendő (**2. ábra**);
- kiterjedt „in process” vizsgálatok szükségesek;
- az „in process” minősítési követelmények (folyamatra és közttermékre is) szigorúak, a megfelelőségi tartományok szűkek, mert csak ezáltal biztosítható a végtermék előírt minősége, paraméterei;
- a rendszer merev, nem rugalmas, a szigorú előírások betartásán alapszik;
- a gyártók az egyes működési paramétereken nem változtathatnak (illetve legfeljebb hosszadalmas validációs eljárások után változtathatnak), mert az a végtermék változását is jelent(het)ji;
- minden egyes változtatást jelenteni kell, amely a hatóságnál az eredeti beadvány módosítását teszi szükségessé;
- a szabályozó hatósági (regulatory) követelményeknek való megfelelés, a változások kapcsán benyújtandó beadványok, egyes típusú változások esetében az engedélyezés megterhelőek és időigényesek, amelyek sok esetben gátolhatják is a termék, vagy a folyamat továbbfejlesztését, az innovációt.



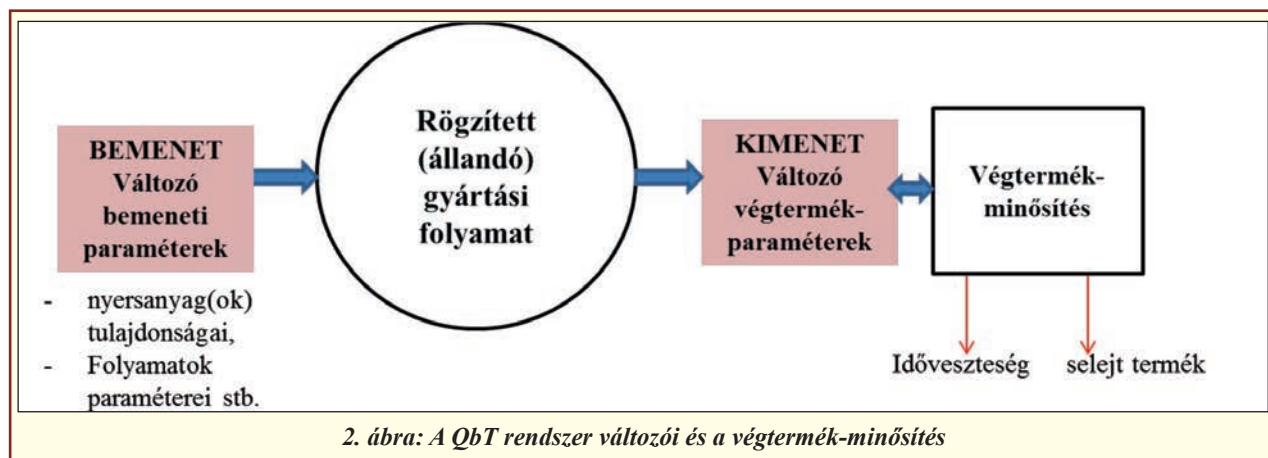
Gyógyszeripari helyzet az ezredfordulón

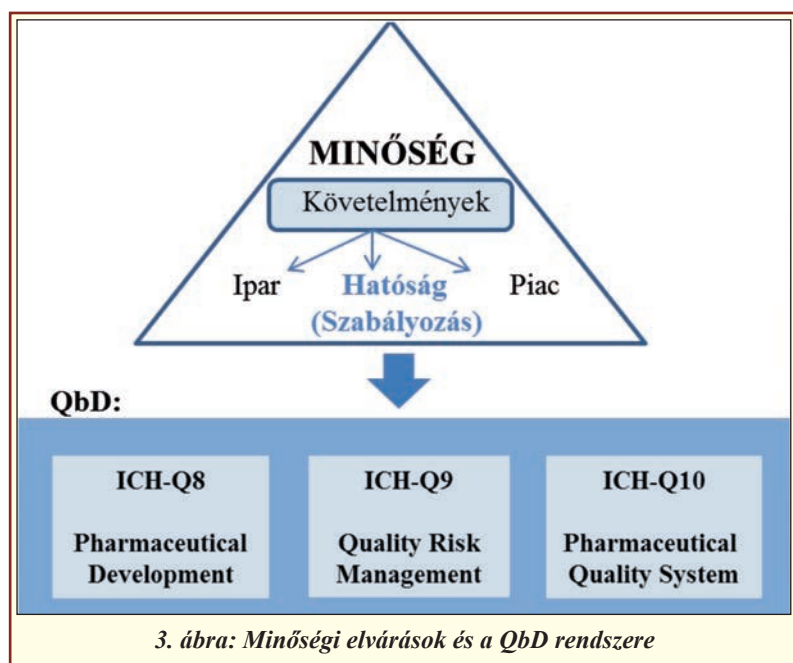
Az ezredforduló gyógyszeripari helyzetének jellemzői szintén a QbD elvű fejlesztés irányába való elmozdulást segítették. Az egyik ilyen, hogy az érvényben lévő szabályozás és engedélyezés, (lásd QbT) gátolja az innovációt és nagy megterhelést jelent a hatóságoknak (folyamatos módosító beadványok érkezése, értékelése stb.). A másik sajtáság, hogy a gyógyszeriparban nem terjedtek el a más iparágakban már használt modern minőség menedzsment módszerek.

A fent említett okokra, illetve helyzetre reagálva, az Amerikai Egyesült Államok gyógyszer-felügyeleti szerve, a *Food and Drug Administration* (FDA) 2002-ben egy új kezdeményezést indított. Ennek célja egy olyan új gyógyszeripari szabályozási keret bevezetése volt, amely modernizálja a gyógyszeripari termelést, s egyben javítja a termék-minőséget. Ennek lényegi elemeit „*Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach*” címmel foglalták össze (2004) [3]. Az FDA ezzel a gyártók figyelmét arra kívánta

felhívni, hogy lépjenek túl a QbT által kínált lehetőségeken és alkalmazzanak kockázat alapú megközelítést, használják az aktuális tudományos eredményeket, és vezessenek be modern minőség-menedzsment módszereket. Mindezekkel tulajdonképpen megfogalmazták QbD koncepció alapelemeit.

Az FDA tevékenységével párhuzamosan az *International Conference on Harmonization* (ICH, Nemzetközi Egységesítési Konferencia, mely az USA, az EU és Japán azon törekvésén alapszik, hogy a gyógyszer-értékelési és –engedélyezési követelményeiket harmonizálják, egységesítsék) fontos minőségi útmutatókat publikált: a Q8-as, Q9-es és Q10-es dokumentumokat. Az ICH Q8 a gyógyszerészeti fejlesztésre (*Pharmaceutical Development*) vonatkozó elvárásokat ismerteti [4], az ICH Q9-es útmutató a minőségügyi kockázat-menedzsmentre (*Quality Risk Management*) fókuszál [5], az ICH Q10-es dokumentum pedig a gyógyszeriparban kívánatos minőségügyi rendszer (*Pharmaceutical Quality System, PQS*) elemeit rendszerezi [6].





Ezek az útmutatók tulajdonképpen a QbD pillérei (3. ábra), deklarálják az FDA által kezdeményezett gyógyszeripari fejlesztés új irányát, amely mára nemzetközileg is elfogadott és a szabályozó hatóságok által preferált módja a gyógyszeripari fejlesztéseknek, gyártásnak.

A Quality by Design (QbD) módszer és elemeinek részletes bemutatása

A QbD-elv szerint: „Quality cannot be tested into products, it should be built in by design”, vagyis a termék minőségét tervezés (fejlesztés) útján kell biztosítani, beépíteni. A cél egy olyan gyártási folyamat kidolgozása, amely folyamatosan biztosítani tudja a termék előre meghatározott minőségét [7]. (Megjegyzendő, hogy ez a koncepció nem új, korábban is hangoztatták. A QbT és a QbD között sincs éles határ, de az utóbbi esetében a *hangsúly* bevallottan a *tervezésen, megelőzésen* van szemben a QbT merev folyamat- és minőségellenőrző *végrehajtási* rendszerével.)

A QbD szemlélet szerinti gyógyszerészeti fejlesztés legfontosabb lépése annak feltérképezése, megértése, hogy a folyamatban részt vevő egyes anyagok, módszerek, gyártási lépések, illetve maga a gyártási folyamat, hogyan és milyen mértékben hatnak a tervezett végtermékre, elsősorban annak minőségére [8]. Éppen ezért a módszer alkalmazása során a kockázat-becslés, kockázatelemzés, valamint a kockázat-menedzsment kulcsfontosságú [9].

Mindezeket előrebocsátva a 4. ábra a QbD alapú gyógyszer-fejlesztés lépéseit mutatja be az ICH Q8 alapján [4]:

A QbD elve szerinti fejlesztési folyamat lépései és jellemzői röviden [4-6]:

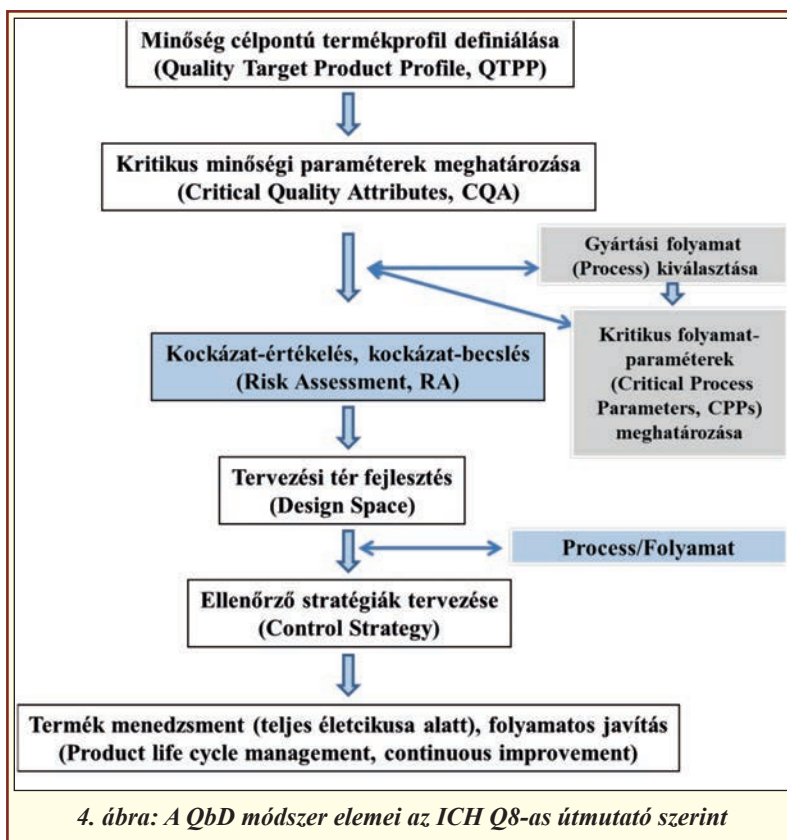
„Quality Target Product Profile” (QTPP) definiálása

A QTPP-definiálás a céltermék (esetünkben: gyógyszerkészítmény) „profiljának”, lényeges jellemzőinek minőség-alapú előzetes meghatározását jelenti. Egyes esetekben csak „Target Product Profile” (TPP)-ként jelölik. A gyakorlatban mindez nem más, mint a tervezett gyógyszerkészítmény esetén az elérhető legideálisabb minőségi (a „minőség” fogalmát a legtágabb értelemben véve) jellemzők előzetes összefoglalása. Azaz:

ennek meghatározásakor a kívánt *gyógyszerminőségi* követelmények mellett a készítmény hatosságát és biztonságosságát, ezeknek jellemzőit is célszerű figyelembe venni.)

A QTPP meghatározás a készítmény tervezésének alapja és az ICH Q8-as útmutató az alábbi szempontok figyelembe vételét javasolja a konkrét kritériumok definiálásakor:

- terápiás indikáció,
- bejuttatási mód/út (pl. per os, intranazális, subcutan),



- adagolási jellemzők, hatáserősség (az adagolási egy-
ség hatóanyagtartalma),
- gyógyszerforma (pl. tableta, oldat, kapszula),
- tárolás, tároló edényzet,
- farmakokinetikai jellemzők és azokat befolyásoló
tulajdonságok (pl. hatóanyag-kioldódás),
- különleges minőségi kritériumok (pl. sterilitás,
szennyezettség/tisztaság, stabilitás),
- hatásmechanizmus, várható mellékhatások stb.

*Kritikus minőségi paraméterek („Critical Quality
Attributes”) – CQAs meghatározása:*

A CQA-k, olyan fizikai, kémiai, biológiai, vagy mikrobi-
ológiai jellemzők, amelyek jelentős („kritikus”) hatással
bírnak a készítmény (elsősorban a QTPP-ben összefog-
lalt) kívánt minőségére, elsősorban hatásosságára és
biztonságosságára, és egy adott határon, vagy tartomá-
nyon belül kell lenniük, esetleg egy ideális eloszlást szük-
séges követniük ahhoz, hogy biztosítható legyen a gyógy-
szerkészítmény előírt és elvárt (definiált) minősége.

A CQA-k többnyire a hatóanyaghoz, a segédanyagok-
hoz, esetenként a közítermékekhez, valamint a gyógy-
szerkészítményhez, ezek sajátosságaihoz kapcsolódnak és
természetesen a kiválasztott QTPP-k is befolyásolják.

A CQA-k meghatározása, kiválasztása nagy körüle-
tintést és tudást, tapasztalatot igényel (előzetes kutatás
eredményeinek ismerete), mert minden esetben más-
más paraméter lehet kritikus hatással bíró. Ennek meg-
felelően a CQA függ a gyógyszerformától és annak el-
várt jellemzőitől, a gyártási folyamatától, az anyagoktól
és minden esetben egyedi megfontolást kíván [10].

Egy IR (*immediate release*, azonnali hatóanyag-fel-
szabadulást biztosító) szilárd per os készítménynél
CQA lehet például a szilárdság, az egységes
hatóanyag-tartalom, a hatóanyag-kioldódás (ha a ható-
anyag kioldódása részecskeméret-függő, ami az esetek
többségében valószínű, akkor az is CQA), de a stabili-
tás, illetve a tisztaság és/vagy bomlástermékek is ide-
sorolhatók. Nem kritikus viszont a megjelenés (ha-
csak az adagolás miatt törővonalat nem kell alkalmaz-
ni), a szín, az illat, az esetek egy részében a nedves-
ségtartalom stb. [11].

Ne feledjük, hogy a CQA-k meghatározásakor so-
hasem egyetlen számot, hanem tartományt kell defini-
álnunk, ami lehet „minimum ennyi” (több lehet!),
„maximum ennyi” (kevesebb lehet!), vagy „egy adott
érték ± elfogadható ingadozás”, esetleg több utóbbival
definiált eloszlás. A megadott értékek megfelelőségét
mindig indokolni kell!

*A gyártási folyamat (Process) és a kritikus gyártási
folyamat-paraméterek („Critical Process
Parameters”, CPPs) meghatározása*

A QbD szerinti gyógyszerkészítmény-fejlesztés során

a gyártási módszer és folyamat kiválasztása és meg-
tervezése szintén a szakmai tapasztalat és a korábbi
eredmények (gyakorlati és tudományos irodalmi) ismerete
alapján történik. Az adott célnak és QTPP-
nek is megfelelő gyártási módszer kiválasztását köve-
tően meg kell határozni, hogy a gyártási folyamatban
mely lépések, folyamat-paraméterek lesznek/lehetnek
kritikus hatásúak a kitűzött végeredmény-minőség (jel-
lemzők) szempontjából. Ezeket a kiválasztott paramé-
tereket nevezzük kritikus folyamat-paramétereknek
(*Critical Process Parameters*) és CPP-nek rövidítjük.
A CPP-k kiválasztása is minden esetben egyedi, függ
tehát a célteremtől, a gyártási módtól, az eszközök-
től, berendezésektől.

Ha például az őrlés a kiválasztott módszer, mert
méretcsökkentett, akár nano-méretű termék előállítása
a cél (vagy a folyamat egy részében alkalmazunk őrlé-
st), akkor CPP lehet például: az őrlőberendezés
típusa, az őrlési sebesség, az anyagbetáplálás módja,
gyakorisága, az őrlőlapát alakja, típusa, az őrlés ideje
stb. Ebben az esetben szinte biztosan CQA lesz a ki-
menő részecske-méret, a méret-eloszlás és a felület,
esetleg a polimorfia (hacsak ki nem zárjuk, hogy ez az
adott körülmények között nem változhat).

Kockázat-becslés (Risk Assessment, RA)

A kockázat-becslés – amelyet a szakirodalom az angol
névből (*Risk Assessment*) származó rövidítés miatt
csak RA-ként használ – a QbD-ben elengedhetetlen
fontosságú.

Lényege annak felmérése, hogy egy adott veszély
milyen valószínűséggel fordul(hat) elő, és ha előfor-
dul, akkor ez milyen súlyos következményekkel jár.
(A „kockázatot” úgy kell felfogni, mint a bekövetke-
zés valószínűségének és súlyosságának a „szorzatát”).
Nagy a kockázat, ha ritkán következik be a nem kívánt
esemény, de annak következményei súlyosak, de ak-
kor is nagy a kockázat, ha kevésbé súlyos, de bosszan-
tó eseménnyel állandóan számolnunk kell!) Ezt a kap-
csolatot próbálja az RA megfoghatóvá, mérőszámok-
kal definiálhatóvá, ezáltal összehasonlíthatóvá tenni.
Különböző módszerei és lehetőségei vannak, amelyet
az ICH Q9 ismertet. A kutató-fejlesztő szakemberek
bármely, az adott feladathoz leginkább megfelelő RA
módszert alkalmazhatják.

A lehetséges módszerek (a részletek ismertetése
nélkül) az ICH Q9 szerint a következők:

- Failure Mode Effects Analysis (FMEA);
- Failure Mode, Effects and Criticality Analysis
(FMECA);
- Fault Tree Analysis (FTA);
- Hazard Analysis and Critical Control Points
(HACCP);
- Hazard Operability Analysis (HAZOP);
- Preliminary Hazard Analysis (PHA);

- Risk ranking and filtering (rangsorolás és szűrés);
- Statisztikai módszerek.

Kockázat-becslésre szoftvereket is alkalmazhatunk, melyek alapja szintén a fent említett módszerek valamelyike. Fontos azonban megjegyezni, hogy a kockázat-értékelésnek mindig tudományos ismereteken, tudáson kell alapulnia, ezért az adott terület szakemberei nélkül nem lehet elvégezni.

A kockázat-becslés módszertana és alkalmazása viszonylag nagy terület. Intenzív és ismételt alkalmazása a QbD-ben kifejezetten preferált.

A gyakorlatban a módszer szerint megkeressük a kapcsolatokat az adott QTPP-k és CQA-k, illetőleg a CQA-k és a CPP-k között és a különböző módszerek módszertana szerint értékeljük ezek egymásra hatását, illetve az egymásra hatás fokát [12].

Az RA kimenete lehet kvantitatív, vagy kvalitatív.

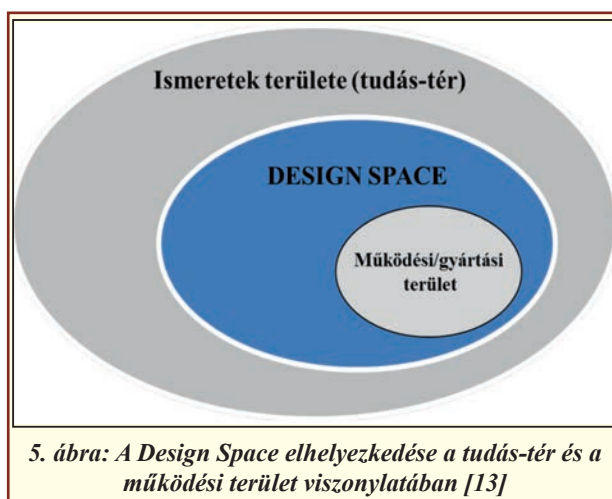
Kvalitatív becslés esetén a kockázat mértékét általában egy három fokozatú skálán határozzák meg, amelyeket eltérő színekkel is jelölnek a **I. táblázatban** bemutatottak szerint, és amelyek igen szemléletes képet adnak a kockázat-becslési folyamatok (**II. táblázat**) során [9].

Kvantitatív becslés esetén a valószínűséget numerikusan kell kifejezni (pl. korábbi tapasztalatok: a bekövetkezés átlagos gyakorisága, s ekkor a kár értéke stb.), ekkor numerikus skála alkalmazható. A fentiek alternatív módon, kombinálva is alkalmazhatók, „*risk score*” kalkulálható, amellyel a vizsgált kockázatok sorrendbe állíthatók, így a termékminőségre legnagyobb hatást gyakorló paraméterek számszerűsítve értékelhetők.

Tervezési tér, azaz a Design Space fejlesztése

A jól definiált QTPP-k, CQA-k és CPP-k ismeretében már végrehajtható a tervezett gyártási folyamat megfelelő kísérlettervezés mellett. A kísérlettervezés alapján végrehajtott gyártási tesztek eredménye, hogy az úgynevezett a tervezési tér, vagy *Design Space* definiálható.

A Design Space egy többdimenziós működési terület, amely a bemeneti változók (pl. a kiindulási anyagok tulajdonságai) és a folyamatparaméterek kombinációja és kölcsönhatása révén jön létre, és amely területen (tartományokon) belül dolgozva minden esetben elérhető és biztosítható a kívánt minőség. [Magyarul: a tervezési tér meghatározza a gyógyszer



I. táblázat

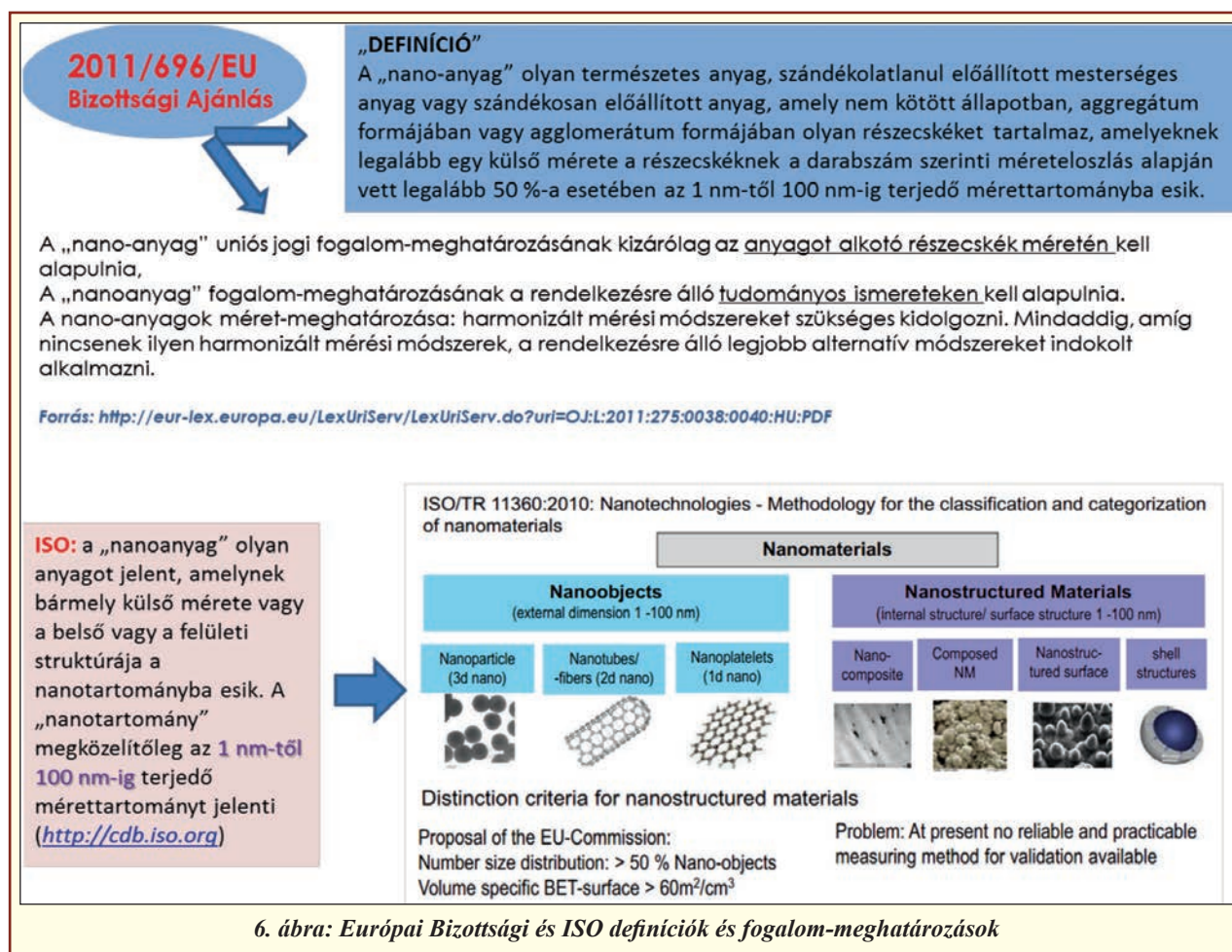
Kockázatok típusa és jellemzői

Kockázat típusa	Kockázat jellemzője
Alacsony- Low	Nagymértékben elfogadható a kockázat mértéke, nem igényel további vizsgálatot
Közepes- Medium	A kockázat elfogadható mértékű, de további vizsgálat szükséges lehet, a kockázat csökkentetősége érdekében
Magas- High	A kockázat mértéke elfogadhatatlanul magas, ezért mindenképpen szükséges további arra irányuló vizsgálat, amellyel a kockázat mértéke csökkenthető

II. táblázat

Egy virtuális kockázat-becslés egyik lehetséges értékelési sémája (példa)

Drug Product CQAs	Drug Substance Attributes								
	Solid State Form	Particle Size Distribution (PSD)	Hygroscopicity	Solubility	Moisture Content	Residual Solvents	Process Impurities	Chemical Stability	Flow Properties
Assay	Low	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	High	Medium
Content Uniformity	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Dissolution	High	High	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low
Degradation Products	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	Low



dés, esetenként ellentmondás merülhet fel, amely főként annak tudható be, hogy egy dinamikusan fejlődő és aktívan kutatott területről van szó [14-16].

Magára a nanotechnológiára és a módszerekre, valamint nano-rendszerekre is több, egymástól alkalmanként eltérő definíció található. Önmagában a nanoméret-tartomány sem egységes, bizonyos esetekben csak a 100 nm alatti részecskéket, máshol az 1-200 nm-es tartományt, illetve legtöbbször az 1000 nm-nél kisebb részecskéket nevezik nanoméretű rendszereknek.

Az egyes nemzetközi szervezetek javaslatai alapján az európai bizottsági definíciót és néhány fogalmat, valamint az ISO nomenklatúrát és a nano-anyagok ISO-csoportosítását a **6. ábra** mutatja be [17-19].

Nano-rendszer tartalmú gyógyszerkészítmények jellemzői

A nano-rendszert tartalmazó gyógyszerkészítmények jelentősége és helye a jövő terápiás struktúrájában vitathatatlan. Ezek a rendszerek viszonylag újak és ugyan számos nano-rendszer tartalmú gyógyszerkészítmény van már forgalomban, azok a hagyományos engedélyezési eljárás alapján és nem egy egységes, specifikus „nano-gyógyszer engedélyezési eljárás” alapján kerültek forgalomba. Az engedélyezett szerek között zömében parenterális alkalmazásra szánt, főként daganatellenes terápiában alkalmazott készítményeket találunk [20].

Az engedélyezéshez szükséges – kifejezetten a nano-rendszerekre szabott – egyértelmű útmutatók hiányának egyik oka, hogy a nano-gyógyszerészet, a nano-gyógyszerek határterületet képviselnek az egyes tudományterületek között a nanoméretből adódó sajátosságok, specifikus tulajdonságok miatt. A nehézséget elsősorban a nano-szerek toxicitása, toxicitás-vizsgálata valamint mellékhatás-profiljának meghatározása jelenti. Ezeknél a szereknél ugyanis különösen igaz, hogy a klasszikus engedélyezési vizsgálatok („pre-market testing”) szerint általában nem deríthető fel a teljes mellékhatás-profil és a toxicitási jellemzők. Ehhez egy új és pontosan definiált utókövetésre, felügyeleti rendszerre („postmarket tracking”, vagy „surveillance system”) van szükség [21]. (Megjegyzendő, hogy ez az Európai Unió farmakovigilancia-szabályozásában már meg is valósult!)

A nano-rendszerek vázolt jellemzői és sajátosságai miatt, valamint gazdasági megfontolások alapján, a szakma-specifikus szabályozó, engedélyező hatósági szervezetek (FDA, EMA) fórumaikon egyaránt a kockázatelemzés fontosságát hangsúlyozzák („*risk assessment/management of nanomedicines*”) a nano-gyógyszerek tekintetében, mely egyben a QbD szerinti fejlesztés egyik kulcsfontosságú eleme is.

Összefoglalás, diszkusszió

A gyógyszeriparban, a gyártási folyamatra vonatkozó minőségügyi rendszerek és szemlélet tekintetében jelenleg éppen paradigma-váltás zajlik [22]. A gyógyszerügyi szabályozó hatóságok a 2000-es évek eleje óta igyekeznek a szemléletváltást elősegíteni, támogatni a gyártásban a kockázat- és tervezés-alapú minőségügyi modell, a QbD egyre szélesebb körben való megvalósulását. A hagyományos és az új szemlélet jellemzőit a **III. táblázat** foglalja össze:

A gyógyszerkészítmények hagyományos QbT alapú gyártása – a gyógyszerügyi szabályok betartása és hatósági felügyelet mellett – tehát fix gyártástechnológia szerint zajlik, ahol minimális eltérés sem engedélyezett, mert eltérő végtermék-minőséget eredményezhet. Ezért minden, a gyártási folyamatban bekövetkezett változtatást az engedélyező hatósággal is tudatni, jóváhagyatni szükséges. Ebben az esetben a végtermék minőségét utólagos tesztekkel ellenőrzik, amelyek viszonylag szűk tartományokat jelölnek meg a termék-megfelelőségre.

A QbD szerinti gyártásnál a termékbe „beletervezik” a minőséget, beépítik az elvárásokat, figyelembe veszik a kutatási eredményeket és a minőséget kockázat alapú megközelítéssel határozzák meg. A gyártási paramétereket a QbD szerint úgy állítják be, hogy azokban változtatásokat lehessen végezni, miközben a végtermék minősége nem változik, így nem szükséges újra és újra beadvány-módosítást intézni az engedélyező hatósághoz.

A jelenleg forgalomban lévő, nano-rendszert (pl. nano-méretű hatóanyagot) tartalmazó gyógyszerkészítmények klasszikus fejlesztési és gyártási elv szerint és a hagyományos rendszerű engedélyezési eljárás alapján kerültek piacra. Konkrét nano-specifikus QbD

III. táblázat

A klasszikus QbT és az új QbD alapú modellek jellemzői

„Quality by Testing”, QbT	„Quality by Design”, QbD
<ul style="list-style-type: none"> – Tapasztalati alapú fejlesztés. – A minőség alapját a folyamatos és utólagos tesztek és vizsgálatok adják. – Fókuszban a reprodukálhatóság áll. – A rendszer merev, rugalmatlan. – Fix gyártási folyamat jellemzi. – Bármilyen változás a gyártási paraméterekben utólagos beadvány-módosítást igényel a hatóság felé. 	<ul style="list-style-type: none"> – Szisztematikusan fejlesztés. – A minőség alapját a tudás, a tervezés és a kockázat-elvű megközelítés képezi. – Fókuszban a robosztusság áll. – A rendszer rugalmas. – A gyártás a „Design Space”-en belül történik. – A „Design Space”-en belüli változás nem okoz minőségbeli eltérést, nem szükséges beadvány-módosítás.

követelményeket jelenleg még nem találunk a hatályos rendeletek, jogszabályok vagy útmutatók között, tekintve, hogy mind a nano-kutatás, mind a QbD jelenleg is intenzíven fejlődő területek. Mivel azonban a hatósági szabályozás egyértelműen a QbD irányú fejlesztésekre helyezi a hangsúlyt és ezzel a gyártókat is ebbe az irányba tereli, a korai fázisú gyógyszerészeti nano-fejlesztések területén már megjelentek a QbD szerint irányított kutatások [23-24].

Összefoglalva tehát, a jövő gyógyszeripari minőségügyi szemlélete a QbD, amelynek alkalmazása a már forgalomban lévő gyógyszerkészítmények esetében kiküszöböli az utólagos beadvány-módosításokat, míg új termékek fejlesztése során az alkalmazott kockázat-elemzés, értékelés miatt jelentős idő- és költségmegtakarítást eredményezhet.

Köszönetnyilvánítás

Jelen munka megvalósulását és megjelenését a Szege-di Tudományegyetem „Új, funkcionális anyagok által kiváltott biológiai és környezeti válaszok, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0047” című projektje segítette, mely Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

1. Sandipan, Roy: Int. J. Pharm. Biomed. Res 3(2), 100-108 (2012). – 2. Yu L. X.: Pharm Res, 25(4), 781-791 (2008). – 3. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnsweronCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/ucm137175.htm>, letöltés ideje: 2015. 04. 16. – 4. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development, EMA, 2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002872.pdf, letöltés ideje: 2015. 04. 01. – 5. ICH guideline Q9 on quality risk management, EMA, 2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002873.pdf, letöltés ideje: 2015. 04. 01. – 6. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system, EMA, 2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002871.pdf, letöltés ideje: 2014. 04. 01. – 7. Sangshetti J. N., et al.: Quality by design approach: Regulatory need, Arabian Journal of Chemistry, 2014, in press., <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535214000288>, letöltés ideje: 2014. 11.23. – 8. Bawa R.: FDA and Nanotech: Baby steps lead to regulatory uncertainty, Bio-nanotechnology: A Revolution in Food, Biomedical and Health Sciences, first ed., John Wiley and Sons Ltd., 2013, pp. 720-732. – 9. Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach, Final Report, FDA2004, <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnsweronCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/ucm137175.htm>, letöltés ideje: 2014. 11. 28. – 10. Charoo N. A., et al.: Int. J. Pharm. 423, 167-178 (2012). – 11. Guidance Document: Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms, FDA, 2012, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNew-DrugApplicationANDAGenerics/UCM304305.pdf>, letöltés ideje: 2015. 04. 01. – 12. Zidan A. S. et al.: Int. J. Pharm. 466(1-2), 83-95 (2014). – 13. Jakó T., Fodor G.: Gyógyszerészet 56, 458-461 (2012). – 14. Svenson S.: Current Opinion in Solid State Material Science, 16(6), 287-294 (2012). – 15. Verma S. et al.: Int J Pharm, 377(1-2), 185–198 (2009). – 16. Mansour H. M. et al.: Design and Development of Approved Nanopharmaceutical Products, Handbook of Clinical Nanomedicine-From Bench to Bedside, vol. 1., Pan Stanford Publishing/CRC Press, Eds. R. Bawa, G. F. Audette, I. Rubinstein, Singapore 2014. – 17. Commission Recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial, Official Journal of the European Union, 2011, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:275:0038:0040:en:PDF>, letöltés ideje: 2015. 04. 15. – 18. ISO, Online Browsing Platform (OBP), <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:ts:27687:ed-1:v2:en>, letöltés ideje: 2015.04. 15. – 19. A Bizottság ajánlása a nanoanyag fogalmának meghatározásáról (EGT-vonatkozású szöveg), (2011/696/EU), Az Unió Hivatalos Lapja, 2011, <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/HU/TXT/?uri=CELEX:32011H0696>, letöltés ideje: 2015. 04. 15. – 20. Wicki A., et al.: J Control Release, 200, 138–157 (2015), doi:10.1016/j.jconrel.2014.12.030. – 21. Tinke S., et al.: Nanomedicines: addressing the scientific and regulatory gap, Annal Reports, ISSN 0077-8923, Ann. N.Y. Acad. Sci. 2014, 1313, pp. 35–56, doi: 10.1111/nyas.12403 – 22. Sharmista Chatterjee: Role of Models in the Quality by Design (QbD) Paradigm: Regulatory Perspective, AAPS Annual meeting, 2011, <http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm301042.pdf>, letöltés ideje: 2015. 04. 01. – 23. Kumar S. et al.: Int J Pharm, 464, 234–242 (2014), doi:10.1016/j.ijpharm.2013.12.039 – 24. Shah R.B., et al.: Int J Pharm, 341, 189–194 (2007), doi:10.1016/j.ijpharm.2007.04.009

PALLAGI, E., PAÁL, T., CSÓKA, I.: **Presentation of the Quality by Design concept and its application possibilities in the pharmaceutical technological development of nano-systems**

This paper outlines the new pharmaceutical quality management method called Quality by Design (QbD). The commonly used, conventional quality technique, the Quality by Testing (QbT) method has also been discussed. According to the QbT process, the quality of the pharmaceutical product is assured only by the testing (raw material and drug substance testing, product manufacturing control and in-process testing, end-product-testing). It is quite a rigid system, with fixed processing methods, less eligible for changes. Every change in the system needs the notification to or approval of the regulatory bodies. As QbT has become outdated for today and this led to turning to the QbD. Even the authorities such as the Food and Drug Administration (FDA) in the USA and the European Medicines Agency (EMA) in Europe prefer and support the application of this new approach.

The philosophy of the QbD concept can be summarized as a systematic, scientific, risk-based, holistic and proactive approach of pharmaceutical development to ensure the pre-

defined quality. In this technique the demands and expectations (industrial, regulatory and from patient/customer) are taken into consideration and built in the process from the design phase.

The steps of a QbD guided pharmaceutical development are also presented in this article: the determination of the Quality Target Product Profile (QTPP), the selection of the Critical Quality Attributes (CQAs) and the Critical Process Parameters (CPPs), the possibilities and importance of the Risk Assessment (RA) activity, the Design Space development and the planning of the Control Strategy.

On the market, the QbD guided industrial production of a medicinal product can avoid the repeated modification of the license if all modifications are in the Design Space. That is why QbD is strongly requested now by the authorities in

licensing new medicinal products and it should be used even from the early development phases. The QbD based experimental design could help to reduce efforts of this early phase of research by the predicting the most influential parameters on the final quality. The QbD based method is resulted in shorter development time, lower cost, spare in human resources and more effective target-orientation. It could be particularly important by such studies that are expensive and complex, like nano-pharmaceutical research. The pharmaceutical technological development of nano-systems is in the focus nowadays. Although it is highly studied, the regulatory background is not complete. The elements of this special nano-regulation and some relevant information about nano-drug containing medicinal product are also collected in this article.

*Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerfelügyeleti Intézet;
H-6720, Szeged, Eötvös u. 6.*

Email: gyfi@pharm.u-szeged.hu, edina.pallagi@pharm.u-szeged.hu