

Araştırma-Geliştirme Çalışmalarında Tasarımla Kalite Yaklaşımı ve Yapay Sinir Ağı Modellemesinin Önemi

The Importance of Quality by Design Approach and Artificial Neural Network Modelling in R&D Studies: Review

Önder DEMİR,^a
Buket AKSU,^b
Yıldız ÖZSOY^c

^aÜrün Geliştirme ve
Teknik Ruhsatlandırma Bölümü,
Mustafa Nevzat İlaç Sanayi,

^bKurumsal İlişkiler Bölümü,
Santa Farma İlaç Sanayi,

^cFarmasötik Teknoloji AD,
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 28.01.2015

Kabul Tarihi/Accepted: 22.04.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:

Yıldız ÖZSOY

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
yozsoy@istanbul.edu.tr

ÖZET İlaç endüstrisi araştırma-geliştirme alanında, ürün kalitesini garantileyen ve ekipman ile ham madde değişkenliklerini tolere edebilen sağlam bir işlem (proses) ve formülasyon geliştirilmesi zorlu bir süreçtir. Tasarımla Kalite [Quality by Design (QbD)], üretim işleminin sonunda elde edilen ürünün, önceden belirlenmiş kalitesinin sürekli ve tutarlı olarak sağlanması için ürün geliştirme süreci boyunca kullanılacak üretim işlemi ile ürün formülasyonunun tasarlanması ve geliştirilmesi anlamına gelmektedir. Deneme-yanılma gibi geleneksel geliştirme yaklaşımlarıyla karşılaştırıldığında QbD, öncelikle formülasyon ve üretim işlemi dinamiklerinin daha iyi anlaşılmasına, bu dinamikler arasındaki ilişkinin ürünün kritik kalite özelliklerine ve dolayısıyla bitmiş ürünün kalitesi, etkinliği ve güvenilirliğine olan etkisini daha iyi anlamaya odaklanmaktadır. Bu yaklaşımda, herhangi bir formülasyon ya da işlem değişkeninin bitmiş ürünün kalitesine ne oranda etki edebileceğinin de belirlenmesi, tüm kritik formülasyon özellikleri ile kritik işlem parametrelerinin tanımlanması gerekir. QbD yaklaşımında Kritik Kalite Özellikleri (CQA) ve Kritik Proses Parametreleri (CPP) risk değerlendirme yöntemleriyle belirlenmektedir. Bu derleme kapsamında, planlı bir Deney Tasarımı (DoE) uygulayarak ve elde edilen deneysel verileri Yapay Sinir Ağı (ANN) programlarıyla modelleyerek desteklenen QbD yaklaşımı ile formülasyon ve işlem geliştirilmesi incelenmiştir. Sunulan uygulama örneğinde, öncelikle formülasyon geliştirme çalışmaları için Minitab programında Deney Tasarımı (DoE) oluşturulmuş olup, daha sonra elde edilen veriler doğrusal olmayan modellemeler yapabilen INForm programının Yapay Sinir Ağı modülünde değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tasarımla Kalite (QbD); Deney Tasarımı (DoE); Yapay Sinir Ağı (ANN); Gen Ekspresyon Programlama (GEP); INForm

ABSTRACT It is a compelling duration to develop a robust manufacturing process and formulation assured product quality and tolerated variations of raw material with equipment in the field of pharmaceutical industry R&D. Quality by Design means designing and developing a product formulation and associated manufacturing processes that will be used during product development to ensure that the product consistently attains a predefined quality at the end of the manufacturing process. Compared with conventional trial-and-error development approaches, Quality by Design (QbD) is primarily devoted to increasing the mechanistic understanding of a formulation and its manufacturing processes, their relationship to product critical quality attributes, and ultimately, their impact on the quality, safety and efficacy of the product. QbD requires identification of all critical formulation attributes and process parameters as well as determining the extent to which any variation can impact the quality of the finished product. Critical Quality Attributes (CQA) and Critical Process Parameters (CPP) are determined by using risk assessment tools as part of QbD approach. Within the scope of this compilation, developing of formulation and manufacturing process with QbD approach supported by implementing a planned Design of Experiment (DoE) and modelling the obtained experimental data with Artificial Neural Network (ANN) programs is investigated. Design of Experiment (DoE) was firstly formed for formulation development via Minitab software and then the obtained data were assessed via ANN module of INForm software capable of non-linear modelling in the presented application example.

Key Words: Quality by Design (QbD); Design of Experiment (DoE); Artificial Neural Network (ANN); Gene Expression Programming (GEP); INForm

doi: 10.5336/pharmsci.2015-43570

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2015;4(1):17-36

Tasarımla Kalite [Quality by Design (QbD)], “kalitenin geliştirme aşamasından başlayarak ürünün yaşam döngüsü boyunca inşa edilmesi” veya “üretim işleminin sonunda ürünün tutarlı olarak önceden belirlenmiş kalitesinin sağlanması için ürün geliştirme boyunca kullanılacak üretim işlemi ile formülasyonu tasarlama ve geliştirme” anlamına gelmektedir.¹

Geleneksel yaklaşımda, ilk geliştirme aşamalarında formülasyon tasarlanırken üretim işlemleri, uygulanacak değişik işlemler yüzünden elde edilecek ürünün kalitesinde herhangi bir değişim olmaması için sabit olarak belirlenmektedir. Böylelikle istenen spesifikasyonlar yerine getirilerek ürün kalitesi, bitmiş ürün testleriyle ölçülmektedir. Bu yaklaşımla karşılaştırıldığında QbD, formülasyon ve üretim işlemi dinamiklerinin daha iyi anlaşılmasını ve bunların ürünün kalite özelliklerine olan etkisinin anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca formülasyon ve üretim işlemlerinin, ürün güvenliği ve etkinliğine ne şekilde etkisi olduğunda anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır.²

ObD'nin amacı, ürün yaşam döngüsü boyunca en güncel farmasötik teknolojilerin ve mühendislik ilkelerinin etkin bir şekilde kullanılmasını sağlamaktır. Bu da ruhsatlandırma işlemlerinde daha fazla esneklik tanımaktadır.² Bu yaklaşımla uygulanan işlem ve ürün tasarımı, bitmiş ürün testlerinin rolünü azaltarak tasarım aşamasında kaliteyi sağlamaktadır.³

Deney Tasarımı [Design of Experiment (DoE)], “bilginin olabildiği kadar tam ve etkili bir şekilde elde edildiği deneyleri planlama stratejisi” olarak tanımlanır. Farklı faktörler ile onların etkilediği işlem ve işlem çıktuları arasındaki ilişkiyi belirlemek için kullanılan yapısal ve organize bir yöntemdir. DoE ile analiz edilen deney sonuçları; optimum koşulları, sonuçları en çok etkileyen ve etkilemeyen faktörleri, faktörler arası etkileşimlerin varlığını tanımlamaya yardımcı olmaktadır.⁴

Yapay Sinir Ağları [Artificial Neural Network (ANN)], yeni bir bilgisayar programı yazılmasına gerek olmadan uzman sistemler geliştirmeye izin veren matematiksel model tanımlama araçlarıdır. Bu teknoloji sayesinde, ihtiyaçların giderilmesi için

formülasyon bileşimlerini tahmin eden uzman sistemler geliştirmek mümkün olmaktadır.⁵

Bu amaçla, ANN, Gen Ekspresyon Programlama (GEP) ve Nöro-bulanık Mantık modelleme altyapısını kullanan ve ilaç endüstrisine hizmet eden pek çok bilgisayar programı bulunmaktadır. Bu programlardan biri de çok katmanlı algılayıcı sinir ağlarını kullanan ve Intelligensys Ltd., Birleşik Krallık firmasına ait olan INForm programıdır. Nöro-bulanık mantığın kullanıldığı aynı firmaya ait program da FormRules'dur.

TASARIMLA KALİTE (QUALITY BY DESIGN)

QbD, işlem tasarımı ve geliştirilmesi aşamasında, ürün ve üretim değişkenleri ile formülasyon değişkenlerini kontrol etmek ve bu değişkenleri derinlemesine anlamak için uygulanan sistematik bilimsel bir yaklaşımdır. QbD, Uluslararası Uyum Komisyonu [International Harmonization Commission (ICH)] Q8 (Farmasötik Gelişim), Q9 (Kalite Risk Yönetimi) ve Q10 (Farmasötik Kalite Sistemi) rehberleri içerisinde, 2006 yılında bir güncellemeyle dâhil edilmiştir.⁶ QbD yaklaşımında formülasyon ve uygulanacak işlemler, Kritik Proses Parametreleri [Critical Process Parameters (CPPs)] ve bu parametrelerle yakından ilgili olan Kritik Kalite Özellikleri [Critical Quality Attributes (CQAs)]'ne bağlıdır. CQAs ve CPPs, risk değerlendirmesi ile belirlenmektedir.^{7,8} QbD yaklaşımı, işlem ve tasarım aralığının belirlenmesi sayesinde hem analitik yöntemlerin hem de ilaç formülasyonlarının geliştirilmesi için olan istatistiksel yöntemlerin ve deneysel tasarım stratejilerinin uygulanmasına dayanmaktadır.² Bu şekilde oluşturulan matematiksel modelleme tabanlı işlem geliştirme süreci, mevcut işlemde sürekli iyileştirme ile beraber nihai tasarım aralığının oluşturulmasını sağlamaktadır.⁷

QbD'yi açıklamadan önce ilaç kalitesini, “kontamine olmamış ilacın etiketinde belirtildiği şekilde hastaya tekrarlanabilir bir şekilde uygulanarak öngörülen tedavi edici etkinin sağlanması” olarak tanımlayabiliriz. Bu tanım, 2004 yılında Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] Direktörü Janet Woodcock tarafından

yapılmıştır.⁹ Geleneksel olarak yapılan üretimde, ürün kalitesine etki eden parametreler çok iyi anlaşılmadığı için, FDA üretim esnasında sıkı denetim ve kontroller ile saptanmış üretim koşullarında ürünün öngörülen kaliteyi sağlaması için kurallar getirmiştir.¹⁰

QbD, farmasötik ürün geliştirmede sistematik bir yaklaşımdır. Önceden belirlenmiş ürün kalitesini garanti altına almak için formülasyon ve üretim yöntemlerini geliştirmek ve tasarlamak anlamına gelir.¹¹ Uygulamada QbD, aşağıdaki unsurları içermektedir [ICH Q8(R2)].²

- Hedef Ürün Kalite Profili [Quality Target Product Profile (QTPP)]'nin belirlenmesi,

- QTPP'ye (tasarım aralığı) erişmek için ürün ve üretim işlemlerinin tasarlanması ve geliştirilmesi,

- Kritik ham madde özelliklerinin, işlem parametrelerinin ve değişkenlik kaynaklarının (CQAS) tanımlanması ve kontrol edilmesi,

- Zaman içerisinde değişiklik göstermeyecek kalitenin elde edilmesi için işlemlerin kontrol edilmesi ve kontrole uyumlu hâle getirilmesi (Kontrol Stratejisi).

ICH Q8 kılavuzunda QbD, "Kalite üründe test edilmez, kalite tasarımıyla inşa edilmelidir" olarak ifade edilir. ICH Q8 kılavuzunda tanımlanan kalite, etkin madde veya bitmiş ürünün amaçlanan kullanımına uygunluğudur. Bu terim; tanıma, doz ve saflık gibi özellikleri içermektedir.¹²

QbD, kritik süreç ve ürün niteliklerinin bilimsel olarak daha iyi anlaşılmasını içine alan, geliştirme evresinde bilimsel anlayış limitlerine dayalı olarak kontroller ve testler tasarlayan ve ürünün yaşam döngüsü boyunca edinilen bilgiyi sürekli iyileştirme ortamında çalışmak için kullanılan bir yaklaşımdır. QbD yaklaşımı seçildiğinde, istenilen ürün performansı ve klinik performansın elde edilebilmesi için sağlam formülasyon ve üretim işlemleri tasarlanabilir. FDA ve Avrupa İlaç Değerlendirme Kurumu [European Medicines Evaluation Agency (EMA)], ilaç firmalarını geliştirme aşamasında QbD yaklaşımı kullanmaları için teşvik etmektedir. Bu yaklaşımın kullanımına

ilişkin ilkeler ICH Q8 (Farmasötik Geliştirme), Q9 (Kalite Risk Yönetim) ve Q10'da (Kalite Sistemi) ana hatlarıyla belirtilmiştir.

QbD yaklaşımı, işlem ve tasarım aralığının belirlenmesi sayesinde hem analitik yöntemlerin hem de ilaç formülasyonlarının geliştirilmesi için olan istatistiksel yöntemlerin ve deneysel tasarım stratejilerinin uygulanmasına dayanmaktadır. Ayrıca ilaç üretiminde yeterli işlem kontrollerinin yapılması, mevcut FDA taleplerinin karşılanması için de gerekli olmaktadır. Pek çok potansiyel faydasına rağmen, endüstride henüz QbD tam anlamıyla kabul görmemiştir. Özellikle ICH Q8, Q9 ve Q10 ötesinde, ruhsat dosyalarında otoritenin ne kadar esneklik sunacağı net değildir.²

Proses Analitik Teknolojisi (PAT), "nihai ürün kalitesi hedefiyle kritik kalite ve performans değişkenleri, ham ve işlenmiş maddelerin, ürünün ve işlemlerin zamanında değerlendirilmesi ile üretimin tasarlanması, analiz edilmesi ve kontrolüne yardımcı olarak Mevcut İyi Üretim Uygulaması [Current Good Manufacturing Practice (cGMP)] ile uyumlu bir sistem" olarak kabul edilmiştir.^{3,13} Bir PAT platformu, üretim ortamındaki operasyonlarda kullanılmak üzere işlem ekipmanı ile bütünleşik olan bir otomatik analiz sistemi içermektedir. Sistem, bir işlem operasyonu yapılırken ürün ve işlem trend verilerinin sürekli olarak üretilmesi, analiz edilmesi, görüntülenmesi ve iletilmesi kabiliyetine sahiptir. Bu şekilde elde edilen derinlemesine işlem anlayışı ile ürün spesifikasyonlarının geliştirilmesi için bilimsel temeller sağlanır ve üretim işleminin daha verimli, tutarlı ve sağlam olması beklenir. İşlemin özelliklerini belirleme ve kontrol etme açısından PAT, bu hedefleri yerine getirmek için umut vaat eden bir teknoloji düzlemidir.¹⁴

Kalite risk yönetimi, farmasötik kaliteye etki eden farklı koşulları kapsamaktadır. Bu koşullar, ürünün veya ham maddenin yaşam döngüsü boyunca gerçekleşen geliştirme, üretim, dağıtım, kontrol ve gözden geçirme işlemlerini içermektedir. Kalite risk yönetimi konusunda uluslararası rehber olan ICH Q9 kılavuzu, farmasötik kalitenin farklı alanlarına uygulanabilen kalite risk yönetimi araçları için örnekler ve prensipler sağlamaktadır.

Kalite risk yönetimi, riskin değerlendirilmesi, kontrolü, risk ile ilgili iletişim ve gözden geçirme işlemlerinde ürünün yaşam döngüsü boyunca gerçekleştirilen sistematik bir yaklaşımdır.⁸

Risk yönetimini kolaylaştırmak için kullanılan bazı temel yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemler, sapma, şikâyet, ürün kusurları ve diğer olumsuz durumların risk analizinin kolaylaştırılması ve desteklenmesi için gözlemlerin, trendlerin ve diğer deneysel ya da tecrübeye dayanan bilgilerin derlendiği uygulamalardır. Bu uygulamalar, verileri organize ederek risk yönetimini yapılandırmak için yaygın olarak kullanılan ve karar vericilere kolaylık sağlayan basit tekniklerdir. Bu risk değerlendirme yöntemlerinden bazıları şu şekildedir:⁸

- Neden-Sonuç Diyagramı (Ishikawa Diyagramı)
- Hata Türü ve Etkileri Analizi [Failure Mode and Effects Analysis (FMEA)]
- Hata Türü ve Etkileri Kritiklik Analizi [Failure Modes and Effects Critically Analysis (FMECA)]
- Tehlike ve Çalışabilirlik Analizi [Hazard and Operability Analysis (HAZOP)]
- Ön Tehlike Analizi [Preliminary Hazard Analysis (PHA)]
- Hata Ağacı Analizi [Fault Tree Analysis (FTA)]
- Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları [Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)]

HEDEF ÜRÜN PROFİLİ

FDA tarafından Hedef Ürün Profili (TPP), ilk kez 2007 yılında taslak rehber olarak yayımlanmıştır.¹⁵ 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, aslında öncelikli olarak klinik farmakoloji, endikasyon ve kullanım, kontrendikasyon, uyarı, önlem, yan etkiler, ilaç suistimali ve bağımlılık, aşırı doz gibi klinik terimlerle ifade edilir. Ürün geliştirmeyi ilacın etiketi ile ilgili özel ifadelerle ilişkilendirir.

TPP'de hasta ve kullanma talimatı 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 TPP'si orijinal üründen TPP'si farklı olursa; klinik çalışmalarla yeni güvenlik ve etkinlik verisine ihtiyaç vardır. TPP ilacın verilmiş 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 hâlinde geliştirilmesidir.^{3,15}

HEDEF ÜRÜN KALİTE PROFİLİ

QTPP, ilacın etiketinde belirtilen terapötik yararını verebilmek için ürünün sahip olması gereken kalite özellikleridir. Ürün geliştirilmeden önce, ürün spesifikasyonlarını belirli ölçüde tanımlayabilmek için kullanılabilir.¹⁶

QTPP, hedef bitmiş ürünün güvenlik ve etkinliğini sağlayan veya sağlaması için üretim işlemi ve formülasyonunun optimizasyonunda kullanılan tasarımdır.¹⁷ Bu tanımlama ilk kez Uluslararası İlaç Mühendisleri Derneği [International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE)] tarafından kullanılmıştır. QTPP kapsamında, bitmiş ürünün safsızlık, stabilite, salım profilleri, tanıma, miktar tayini ve ürüne özgü özellikler yer almaktadır. Ürüne özgü özellikler arasında oral süspansiyonun yeniden süspand edilebilmesi, transdermal bir sistemin adhezyonu, topikal bir krem viskozitesi örnek olarak gösterilebilir. Yine bitmiş ürünün referans ürünle karşılaştırmalı biyoeşdeğerliği QTPP kapsamındadır. Eğer bir parametre QTPP'yi etkiliyorsa kritik, etkilemiyorsa kritik olmayan bir parametredir.

QTPP'de; özetlenecek olursa hasta ile ilgili ürün performansı söz konusudur. Örnek olarak; partikül büyüklüğü katı dozaj şeklinin çözünmesini etkilediğinde QTPP kapsamında partikül büyüklüğü değil, bitmiş ürünün çözünme profili yer almalıdır. Partikül büyüklüğü burada Kritik Madde

Özelliği [Critical Material Attribute (CMA)] olarak yer almakta olup, işlem tanımı ve kontrol stratejisi kapsamındadır.¹⁰

KRİTİK KALİTE ÖZELLİĞİ

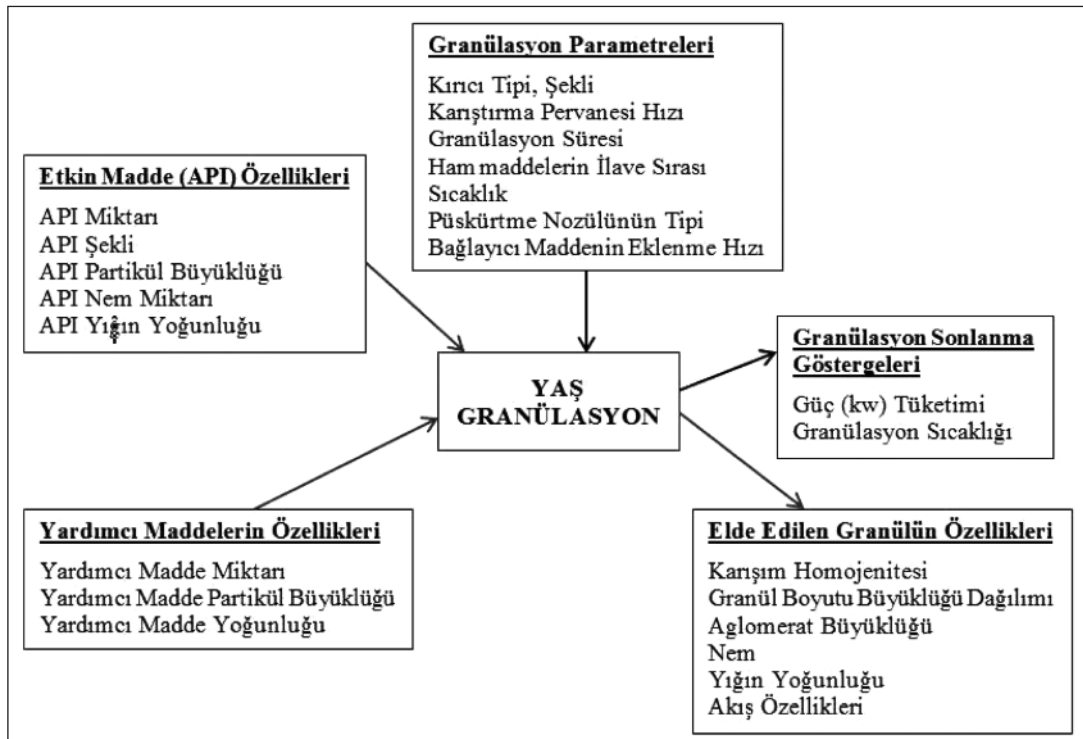
CQA, ürünün kalitesini güvence altına almak için doğrudan veya dolaylı olarak kontrol edilmesi gerekli fiziksel, kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik özellik veya karakteristiklerdir.¹⁰ CQA, ürünün doğrudan performansını veya performansını belirleyen parametreleri tanımlar.^{17,18} ICH Q8 (R2) rehberi, kontrol edilmesi gereken bu özellik ve karakteristiklerle ilgili limit değerleri vermektedir. CQA'lar genellikle etkin madde, yardımcı maddeler, ara ürünler ve bitmiş ürün ile ilişkilidir. Bitmiş ürünün CQA'ları, istenen kalite, güvenlik ve etkinliği veren özellikleri içermektedir. Örneğin; katı dozaj formu bir ürünün hasta üzerindeki etkinliğinin göstergesi olan çözünme testi, CQA olarak değerlendirilebilir. Bu özellik de, partikül büyüklüğü ve sertliğe bağlı bir parametre olabilir. Partikül büyüklüğü ve sertlik, CMA olarak ham maddeler ve üretim işlem parametrelerine doğrudan bağlı olabilir.¹²

KRİTİK PROSES PARAMETRESİ

CPPs, bir işlem aralığında değişkenlik gösterdiklerinde CQA'lara doğrudan ve belirgin etkisi olan işlem girdileridir. Formülasyona giren pek çok madde ve gerçekleştirilen işlemle ilgili parametrelerin bazıları ürünün kalitesini belirgin şekilde etkileyebilir.¹⁹

Şekil 1'de verilen her bir parametre bir işlem parametresi olup, örneğin; farmasötik operasyonla ilgili karıştırma hızı, akış hızı veya sıcaklık, basınç gibi işlem değişkenleri, eğer CQA'ları doğrudan etkiliyorsa kritik işlem parametreleri olarak tanımlanabilir. Ölçek büyütmede ürün özelliklerinin kontrol altında tutulması, izlenmesinden daha önemlidir. Örneğin; katı bir dozaj şekli hazırlanırken toz karışımının veya granülün nem içeriği, pilot ve ticari serilerde aynı olmalıdır.¹⁰

Sınıflandırılmamış Proses Parametreleri [Unclassified Process Parameters (UPPs)]'nin önemli olmasının nedeni, bu parametrelerin tanımlanmamış veya bilinmiyor olmasından kaynaklanmaktadır. UPP'lerin "kritik" veya "kritik olmayan" olarak



ŞEKİL 1: Farmasötik geliştirme öncesinde işlem parametreleri ve madde özelliklerinin tanımlanmasının bir örneği.¹⁰

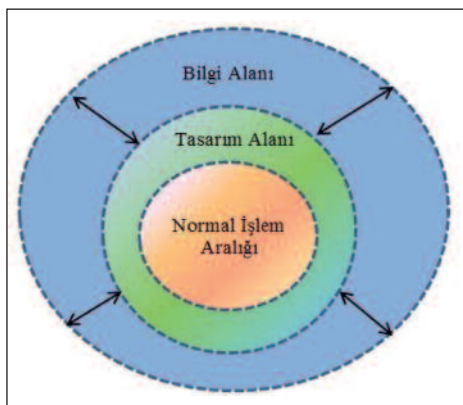
sınıflandırılması, işlemin ilerleyişine göre değişir. Örneğin; yaş granülasyonda karıştırıcı hızı, sınıflandırılmamış bir parametre olabilir. Ancak deneyler sonucunda karıştırıcı hızının elde edilen granüleyi etkilediği saptanırsa, “kritik”, etkilemediği saptanırsa, “kritik olmayan” bir parametre olarak değerlendirilir.²⁰

TASARIM ALANI

Ürün kalitesini garantileyen kritik girdi değişkenlerinin (madde özellikleri) ve kritik işlem parametrelerinin çok boyutlu birleşimi ve etkileşimi, tasarım alanı olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımdan yola çıkıldığında, tasarım alanını oluşturmak için girdi değişkenlerinin çok boyutlu etkileşimini sağlayan DoE'nin önemi ortaya çıkmaktadır.¹⁰

Tasarım alanı, CQA ve CPP arasındaki ilişkiyi tanımlar ve CPP'ler için kabul edilebilir çalışma aralıklarını tanımlar. Bilgi alanı, tasarım alanı ve Normal İşlem Aralığı [Normal Operation Range (NOR)] arasındaki ilişki Şekil 2'de görülmektedir.²¹ Her üretilen üründe, her zaman QTPP'ye ulaşmayı garanti altına almak için tasarım alanından daha dar limitleri olacak şekilde oluşturulan rutin üretim parametre aralığına NOR denir.

Şekil 2'de verilen bilgi alanı; ürün geliştirme sırasında elde edilen tüm işlem bilgisinin bir özeti-dir. Kritik ve kritik olmayan özellikler ve işlem parametreleri ile ilgili bilgileri içerir. Bu bilgi alanı, tasarım alanı ve NOR ile birlikte, tasarım alanının dışında kabul edilemez bir ürün üretilen alanların hepsini kapsar. Bilgi alanı, araştırılan bölgeleri ile



ŞEKİL 2: Bilgi alanı, tasarım alanı ve Normal İşlem Aralığı arasındaki ilişki.²¹

ilgili tüm bilgileri içerir. Kontrol alanı (dolayısıyla da NOR), tasarım alanı içinde olmalıdır ve kontrol alanı tasarım alanından küçükse, işlem stabil kabul edilir. Dolayısıyla ürün kalitesinde değişkenlik olmayacağı varsayılır.

Tasarım alanı, işlem anlayışının sunulma yoludur. Tasarım alanı oluşturulmasında kilit nokta, DoE dışında bırakılan UPP'lerin, CPP olmadıkları ve böylece kritik kalite özelliklerini etkilemediklerinin gösterilmesidir. Tasarım alanı oluşturmadan önce, işlem parametreleri ile CQA'lar arasındaki belirgin etkileşim incelenerek UPP'lerin sayısı azaltılmalıdır. CQA'lar ile etkileşimde olmayan non-CPP'ler için sabit değerler verilmesi uygun olup, ek çalışma gerektirmeden tasarım alanına dâhil edilebilirler.²¹

KONTROL STRATEJİSİ

Bir kontrol stratejisi, sürekli kaliteyi garantileyen başlangıç maddesi kontrollerini, işlem kontrollerini ve izlenmesini, tekli veya çoklu birim operasyon etrafındaki tasarım alanlarını ve/veya bitmiş ürün spesifikasyonlarını içerir. Kontrol stratejisi, örneğin; ham madde özelliklerini, etkin madde özelliklerini, işlem parametrelerinin çalışma aralıklarını, işlem-içi kontrollerini ve kabul kriterlerini, serbest bırakma testini ve etkin madde veya bitmiş ürün spesifikasyonları ile kabul kriterlerini içerebilir.²¹

ÜRÜN VE İŞLEMİN ANLAŞILMASI, MODELLENMESİ

İdeal olarak bir dozaj formu tasarımı, en sonunda istenen ürüne dönüşecek olan ham maddelerin fizikokimyasal ve mekanik dönüşümlerinin yapısal olarak anlaşılmasına dayanmalıdır. Ancak ilaç bileşenlerinin çeşitliliği ve karmaşıklığı, ilaç üretiminde gerçekleştirilen bir dizi birim operasyonlarla da birleştiginde genellikle tam olarak anlaşılmayı başaramaz hâle getirir. Üretim işlemlerinin derinlemesine anlaşılması sayesinde, kaynakların değişkenliği ve ürün bütünlüğüne karşı olabilecek riskler dikkate alınarak dozaj formu geliştirilebilmesi ve sistematik bir yaklaşım ile deney tasarımı uygulanması sağlanabilir.

Örneğin, ürün ve işlem anlayışının artması, ancak birim operasyonlar birkaç parçaya bölünerek ve bunlara bütünlük farmasötik teoriler ve mühendislik ilkeleri uygulanarak elde edilebilir. Sistemin zamanla oluşmuş bilimsel bilgileri ile malzemelerin ve bazı birim operasyonların karmaşıklığına da bağlı olarak, temel birim operasyonların arkasında yatan teoriye ve ham maddelerin dönüşümüne sebep olmada kritik olan parametrelere de dayanarak, mekanizmalar ve deneysel modeller oluşturulabilir veya birleştirilebilir. Uygun olduğunda ölçek büyütme yapılması veya ekipmandan bağımsız işlemlerin direkt uygulanması açısından mekaniksel modellerin kullanılması, genellikle daha kullanışlıdır.

Bir ürün ve üretim işlemi tasarımında uygun bir salım teknolojisi, bileşenler ve ilgili işlem seçeneklerinin seçimi, aşağıda belirtilen bilgilerin kapsamlı bir analizine dayanmalıdır. Bunlar:

1. Hedef ürün özellikleri (doz, salım biçimi vs.)
2. Önformülasyon çalışmaları
3. Biyofarmasötik çalışmalar
4. Formülasyon teknolojisi
5. Araştırma-geliştirme (AR-GE) ve üretimdeki birim operasyonların gerçekleştirilmesinde kullanılan ekipman ve yöntem tipleri
6. Ham madde özellikleri ve olası etkileşimler (ilaç-eksipiyan, eksipiyan-eksipiyan gibi)
7. Malzemeler ve birim operasyonlar arasındaki karşılıklı ilişki ve
8. Birim operasyonları etkileyen ürün özelliklerinin nasıl seçildiğidir.

Bu bilgiler, uygun ürün ve işlem tasarımı için bir rehber olunmasında, işlem üzerine formülasyonun veya tam tersi durumun etkisinin etkin bir şekilde değerlendirilmesinde, ürün kalitesi ve performansı üzerine formülasyon ve/veya işlemin etkisinin anlaşılmasında ve son olarak ileride olabilecek teknoloji transferlerine kolaylık sağlanmasında kullanılabilir.

Örneğin; çoklu partiküler sistemler, tekil birim dozaj formlarına göre belli bazı avantajlar sunar. Bu sistemler daha elverişli gastrointestinal

geçiş özelliklerinden dolayı düşük in vivo değişkenlik gösterirler ve doz boşaltımında minimum riske sahiptirler. Ayrıca çok birimli sistemler, farklı salım hızlarındaki pelletleri birleştirerek veya aynı dozaj biriminde birbirlerine zıt ilaçları tutarak isteğe göre uyarlanmış salım profillerini sağlamak için tasarlanabilir. Modifiye salımlı dozaj formlarında, "United States Pharmacopoeia (USP)"de kayıtlı olan veya olmayan salım hızı kontrol eden maddenin kritik özellikleri ve seriden seriye kendi iç değişkenliği ile tedarikçinin spesifikasyonlarının anlaşılması ve kontrol edilmesi, işlem, ilaç salımı ve/veya in vivo performansı üzerine olan olası etkilerini en düşük seviyeye indirmede sıklıkla yeterlidir.⁶

Bir geliştirme stratejisi oluşturulurken, araştırma ve işlem gelişimine sistematik bir yaklaşım getirmek, ürünü ve üretim işlemini çok iyi anlamak için temel bir gereksinimdir. Bu ön bilginin oluşturulmasında, kalite risk yönetim araçlarına ek olarak en yaygın kullanılan istatistiksel araçlardan biri de DoE'dir.⁴

DENEYSEL TASARIM

Farmasötik gelişimde DoE uygulaması, en az kaynak ile elde edilen bilgiyi en fazla hâle getirmede, çok sayıda girdi değişkenleri arasında kritik faktörlerin tanımlanmasında, karışıklığa neden olan çok sayıda faktör içeren karmaşık bir sistemde problem çözmede, ürün ve işlem değişkenlerini tanımlamada, en uygun hâle getirme ve kontrol etmede çok değerli bir yöntem olduğunu kanıtlamıştır.^{22,23} Aslında DoE, istatistiksel olarak tasarlanmış deneylerin çalışılmasının genel bir algı olarak görüldüğü günümüzün ilaç AR-GE ve operasyonlarında geniş çapta uygulanmaktadır ve bu da ürün ve işlem anlayışına eşdeğer bir yaklaşımdır. Bu, bir dereceye kadar çeşitli endüstrilerde DoE kullanımının tarihsel başarısının bir sonucudur.⁶

DoE, bir işlem veya sistemi etkileyen (Xs) faktörü ile işlem çıktısı (Y) arasındaki ilişkiyi belirlemek için düzenlenmiş ve yapısı oluşturulmuş bir yöntemdir. Ölçülebilir girdi ve çıktıları olan farmasötik sistem veya işlemler için DoE, en uygun girdilerin seçilmesinde, formülasyon seçim çalışması yapılmasında, problem çözümü, parametre ta-

sarımı ve sağlamlık çalışmasında en uygun sonuçların seçiminde rehberlik etmede kullanılabilir.⁴

DoE'nin amacı, tüm ilgili faktörleri planlanan deneylere yerleştirerek, matematiksel modeller ile sonuçları yorumlamaktır. Sistemik DoE yaklaşımlarının, etkili bir formülasyonu garantilemek için daha az deneysel metodoloji, daha kolay problem tanımlama ve önleme, herhangi etkin madde-yardımcı madde etkileşimlerini ve ürün performansını gösterme, ölçek büyütme aşamasında iyi sonuç eldesi için işlem optimizasyonu gibi avantajları vardır.⁴

Bir deneysel tasarım tablosunu oluşturmak basit bir iş olmasına rağmen çıktılara karşı girdilerin kesin ölçümlerde olması ve karmaşık faktörlerin tekrar tanımlanması veya gözlemlenmesi ihtiyacının anlaşılması, küçümsenecek bir konu değildir. Tüm iyi bilinen standart istatistiksel deney tasarımı sınıfları, girdi değişkenlerinin tipi, sayısı ve bu girdilerin çıktıları (istenen kritik kalite özellikleri), ilgili bilgisayar yazılımına bir kere tanımlandığında bu tasarım sınıfları otomatik olarak üretilebilir. Şuna da dikkat çekmek gerekir ki, doğru veya uygun olmayacak şekilde yapılan deneysel tasarım, sadece boşa kaynak ve zamanın harcanması ile sonuçlanmaz, aynı zamanda genellikle kafa karıştırıcı veya yanıltıcı veriler üretir. Dozaj formu geliştirilmesi ya da araştırılmasındaki deneysel tasarımlarla ilgili bazı yaygın sorunlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Uygun olmayan tasarım değişkenlerinin seçilmesi ve özellikle de bu girdi değişkenlerinin uygun olmayan aralıklarının seçilmesi,
- Karmaşık faktörlerin etkisinden habersiz şekilde kontrolsüz deneylerin yapılması,
- Uygunsuz şekilde tekrarlanan ölçümler, yetersiz büyüklükte numune boyutları alınması veya Sinyal-Gürültü Oranı [Signal-Noise Rate (SNR)]'nin anlaşılmasındaki eksikliklerden kaynaklanan güvenilir veya kesin olmayan yetersiz verilerin üretilmesi.

Deneysel bir tasarım oluştururken, çalışılan sistemin öncelikle temel bilgilerini elde etmek çok önemlidir. Ayrıca faktörleri ve faktör seviyelerini ta-

nımlamak için çok disiplinli prensipler ve uzmanlıklardan (ilaç kimyası, genel kimya, mühendislik, istatistik vs.) yararlanmak da üst düzey bir hüner gerektirir. Dahası, kontrol ve gürültü faktörü arasındaki farkın temiz bir şekilde anlaşılması da kritiktir. Özellikle de kontrollü şartlar altında az sayıda deneyin dikkatlice seçilmesi ve aşağıda belirtilen birbirleriyle ilişkili adımların yapılması da çok önemlidir:

1. Araştırma için bir amaç tanımlanır, örneğin; önemli girdi değişkenleri çözümlenir veya en uygun değeri bulunur,
2. Kontrol edilecek olan tasarım değişkenleri belirlenir, seviyeleri veya değişim aralıkları ile sabit olacak olan değişkenler de belirlenir,
3. Çıktıyı tanımlamak için ölçülecek olan cevap değişkenleri belirlenir ve bu değişkenlerin kesinliği test edilir,
4. Eldeki standart tasarımlar arasından ölçümlerin kesinliği, tasarım değişkenlerinin sayısı ve amaç ile uyumlu olan biri seçilir.

Çoğu durumda DoE, deneysel bilgi elde etmek için kullanılan bir stratejidir. Bu deneysel bilgi, kuramsal modellere değil, deneysel verilerin analizine dayanır. Bu yüzden esasen bir problemin mekanik kök nedeni temelinde olmayan bir olayın araştırılması daha yararlıdır. Bilim ve mühendislik kuramlarının uygulamaları ile bağlantılı olarak deneysel tasarım stratejisinin kullanımı, laboratuvardan üretim ölçeğine sağlam bir ürün ve işlemin akılcı ve etkin bir şekilde geliştirilmesi açısından vazgeçilmezdir.⁶

DoE'nin QbD'de uygulanması aşağıdakilerin gerçekleşmesini sağlar:²³

- Az sayıda deneyden çok bilgi almak,
- Bütün işlem parametrelerinin eşzamanlı değiştirilmesi ile etkileri tek tek incelemek,
- Deney, operatör, ham madde veya işlem değişkenliğini dikkate almak,
- Bir zamanda tek faktör deneyleri yerine işlem parametreleri arasındaki etkileşimleri tanımlamak,
- Ürünün kalite güvencesini sağlayan tasarım alanının tanımlanmasına yardımcı olan CPP'lerin kabul edilir aralıklarını karakterize etmek.

DoE, aşağıdaki gibi sınıflandırılır:²⁴

1. Tam faktöriyel ve kısmi faktöriyel tasarım
2. Plackett-Burman tasarım
3. D-optimal tasarım
4. Optimizasyon tasarımları
 - a. Basit optimizasyon
 - b. Dohlert tasarım
 - c. Merkezi bileşik tasarımlar
5. Karışım tasarımı

İŞLEM MODELLEME

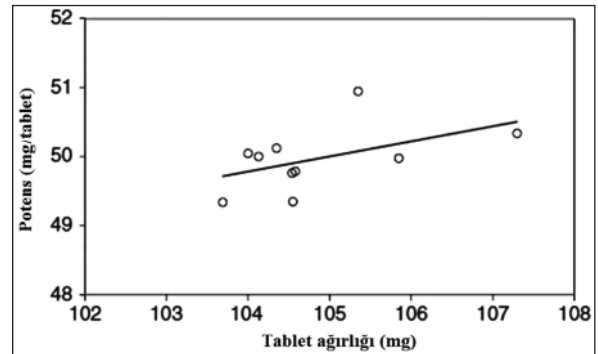
Filozof Karl Popper'ın dediği gibi; "Bilim sistematik bir basitleştirme sanatıdır." Bilim adamları ve mühendisler, karmaşık süreçleri matematiksel modellere indirgeyerek sistematik olarak basitleştirirler. George Box'un da dile getirdiği üzere "Tüm modeller yanlıştır, fakat bazıları kullanışlıdır." Tüm süreçlere ilişkin olan ve geçmişteki çalışmalardan hareketle gerçekleşmesi öngörülebilir tesadüfi değişimleri yansıtan bir kavram (ya da kavramlar dizisi) içeren olasılıksal modeller, bu kullanışlı modeller arasında yer almaktadır.

Bir örnekle açıklayacak olursak; formülasyonunun aktif bileşen içeren bir seri tablet ürettiğini, bu tabletleri suda çözünebilir enterik kaplamayla kapladığını ve 30 tablettan oluşan bir numuneyi, miktar tayininin ölçülmesi için laboratuvara yolladığını düşünelim. Analist, rastgele 10 tablet seçer ve çok dikkatli bir şekilde tabletlerin ağırlığını ölçer. Daha sonra karmaşık kromatografik yöntemler kullanarak her bir tabletin miktar tayinini yapar. Formülasyoncu, tabletlerdeki ağırlık değişiminin içerik tekdüzeliğine olan etkisini öngörmeye çalışmaktadır. Tablet başına düşen etkin madde miktarıyla tablet ağırlığı arasındaki ilişki nedir? Tablet ağırlığı, tablet içerisindeki ilaç miktarını öngörmeye kullanılabılır mı? Tabii ki tüm bu sorulara cevap verilebilmesi için yapılması gereken ilk iş, veri toplamamız olacaktır. Formülasyoncu bu verileri topladıktan sonra, potensin tablet ağırlığı ile belirli bir orantıda olacağını, kaplamayla gelen ek ağırlığı göz ardı etmeyerek düşünebilir. Eğer göz önünde bulundurulması gereken herhangi bir tesadüfi dalgalanma yoksa, toplanan verilerin mate-

matiksel düzlemde düz bir çizgi oluşturması gerekmektedir. Ancak genellikle bu düz çizgi oluşmaz.

Şekil 3'teki grafikten görülebileceği üzere, tablet ağırlıklarının gösteren bu noktaların düz bir çizgi ekseninde toplanmadığı, aksine bu çizgi etrafında dağıldıkları bir durum karşımıza çıkacaktır. Ayrıca, bu çizginin kendisi de hafifçe yukarı doğru bir eğim yapmaktadır. Asıl önemli olan konu, bu durumun matematiksel olarak nasıl gösterilebileceğidir.²⁵

Gerçek hayattaki işlem modelleri sıklıkla karmaşıktır; işlem tasarımcının kontrolü altında olan veya olmayan birçok faktör, bir işlemin ölçülen çıktılarını etkileyebilir. Bir model, basit ek terimler (tek faktör etkileri) veya çarpımsal terimler (birden fazla faktörün birlikte etkileri) içerebilir. Eğer model, sadece ek terimler içeriyorsa, tekli faktörlerin etkisini gösterir. Bu durumda faktörler, birbirlerine göre bağımsız davranış sergilerler. Model, faktörlerin kombinasyonlarıyla daha karmaşık terimler içerirse, bu durumda faktörler bağımsız değildir. Ancak birbirleriyle etkileşim hâlinindedir. Yeni bir işlem geliştirme aşaması, çoklu faktörlerin etkisinin araştırılmasını gerektirebilir. Sistematik bir araştırmada muhtemel faktörleri bulmak, değişimlerinin etkisini anlamak, sonuç çıkarmak ve işlemi değiştirmek için genellikle bilimsel yöntemlerle plan uygulanır. Bu durum, istenen sonuçları üretmek için işlemin sürekli olarak yapılabildiğinden emin olana kadar tekrarlayarak devam eder. İstatistiksel yöntemlerin uygulanması, etkin bir şekilde bilgi üreten deneysel tasarımların gelişimini ve rastgele varyasyondan kaynaklanan karmaşanın en düşük düzeyde olmasını sağlar. İstatistiksel ilkelere göre tasarlanan deneylerden elde edilen ve-



ŞEKİL 3: Potense karşı tablet ağırlığı dağılım grafiği örneği.²⁵

riilerin analizinde kullanılan temel araçlar; regresyon modellemesi ve varyans analizidir.²⁵

YAPAY SİNİR AĞLARI

ANN, biyolojik sinir ağını taklit eden matematiksel bir modeldir. İnsan beyni birçok nörondan oluştuğu gibi, ANN'ler de birçok nod veya yapay nöronlardan oluşmaktadır. Bu nodlar girdi sinyali almak, bunları işlemek ve çıktı sinyali üretmek ile görevlidirler.⁵

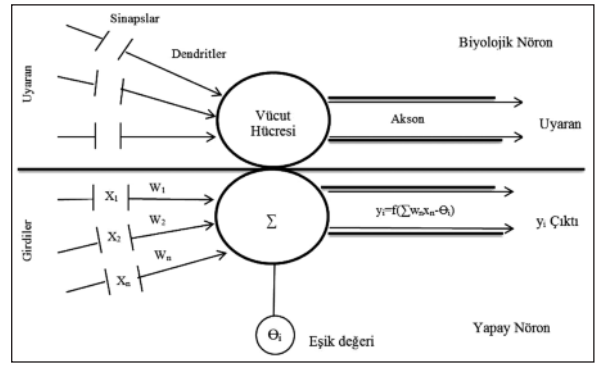
ANN, insan beyninin bazı nörolojik işlem yeteneklerini taklit etme üzerine odaklanan bilgisayar teknikleridir. Aslında ANN, karar verme sürecinin tamamlanmasından sorumlu olan ve nöron olarak adlandırılan işlemci ünitelerin birbirine bağlı ağlarıdır.²⁶ ANN'ler onlara sunulan bilgide karışık ve latent örnekleri algılama ve ayırt etme yeteneğine sahiptirler. ANN'lerin bu özellikleri, sunulan verilerden latent bilgiyi çekip alabilmeleri, modelleme ve tahmin amaçları için kullanımında çok güçlü araçlar olduklarını kanıtlamakta ve birçok disiplinde kullanılmaları için büyük bir potansiyel sunmaktadır. ANN, birçok bilgisayar bilimcisinin dikkatini çekmiştir ve birçok bilim, mühendislik ve iş alanında pek çok problemin çözümünde başarıyla uygulanmıştır.^{27,28}

ANN, biyolojik sinir ağlarını taklit eden bilgisayarlı hesaplama sistemleridir. Biyolojik sinir ağları, ana bileşenleri nöronlar ve sinaps bağlantıları vasıtasıyla diğer nöronlardan sinyal veya uyarı alabilen elektrokimyasal olarak uyarılabilen hücrelerdir (Şekil 4).

Uyaran, dendritler üzerinden alınır ve vücut hücresine iletilir. Eğer uyaranlar yeterince yoğun ise nöron akson üzerinden sinapslar vasıtasıyla bir sonraki nörona iletilen başka uyaranlar üretir.

X = Girdi değişkeni; W = Girdinin ağırlığı; Θ = İç eşik değeri; f = Transfer fonksiyonu.

ANN mimarisi, algılayıcı: “Tekil boğum noktaları (nodlar)” veya “yapay nöronlar” olarak adlandırılan özgün işleme elemanlarının birbirine bağlanmış bir hâlidir (Şekil 4). Her bir yapay nöron, komşu noddan bir veya daha fazla girdiyi alır. Bu girdi bilgisini işler ve bir sonraki noda iletilecek bir çıktı üretir. İki birim arasındaki bağlantının gücü,



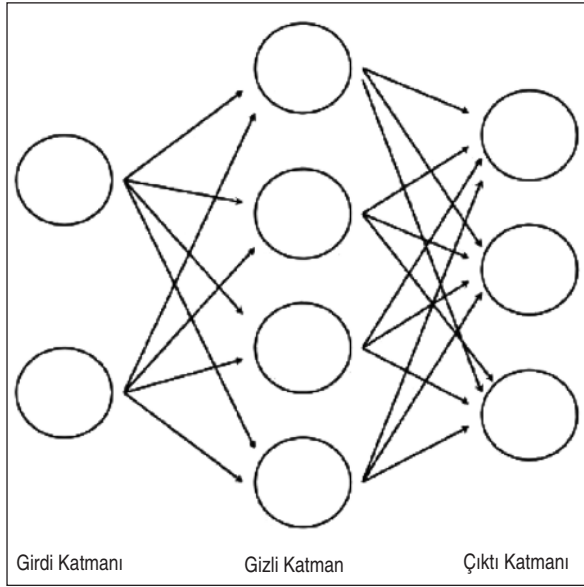
ŞEKİL 4: Bir biyolojik nöron ile yapay nöronun karşılaştırılması.²⁹

verilen bir problemi çözmek veya yorumlamak için bilgisayar hesaplamalı bir yaklaşım tarafından tanımlanmak zorunda olan “ağırlık, w ” olarak adlandırılır. Çıktı hesaplanırken, girdi bilgisinin (X_i) pozitif ya da negatif olarak ağırlığı bulunur. Hesaplama yaklaşımı, çıktı hareketini taklit etmek için bir iç eşik değeri (Θ) atamak zorundadır. Her bir nod’da, kendi eşik değeri tarafından ayarlanan bir sonuç vermek için girdi değerleri (X_n), ilgili ağırlık (W_n) değerleri ile çarpılır. Daha sonra çıktı, doğrusal olmayan ağırlıklı toplamı kullanan “transfer fonksiyonu” veya “aktivasyon fonksiyonu” (f) olarak adlandırılan fonksiyon yardımıyla belirlenir (3-1).

$$y_i = f(\sum w_n x_n - \Theta_i) \quad (3-1)$$

Çeşitli yapay nöronları (yüzlerce ve binlerce) veya basit nodları birbirine bağlayarak karmaşık bir ANN elde edilebilir. Şekil 5, en popüler ve başarılı ağ mimarilerinden birinin topolojisini göstermektedir. Bu ağ mimarisi, bir girdi katmanı, bir çıktı katmanı ve sadece bir tane gizli katmanı olan, toplamda üç basit katmandan oluşan Çok Katmanlı Algılayıcı [Multiple Perception (MLP)] bir ağdan oluşmaktadır.²⁹

ANN'ler, yeni bir bilgisayar programı yazılmasına gerek olmadan uzman sistemler geliştirmeye izin veren matematiksel model tanımlama araçlarıdır. Bu olanak sayesinde ANN konusunda uzman olmayan, ancak kendi alanında uzman olanlar tarafından kolaylıkla kullanılabilir hâle gelmiştir. Bu teknoloji sayesinde, ihtiyaçların giderilmesi için formülasyon bileşimlerini tahmin eden uzman sistemler geliştirmek mümkün olmaktadır.⁵



ŞEKİL 5: Bir gizli katmana sahip çok katmanlı bir algılayıcı.²⁹

Gen Ekspresyon Programlama

Son yıllarda matematik ve bilgisayar bilimlerinde yaşanan gelişmeler, sorunların çözümünde kullanılabilir "Sinir Ağı" programlarının geliştirilmesine yardımcı olmuştur. Yapay zekâ, insan beyninin çalışma prensibine benzer şekilde ileri düzeyde ve akılcı hesaplamalar yapabilme yeteneği olan yazılımların geliştirildiği bir bilgisayar bilimi olarak tanımlanır. ANN, Gen Ekspresyon Programlama (GEP) ve bulanık mantık, üretim işlemleri boyunca gerekli olan veriler için deneysel bir alan tasarlanmasına yardımcı olan bilgisayar temelli sistemlerdir. ANN'nin en büyük özelliği, aralarında doğrusal ilişki bulunmayan veri setleri için umut vaat eden bir modelleme tekniği olmasıdır. GEP ise karmaşık ve çok boyutlu araştırma alanlarında en güçlünün ayakta kalması (doğal seleksiyon) prensibine dayanarak en uygun bütünsel çözümler üreten bir işlemler sürecidir.³⁰

GEP, genetik programlamanın bir koludur ve her ikisi de evrimsel bilgisayar bilimleri diye adlandırılan daha büyük bir aileye bağlıdır. Evrimsel bilgisayar bilimlerinde, yüksek ihtimal seviyesinde veri gereksinimlerinin tatmin edici olmasını sağlamak için çeşitli gruplardan rastgele olarak üyeler seçilir. Her bir bireysel üye, eğitim setlerine ne oranda uyduğuna göre değerlendirilir. En iyi olası

çözümler, yeni bir kuşak yaratılmasına yardım eder. Bu yeni kuşak ya bir sonraki kuşağa ait bir birey yaratmak için farklı çözümlerin çeşitli bileşenlerinin bir araya getirilmesi yöntemini kullanarak ya da başkalaşım geçirme yöntemini kullanarak oluşturulur. Birkaç farklı grup seçilebilir ve uygun bir popülasyonun boyutuyla ilgili spesifikasyonlar oluşturulabilir.

Bu şekilde popülasyonlar, deneysel verilere daha iyi uyma gereksinimini karşılayacak şekilde geliştirilir. Oluşturulan herhangi bir modelin evrimi, birkaç yeni kuşaktan sonra tamamlanır. Eğitim verilerinin kalitesi ve modellemede kullanılan parametreler ya da işlemlerin her ikisi de, elde edilecek son modelin kalitesinde ayrı ayrı rol oynarlar.³¹

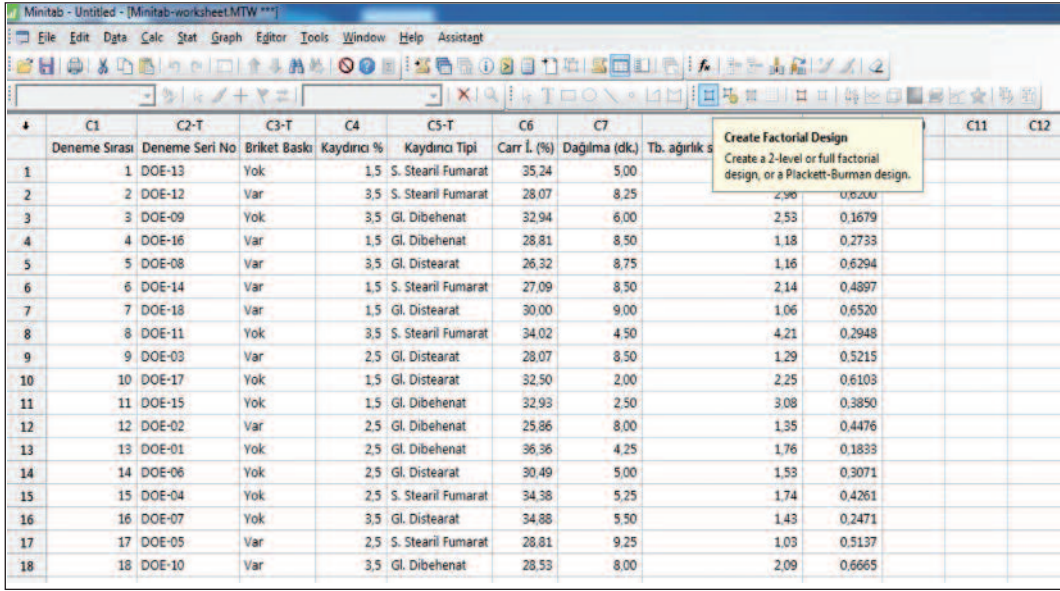
GEP ya da diğer adıyla genetik algoritma, farklı şekil ve büyüklükteki karmaşık sinir ağlarını (fenotip) haritalandıran sabit uzunluktaki doğrusal kromozomları (genotip) kullanarak bütünsel ağ tetiklemesi başlatan bir işlem süreci (algoritma) olarak ifade edilmiştir. Şu ana kadar ilaç formülasyonlarının optimizasyonunda GEP'nin kullanıldığı çok az çalışma bulunmaktadır. GEP ile kurulan optimizasyon modelinde, programa girilen deney verilerinden bileşenlerin kullanıldığı miktarlar ve işlem koşullarına göre çıktılarının aldığı değerler "eğitim" aşamasında program tarafından öğrenilir. Sonrasında kurulan model ile çıktıların nasıl olması istendiği tanımlanarak olması gereken girdi değerleri bulunabilir.³²

MINITAB İLE DENEY TASARIMI UYGULAMASI

Minitab programı, DoE'lerin uygulanabildiği, verilerin varyans analizi (ANOVA) gibi yöntemlerle analiz edilerek grafiklenebildiği ve daha birçok istatistiksel işlevi olan bir istatistik paket yazılımıdır.³³

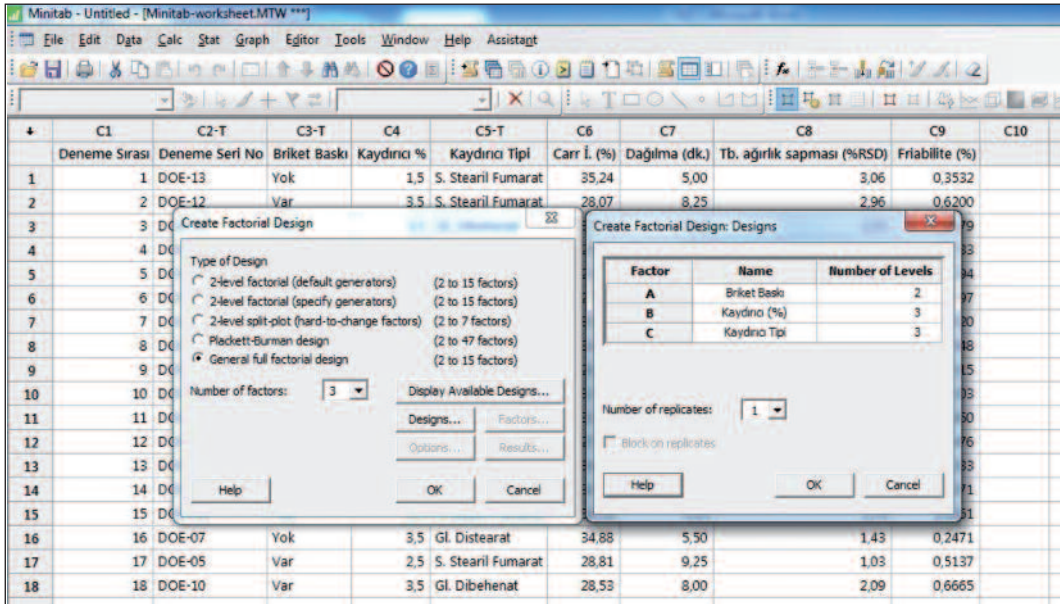
Minitab programında faktöriyel tasarım yöntemiyle deney tasarımı yapabilmek için ilk olarak Şekil 6'da görüldüğü gibi "Faktöriyel Tasarım Yarat" simgesine tıklanır.

Şekil 7'de görüleceği üzere açılan pencerede, öncelikle faktöriyel tasarımın tipi seçilir. Örneğin; tasarlanacak deneysel çalışmada faktör (bağımsız değişken) sayısı fazla ise deneme sayısının çok fazla



#	C1	C2-T	C3-T	C4	C5-T	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
	Deneme Sırası	Deneme Seri No	Briket Baskı	Kaydırıcı %	Kaydırıcı Tipi	Carr İ. (%)	Dağılma (dk.)	Tb. ağırlık s	Tb. ağırlık sapması (%RSD)	Friabilite (%)		
1	1	DOE-13	Yok	1,5	S. Stearil Fumarat	35,24	5,00		3,06	0,3532		
2	2	DOE-12	Var	3,5	S. Stearil Fumarat	28,07	8,25		2,96	0,6200		
3	3	DOE-09	Yok	3,5	Gl. Dibehenat	32,94	6,00		2,53	0,1679		
4	4	DOE-16	Var	1,5	Gl. Dibehenat	28,81	8,50		1,18	0,2733		
5	5	DOE-08	Var	3,5	Gl. Distearat	26,32	8,75		1,16	0,6294		
6	6	DOE-14	Var	1,5	S. Stearil Fumarat	27,09	8,50		2,14	0,4897		
7	7	DOE-18	Var	1,5	Gl. Distearat	30,00	9,00		1,06	0,6520		
8	8	DOE-11	Yok	3,5	S. Stearil Fumarat	34,02	4,50		4,21	0,2948		
9	9	DOE-03	Var	2,5	Gl. Distearat	28,07	8,50		1,29	0,5215		
10	10	DOE-17	Yok	1,5	Gl. Distearat	32,50	2,00		2,25	0,6103		
11	11	DOE-15	Yok	1,5	Gl. Dibehenat	32,93	2,50		3,08	0,3850		
12	12	DOE-02	Var	2,5	Gl. Dibehenat	25,86	8,00		1,35	0,4476		
13	13	DOE-01	Yok	2,5	Gl. Dibehenat	36,36	4,25		1,76	0,1833		
14	14	DOE-06	Yok	2,5	Gl. Distearat	30,49	5,00		1,53	0,3071		
15	15	DOE-04	Yok	2,5	S. Stearil Fumarat	34,38	5,25		1,74	0,4261		
16	16	DOE-07	Yok	3,5	Gl. Distearat	34,88	5,50		1,43	0,2471		
17	17	DOE-05	Var	2,5	S. Stearil Fumarat	28,81	9,25		1,03	0,5137		
18	18	DOE-10	Var	3,5	Gl. Dibehenat	28,53	8,00		2,09	0,6665		

ŞEKİL 6: Minitab ile deney tasarımına başlangıç.

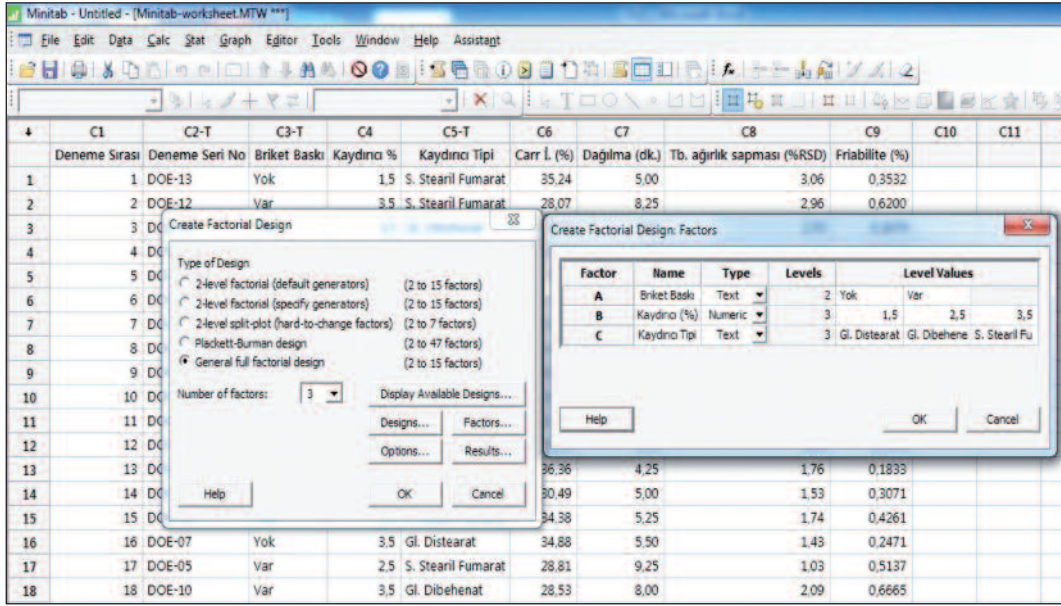


#	C1	C2-T	C3-T	C4	C5-T	C6	C7	C8	C9	C10
	Deneme Sırası	Deneme Seri No	Briket Baskı	Kaydırıcı %	Kaydırıcı Tipi	Carr İ. (%)	Dağılma (dk.)	Tb. ağırlık sapması (%RSD)	Friabilite (%)	
1	1	DOE-13	Yok	1,5	S. Stearil Fumarat	35,24	5,00	3,06	0,3532	
2	2	DOE-12	Var	3,5	S. Stearil Fumarat	28,07	8,25	2,96	0,6200	
3	3	DOE-09	Yok	3,5	Gl. Dibehenat	32,94	6,00	2,53	0,1679	
4	4	DOE-16	Var	1,5	Gl. Dibehenat	28,81	8,50	1,18	0,2733	
5	5	DOE-08	Var	3,5	Gl. Distearat	26,32	8,75	1,16	0,6294	
6	6	DOE-14	Var	1,5	S. Stearil Fumarat	27,09	8,50	2,14	0,4897	
7	7	DOE-18	Var	1,5	Gl. Distearat	30,00	9,00	1,06	0,6520	
8	8	DOE-11	Yok	3,5	S. Stearil Fumarat	34,02	4,50	4,21	0,2948	
9	9	DOE-03	Var	2,5	Gl. Distearat	28,07	8,50	1,29	0,5215	
10	10	DOE-17	Yok	1,5	Gl. Distearat	32,50	2,00	2,25	0,6103	
11	11	DOE-15	Yok	1,5	Gl. Dibehenat	32,93	2,50	3,08	0,3850	
12	12	DOE-02	Var	2,5	Gl. Dibehenat	25,86	8,00	1,35	0,4476	
13	13	DOE-01	Yok	2,5	Gl. Dibehenat	36,36	4,25	1,76	0,1833	
14	14	DOE-06	Yok	2,5	Gl. Distearat	30,49	5,00	1,53	0,3071	
15	15	DOE-04	Yok	2,5	S. Stearil Fumarat	34,38	5,25	1,74	0,4261	
16	16	DOE-07	Yok	3,5	Gl. Distearat	34,88	5,50	1,43	0,2471	
17	17	DOE-05	Var	2,5	S. Stearil Fumarat	28,81	9,25	1,03	0,5137	
18	18	DOE-10	Var	3,5	Gl. Dibehenat	28,53	8,00	2,09	0,6665	

ŞEKİL 7: Minitab'da faktör ve seviyelerinin tanımlanması.

olmaması için her faktöre 2 seviye verilebilir. Bu durumda “2-level” şeklinde olan tasarım tipleri seçilebilir ve Minitab programının tasarım tablosunda sayısal değeri düşük olan seviye “-”, yüksek olan seviye “+” ile gösterilir. Ancak her faktörün seviyesi 2 değil de daha fazla olabileceyse, bu durumda Şekil 7’de görüldüğü üzere “Genel tam faktöriyel tasarım” seçilir. Kaç adet faktörün olduğu belirtilir, Şekil 7’de

üç adet faktör olacak şekilde seçilmiştir. Daha sonra “Designs” simgesine tıklanarak faktörler ve seviyeleri tanımlanır. Şekil 7’de görüleceği üzere, bir faktör 2 seviyeli, diğer 2 faktör de 3 seviyeli olarak tanımlanmış ve faktörlerin isimleri girilmiştir. Sonrasında her bir denemenin tekrar sayısı seçilir. İdeal durumda, denemelerin sonuçlarının güvenilir olması için iki ya da üç tekrar sayısı önerilir, ancak bu



ŞEKİL 8: Minitab'da faktör seviye değerlerinin tanımlanması.

durumda toplam deneme sayısı da iki ya da üç katına çıkacaktır. Zaman ve maliyetlerin çok önemli olduğu endüstrilerde genellikle tekrar sayısı Şekil 7'deki gibi "1" olarak bırakılır.

"Designs" ekranından "OK" tıklanarak çıkılır. Sonrasında, artık değiştirilebilir olarak aktif hâle gelen "Factors" simgesine tıklanarak, her bir faktörün seviye değerlerinin sayısal ya da metin olup olmadığı ile seviye değerleri tanımlanır. Şekil 8'de görüleceği üzere, iki faktörün seviye tipi "Text" ve "Numeric" olarak girilmiş olup, bu seviyelerin değerleri de girilmiştir. Eğer verilerin değerlendirilme biçimleri ile grafik olarak sunulma biçimlerinde değişiklikler yapılmak istenirse, "Options" ve "Results" kısımlarına girilerek değiştirilebilir, aksi hâlde varsayılan hâlinde kalması için değiştirilmeden "OK" simgesi tıklanır.

Bu aşamada artık tasarım oluşturulmuştur ve denemelerin uygulanmasına geçilmelidir. Ayrıca bu aşamada Minitab tarafından oluşturulan tasarım tablosunda görüleceği gibi yapılacak denemelerin sırası verilmektedir. Bu tabloda A, B ve C harfleri faktörleri, 1, 2 ve 3 sayıları da ilgili faktörlerin seviyelerini belirtmektedir. Bu örneğimizde, Şekil 8'de görüleceği üzere, A faktörü "Briket Baskı"dır ve 1. seviye "Yok", 2. seviye de "Var" olarak tanımlanmıştır. Aynı

şekilde B ve C faktörleri ile seviyeleri de tanımlıdır. Artık bundan sonra Minitab tarafından oluşturulan tabloya uygun olarak denemeler gerçekleştirilmeli ve bağımlı değişken ya da değişkenlerin değerleri ölçülmelidir. Bu örnekte bağımlı değişken olarak Carr indeksi, dağılma süresi, tablet ağırlık sapması ve % ufulanabilirlik gibi tabletin kritik özellikleri seçilmiş ve her deneme için ölçülmüştür.

3 Faktörlü Genel Tam Faktöriyel DOE Uygulaması

Kullanılan Program: Minitab 17

Faktör Sayısı: 3

Toplam Deney Sayısı: 18

Temel Blok Sayısı: 1

Toplam Blok Sayısı: 1

Tekrarlar: 1

Faktörlerin Seviye Sayıları: 2; 3; 3

Minitab Tasarım Tablosu (Rastgele Sırada)

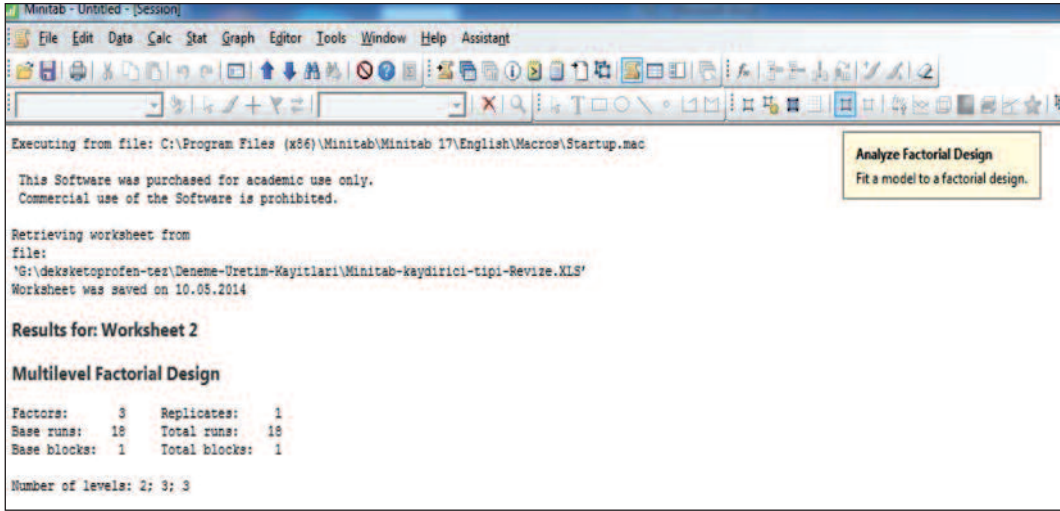
Run	Deneme No	A	B	C
1	DOE-13	1	1	3
2	DOE-12	2	3	3
3	DOE-09	1	3	2
4	DOE-16	2	1	2
5	DOE-08	2	3	1
6	DOE-14	2	1	3
7	DOE-18	2	1	1
8	DOE-11	1	3	3
9	DOE-03	2	2	1
10	DOE-17	1	1	1
11	DOE-15	1	1	2
12	DOE-02	2	2	2
13	DOE-01	1	2	2
14	DOE-06	1	2	1
15	DOE-04	1	2	3
16	DOE-07	1	3	1
17	DOE-05	2	2	3
18	DOE-10	2	3	2

Tüm denemeler gerçekleştirilip, bağımlı değişkenlerin ölçüm değerleri de dâhil olmak üzere Minitab tablosuna girildikten sonra, eğer Minitab programında modelleme ve analiz yapılmak istenirse “Analyze Factorial Design” simgesine tıklanır (Şekil 9).

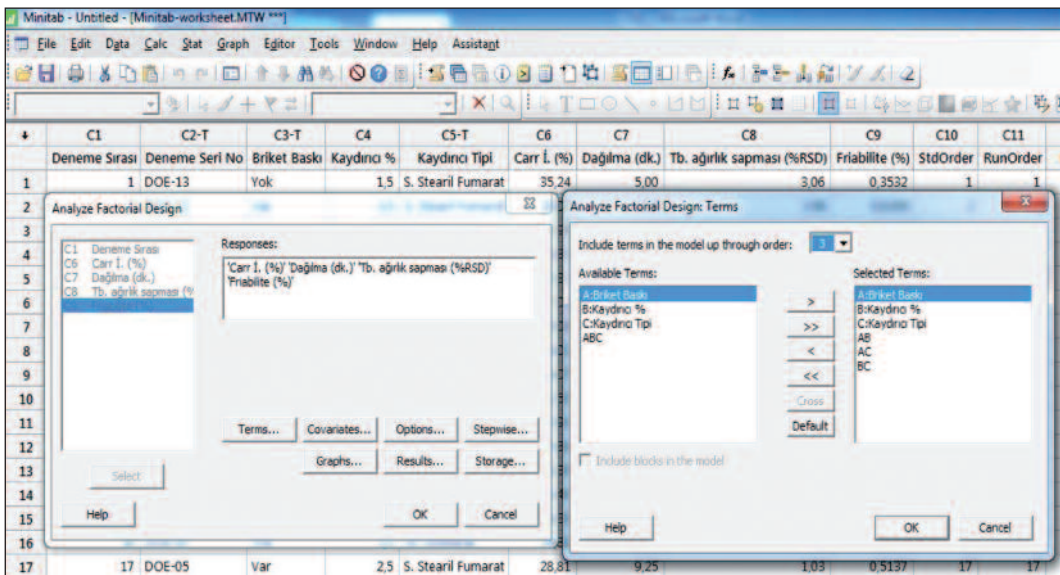
Gelen ekranda, daha önce belirlenmiş ve ölçüm sonuçları girilmiş olan cevap değişkenleri (bağımlı değişkenler), “Responses” kısmına ta-

şınır. Daha sonra “Terms” kısmına tıklanarak, modele hangi ana faktörlerin, ikili ya da üçlü etkileşimlerinin dâhil edilip edilmeyeceği belirlenir. Bu kısımda, oluşturulacak modele dâhil edilmek istenen faktörler ile ikili ya da üçlü etkileşimleri, “Selected Terms” kısmına taşınır (Şekil 10).

Bu aşamada “OK” tıklandığında Minitab programı, her bir bağımlı değişken için ayrı ayrı istatistiksel analiz sonuçları sunar. Bu analizde, her bir



ŞEKİL 9: Minitab faktöriyel tasarım analizine başlangıç.



ŞEKİL 10: Minitab faktöriyel tasarımda analizinde cevap değişkenleri ile modele dâhil edilecek faktör etkileşimlerinin tanımlanması.

faktör ve etkileşimlerinin ilgili bağımlı değişken üzerine olan etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı, katsayı değerleri ile bu etkinin ne kadar yüksek ya da düşük olduğu ve modelin korelasyon değerleri gibi sonuçlar bulunur. Tablo 1’de tablet ağırlık sapması bağımlı değişkeni için Mini-tab tarafından yapılan analiz sonuçlarının bir kısmı bulunmaktadır. Görüleceği üzere, %95 güven seviyesinde sadece ana faktörlerin bağımlı değişkene etkisi istatistiksel anlamlı çıkmıştır ($p < 0,05$). İkili etkileşimlerin etkisi, istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). Korelasyon değerlerinden düzeltilmiş R^2 (adj) değeri, modelin genellenebilirliğini gösterir. Yani model, örneklem (deneme sonuçları) yerine evrenden üretilmiş olsaydı, toplam varyansı R^2 (adj) oranında açıklayacaktı.

Öngörülen R^2 (pred) ise modelin tahmin ettiği sonuçlar ile evrenin gerçek sonuçları arasındaki yakınlığı gösterir.

INFORM İLE YAPAY SİNİR AĞI MODELLEMESİ

INForm, bağımlı ve bağımsız değişkenlerden oluşan verilerin en doğru şekilde modellenenebilmesi için çok katmanlı algılayıcı sinir ağları ile ANN veya GEP altyapısını kullanan bir yazılımdır.

Uygulama için öncelikle daha önce deney tasarımı yapılarak elde edilen bağımlı ve bağımsız değişken verileri, INForm programının sayfasına aktarılır. INForm programı, faktör seviyelerini metin olarak değerlendirme yapamadığı için faktör seviyeleri sayısal değer yerine metin şeklinde olanlara 1, 2, 3 vs. gibi numara atanır. Sonra formülasyon girdisi olan maddelerle ilgili olan faktörler “Ingredient”, kritik işlem parametresi olan faktörler de “Processing Condition” olarak tanımlanır. Tablo 2’de görüleceği üzere, formülasyondaki kaydırıcı yüzdesi ve tipi “Ingredient”, işlem parametresi olan briket baskı da “Processing condition” olarak tanımlanmış olup, metin şeklinde olan fak-

TABLO 1: Tablet ağırlık sapması bağımlı değişkeni için faktör ve ikili etkileşimlerine karşı istatistiksel anlamlılık (p) değerleri ile modelin R^2 korelasyon değerleri.

Yanıt değişkeni	Faktörler ve etkileşimleri	p	İstatistiksel anlamlı mı?	R^2	R^2 (adj)	R^2 (pred)
Tablet ağırlık sapması	Model	0,025	Evet	%96,63	%85,66	%31,68
	Briket baskı (A)	0,007	Evet			
	Kaydırıcı % (B)	0,018	Evet			
	Kaydırıcı tipi (C)	0,013	Evet			
	A*B	0,168	Hayır			
	A*C	0,581	Hayır			
	B*C	0,053	Hayır			

TABLO 2: INForm programına faktörler, faktör seviyeleri ve kalite çıktılarının tanımlanması.

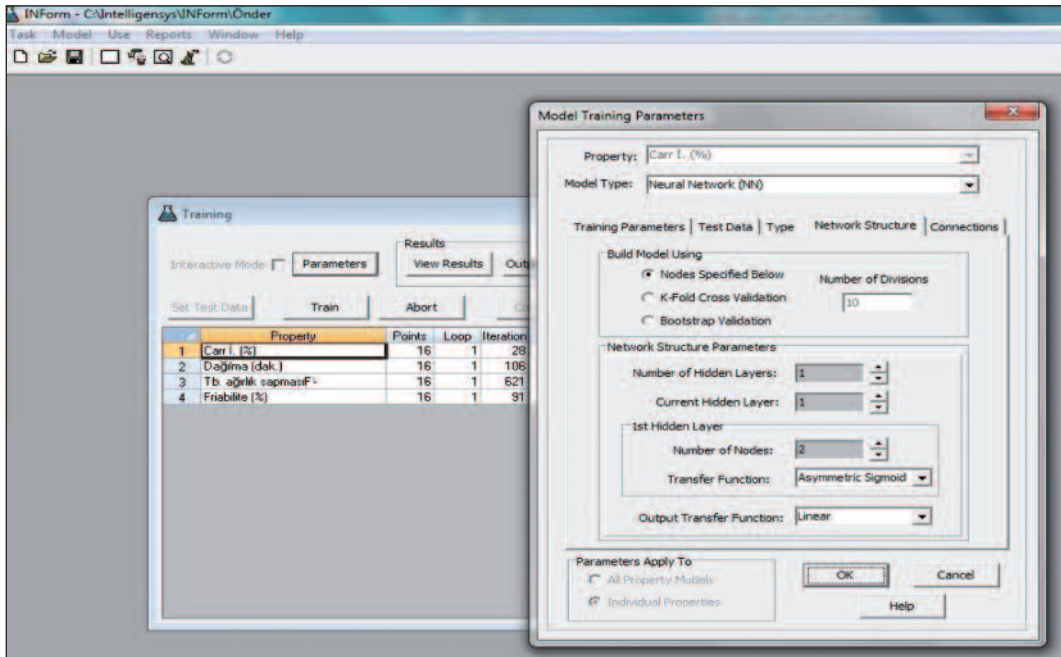
Alan adı	Alan tipi	Faktör	Faktör seviyeleri	Numara karşılığı
Briket baskı	Processing condition	Briket baskı	Yok	1
Kaydırıcı (%)	Ingredient		Var	2
Kaydırıcı tipi	Ingredient	Kaydırıcı tipi	Gl. Distearat	1
Carr İ. (%)	Property		Gl. Dibehenat	2
Dağılıma (dak.)	Property		S. Stearil Fumarat	3
Tb. ağırlık sapması	Property			
Friabilite (%)	Property			

tör seviyelerine de numaralar atanmıştır. Bu nedenle INForm programının sayfasına veriler aktarılırken, ilgili faktörün metin şeklinde olan seviyesi silinir ve yerine numara karşılığı girilir.

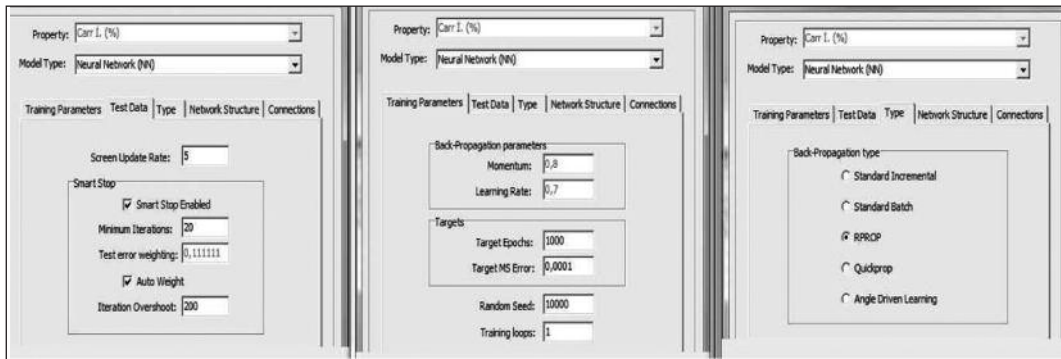
Daha sonra model eğitim parametreleri kısmına tıklanır ve tüm kalite çıktıları (property) için Şekil 11'de görüldüğü gibi ayarlamalar yapılır. Ağ yapısı (Network Structure) sekmesine tıklanır ve her bir kalite çıktısı için model oluşturulurken kullanılacak olan yöntem, "Nodes Specified Below", "K-Fold Cross Validation" ya da "Bootstrap Validation"

seçeneklerinden biri olarak seçilir. İlgili kalite çıktısı için hangi seçeneğin daha uygun olduğu, hepsinde denenerek bulunur. İlgili kalite çıktısı için hangi ağ yapısında en yüksek korelasyon değeri (Eğitim Seti R^2 değeri) elde ediliyorsa, o kullanılır.

Bundan sonra, Şekil 12'de gösterilen diğer sekmelerdeki (eğitim parametreleri, test verisi, tip ve bağlantılar) seçenekler, genellikle varsayılan hâliyle bırakılır, ancak üç model tipi denendiği hâlde hâlâ yeterli korelasyonun sağlanmadığı düşünülüyorsa, bu seçeneklerde de değişiklikler yapılabilir.



ŞEKİL 11: INForm programında ağ yapısı parametrelerinin seçilmesi.



ŞEKİL 12: INForm programı ANN modellemede test verileri, eğitim parametreleri ve tip sekmelerindeki seçenekler.

Bu aşama geçildikten sonra “Train” ikonuna tıklanır ve INForm programı, girilen denemelerden iki tanesini rastgele ve otomatik olarak “Test Verisi” olarak seçer. Ancak yine iyi bir korelasyon elde etmek için bazen test verisini manüel olarak seçmek gerekebilir. Bunu yapabilmek için Şekil 11’de inaktif olarak gözüken “Set Test Data” ikonuna tıklanır. Bu ikon, “Train” komutu verildikten sonra aktif hâle gelecektir. Test verisi değiştirildikten sonra tekrar “Train” komutu verilerek çıkan korelasyon yüzdesi takip edilir.

Programda en yüksek korelasyonu veren ayarlamalar yapıldıktan sonra oluşturulan model kullanılarak, çıktıların istenilen yönde değerler almasını sağlayan en iyi formül belirlenebilir. Bunun için programın “Optimization” kısmına tıklanır ve çıktıların nasıl olmasını istediğimize göre değerler verilir. Tablo 3’teki örnekte, tüm çıktıların düşük değerlerde olması, hemen salım sağlayan bir tablet için istenilen bir durum olduğundan tüm çıktılar için “DÜŞSÜN” işlevi seçilmiştir. Ancak tablodan görüleceği üzere, toz akış özelliğini temsil eden Carr indeksi ve tablet ağırlık sapmasının düşme eğilimi daha önemli görüldüğü için “Ağırlık” değerleri “5” olarak seçilmiştir. Çünkü bu örnekteki her bir çıktının minimum ve maksimum değerleri incelendiğinde, tablet dağılma süreleri ile % ufalanabilirliğin tüm denemelerde nispeten kabul edilebilir değerlerde olduğu görülmektedir. Ayrıca tablodan görüleceği üzere, bu kısımda girdiler hakkında progra-

mın sorduğu bazı sorular cevaplanır. Bu şekilde oluşturulan optimizasyon parametreleri baz alınarak, program kullanıcıya optimum girdi değerleri verir. Son aşama olarak, programın verdiği girdi değerlerini kullanarak yeni bir deneme yapılır ve gerçekten programda belirtilen optimum çıktı değerlerinin alınıp alınmadığı deneysel olarak doğrulanır.

Ayrıca programda oluşturulan model kullanılarak mevcut denemeler arasından optimizasyon parametrelerine en iyi uyan denemenin seçildiği “Best Match” işlevi de bulunmaktadır. Programda “Optimization” alanı içinde “Best Match” üzerine tıklanırsa, programın önerdiği yeni parametrelerle bir deneme yapmadan, mevcut denemeler arasından hangisinin en iyi eşleşen olduğu bulunabilir.

TASARIMLA KALİTE YAKLAŞIMI VE YAPAY SİNİR AĞI MODELLEMESİNE AİT ÇALIŞMALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

QbD yaklaşımı ile ürün geliştirildiğinde, daha geliştirme aşamasının başında, geliştirilecek olan ürünle ilgili bazı QTPP’ler belirlenir ve bu şekilde hastaya ulaşacak ürünün etkinliği ve güvenilirliği, geliştirme aşamasının başında güvence altına alınır. Üretilen her seride bu kalite profiline ulaşabilmesi için CQA, CMA ve CPP risk değerlendirme yöntemi ile belirlenir. Ayrıca, UPP’nin kritik olup olmadığını belirlemek için DoE’de uygulanan “Eleyip Ayırma (Screening)” yöntemi de kullanılabilir.

TABLO 3: INForm programında seçilen optimizasyon parametreleri.

Çıktı	Ağırlık	İşlev	Min.	Orta1	Orta2	Maks.
Carr İ. (%)	5	Düşsün	25,86	31,11	31,11	36,36
Dağılma (dk.)	1	Düşsün	2	5,625	5,625	9,25
Tb. ağırlık sapması (%RSD)	5	Düşsün	1,03	2,62	2,62	4,21
Ufalanabilirlik (%)	1	Düşsün	0,1679	0,4172	0,4172	0,6665

Girdi	Min.	Maks.	Başlangıç değeri	Tam sayı mı?	Sabit mi?
Briket baskı	1	2	Rastgele	Evet	Hayır
Kaydırıcı (%)	1,5	3,5	Rastgele	Hayır	Hayır
Kaydırıcı tipi	1	3	Rastgele	Evet	Hayır

Deneysel veriler, tercihen çeşitli bilgisayar programlarıyla değerlendirilerek, istenen CQA değerlerinin sağlanması için CPP ve CMA parametrelerinin hangi limitler içinde olması gerektiği (Tasarım Alanı) belirlenir.

Tasarım Alanı sınırlarının dışına çıkılıp çıkılmadığının göstergesi olan CQA ve CPP'lerin sürekli denetlenerek kontrol altına alınması gerekir. Bu amaçla kontrol alanı spesifikasyonları oluşturulur ve tüm serinin sürekli olarak izlenmesi ve kontrol edilmesi için PAT gibi yenilikçi yöntemlerin kullanılması teşvik edilir. Amaçlanan QTPP'yi sağlamayı garanti altına almak için kontrol alanından daha dar limitleri olan NOR spesifikasyonları oluşturulur ve rutin üretimlerde her zaman NOR limitleri içinde kalınması sağlanır.

ANN modelleme programlarından yararlanılarak optimum formülasyon ve işlem tasarımı aralığının belirlendiği zamandan ve maliyetten kazanç sağlayan çalışmalar mevcuttur. Aksu ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, ANN programları kullanılarak optimum formülasyon aralığı belirlenmeye çalışılmıştır. İlgili çalışmada, formülasyon değişkenleri olarak hidroksi propilmetilselüloz (HPMC)ün etkin madde ramiprile olan oranı ile birlikte kaydırıcı madde olarak magnezyum stearat ve sodyum stearil fumaratın çeşitli oranları kullanılmış olup, bu değişkenlerin tablet sertliği, 30. dakikadaki çözünme hızı, miktar tayini, impürite C ve impürite D miktarı gibi kalite çıktıları üzerine olan etkisi incelenmiştir. Magnezyum stearat içeren formülasyonlar ile sodyum stearil fumarat içeren formülasyonlar ayrı bir şekilde ANN programlarında değerlendirilerek her iki kaydırıcı için optimum kullanım aralıkları belirlenmiştir. Çalışma sonucunda sodyum stearil fumarat içeren formülasyon denemeleri kendi içinde değerlendirildiğinde, optimum formülasyon için HPMC'nin ramiprile oranının 0,542:1,0-0,667:1,0 arasında olması ve sodyum stearil fumaratın kullanım oranının da %0.60-%1,054 arasında olması gerektiği sonucuna varılmıştır.³⁴

Mesut ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, uzatılmış salımlı Alfuzosin HCl tabletlerinin salım profilinin tasarımı, nöro-bulanık mantık altyapısını kullanan Form Rules V3.32 programı yardımı ile

gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada polimer tipi ve konsantrasyonu, tablet baskı kuvveti ve kaydırıcı konsantrasyonu faktörlerinin her birine iki seviye verilerek toplamda 16 deneme yapılmıştır. Bu denemelerin çeşitli zamanlardaki salım yüzdesi sonuçları programa girilerek, referans ürüne salım profili açısından en benzer formülasyonu elde etmek için modelleme yapılmış ve sonuç olarak en uygun formülasyon belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, referans ürüne benzer bir ürün geliştirilmesi sırasında sadece çözünme hızı verilerinden elde edilen benzerlik faktörü değerlerine odaklanmak yerine tüm fiziksel ve kimyasal parametreleri dikkate alacak şekilde formülasyon geliştirilmesi gerektiği belirtilmiştir.³¹

Aksu ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, direkt baskı yöntemiyle hazırlanan ve ondansetron içeren, ağızda dağılan bir tablet formülasyonu, yapay zekâ programlarının yardımıyla geliştirilmiştir. Bu yöntemle elde edilen tabletlerin dağılma süresinin EP ve USP'ye uygun olarak 30 saniyenin altında olduğu belirtilmiştir. Çalışmada kullanılan bulanık mantık yazılımı, formülasyon değişkenleri ve işlem parametreleri ile kritik kalite özelliklerinden (dağılma süresi, sertlik ve ufalanabilirlik) bazıları arasındaki karmaşık ilişkileri kurallaştırmıştır. Kullanılan bir diğer yazılım olan INForm'da ise gen ekspresyon programlaması ile model oluşturulmuş olup, optimum formülasyon girdileri sunulmuştur.³⁵

Aksu ve ark.nın yaptığı diğer bir çalışmada, farklı katı-lipid nanopartikül formülasyonları GEP modellemesi kullanılarak geliştirilmiş ve optimizasyonu yapılmıştır. Çalışmada katı-lipid tipi ve yüzdesi, yüzey aktif madde tipi ve yüzdesi ile yardımcı yüzey aktif madde yüzdesi girdi değişkenleri olarak, ortalama partikül boyutu, zeta potansiyeli ve polidispersite indeksi çıktı değişkenleri olarak tanımlanmıştır. Çalışmada elde edilen deney verileri, GEP modellemesini kullanan INForm programına girilerek "Eğitim" kısmında programa öğretilmiştir. Kurulan model kullanılarak partikül boyutunun 500 nm'nin altında, polidispersite indeksinin 0,5'in altında ve zeta potansiyelinin ± 30 mV'nin üstünde istendiği optimizasyon parametreleri girilerek optimum formül belirlenmiştir.³²

Çalışmanın sonucunda, INForm gibi bilgisayar programlarının kullanılmasının AR-GE faaliyetleriyle elde edilen sonuçları geliştirip desteklediği ve maliyetleri düşürdüğü belirtilmiştir.

SONUÇ

AR-GE alanında yaygın bir şekilde başarılı olma garantisi olmadan gerçekleştirilen deneme-yanılma yöntemi, çoğu zaman yüksek maliyet ve büyük zaman kayıplarına sebep olabilmektedir. Farmasötik teknolojide yapay zekâ programlarının kullanımını, farklı formülasyon ve işlem parametreleri ile ürün kritik özellikleri arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasını sağlamakla birlikte, zaman ve paradan da tasarruf sağlamaktadır. Bu programlar, denemeler sonucu elde edilen verileri uygun matematiksel modellere dönüştürerek, algılanması çok zor olan üstü kapalı sebep-sonuç ilişkilerini ortaya çıkarmaktadır. Bu şekilde önemli kilit ilişkiler anlaşılabilir, tahminler yapılabilir ve ürün formülasyonu ile işlem optimize edilebilir.

Ürün geliştirme sürecinde planlı bir DoE oluşturularak istatistiksel olarak analiz edilmesi,

hangi faktörlerin kritik kalite özellikleri üzerine etkisinin yüksek olduğunun anlaşılması, dolayısıyla faktör sayısının düşürülmesinde çok kullanışlıdır. Ancak faktörler ile kritik kalite özellikleri arasında doğrusal bir ilişki olmadığı zaman, standart istatistiksel yöntemlerle kurulan doğrusal regresyon modelleri pek başarılı olmayabilmektedir. Bu sıkıntıyı da, doğrusal olmayan modeller kurabilen, ANN ve GEP modüllerini içeren INForm programı çözebilmektedir. Bu program ile oluşturulan modeller, yeterince isabetli ve doğru tahminler yapabilmektedir.

İlaç endüstrisinde formülasyon ve işlem geliştirmede pek çok faktör etkili olabilmektedir. Formülasyon uzmanları, denemelerinde çoğu zaman hangi faktörleri değiştirerek denemeler yapması gerektiğinden emin olamayabilir. İşler genellikle plansız ve dağınık yürür, bu da hem zaman hem de maliyet açısından büyük kayıplara yol açar. Bu bakımdan, formülasyon ve işlem geliştirmede ANN gibi doğrusal olmayan modeller oluşturabilen bilgisayar programlarından yararlanmak akıllıca bir yaklaşımdır.

KAYNAKLAR

1. FDA Guidance for Industry: Quality System Approach to Pharmaceutical cGMP Regulations. Rockville, MD: FDA; 2006. p.1-32.
2. Roy S. Quality by design: A holistic concept of building quality in pharmaceuticals. *Int J Pharm Biomed Res* 2012;3(2):100-8.
3. Aksu NB. [Quality in Drug Design (QbD) and Related Legislation]. *Tasarımla Kalite (QbD) Yol Haritası*. 1. Baskı. İstanbul: Santa Farma İlaç San. ve Tic. A.Ş.; 2013. p.93-124.
4. Mason RL, Gunst RF, Hess JL. Statistical design and analysis of experiments: with applications to engineering and science. *Statistical Principles in Experimental Design*. 2nd ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.; 2003. p.109-39.
5. Chen Y, McCall TW, Baichwal AR, Meyer MC. The application of an artificial neural network and pharmacokinetic simulation in the design of controlled-release dosage forms. *J Control Release* 1999;59(1):33-41.
6. Qiu Y, Zhang G. Development of modified-release solid oral dosage forms. In: Qui Y, Chen Y, Zhang GGZ, Liu L, Porter WR, eds. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice*. 1st ed. Burlington: Academic Press; 2009. p.501-17.
7. Dobry DE, Settell DM, Baumann JM, Ray RJ, Graham LJ, Beyerinck RA. A model-based methodology for spray-drying process development. *J Pharm Innov* 2009;4(3):133-42.
8. ICH The International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use harmonised tripartite guideline. Q9: quality risk management. ICH-webpage publishing; 2006. p.1-15.
9. Woodcock J. The concept of pharmaceutical quality. *Am Pharm Rev* 2004;47(6):1-3.
10. Lionberger RA, Lee SL, Lee L, Raw A, Yu LX. Quality by design: Concepts for ANDAs. *AAPS J* 2008;10(2):268-76.
11. Yu LX. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding and control. *Pharm Res* 2008;25(4): 781-91.
12. FDA Guidance for industry: Q8(R2) Pharmaceutical development. Rockville, MD: FDA; 2009. p.1-29.
13. FDA Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century-a Risk-Based Approach Final Report. Rockville, MD: FDA; 2004. p.1-32.
14. Qiu Y, Zhang G. Development of modified-release solid oral dosage forms. In: Qui Y, Chen Y, Zhang GGZ, Liu L, Porter WR, eds. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice*. 1st ed. Burlington: Academic Press; 2009. p.610-4.
15. FDA Guidance for Industry and Review Staff. Target Product Profile-A Strategic Development Process Tool. Rockville, MD: FDA; 2007. p.1-25.
16. Yu LX. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharm Res* 2008;25(4): 781-91.
17. Yu LX, Raw A, Lionberger R, Rajagopalan R, Lee LM, Holcombe F, et al. US FDA Question-based review for generic drugs: a new pharmaceutical quality assessment system. *J Generic Medicines* 2007;4(4):239-46.

18. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, et al. Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS J* 2014;16(4): 771-83.
19. 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. *Pharm Res* 2007;24(9):1603-7.
20. Glodek M, Liebowitz S, McCarthy R, McNally G, Oksanen C, Schultz T, et al. Process robustness: A PQRI white paper. *Pharmaceutical Engineering On-Line Exclusive* 2006; 26(6):1-11.
21. Garcia T., Cook G., Nosal R. PQLI key topics-criticality, design space and control strategy. *J Pharm Innov* 2008;3(2):60-8.
22. Hwang R, Kowalski DL. Design of experiments for formulation development. *Pharm Tech* 2005;12:234-52.
23. Shivhare M, McCreath G. Practical considerations for DOE implementation in quality by design. *BioProcess International* 2010. p.22-30.
24. Kumar BP, Karimulla SK. Solid lipid nanoparticles-a brief review. *Int J Adv Pharm* 2012; 2(1):35-55.
25. Porter WR. Applied statistics in product development. In: Qiu Y, Chen Y, Zhang GGZ, Liu L, Porter WR. eds. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice*. 1st ed. Burlington: Academic Press; 2009;243-59.
26. Agatonovic-Kustrin S, Beresford R. Basic concepts of artificial neural network (ANN) modelling and its application in pharmaceutical research. *J Pharm Biomed Anal* 2000;22(5): 717-27.
27. Frederichs MS, Goldstein RA, Wolynes PG. Generalized protein tertiary structure recognition using associative memory hamiltonians. *J Mol Biol* 1991;222(4):1013-34.
28. Heijne GV. Computer analysis of DNA and protein sequences. *Eur J Biochem* 1991; 199(2):253-6.
29. Takayama K, Fujikawa M, Nagai T. Artificial neural network as a novel method to optimize pharmaceutical formulations. *Pharm Res* 1999; 16(1):1-6.
30. Mesut B, Aksu B, Ozsoy Y. Design of sustained release tablet formulations of alfuzosin HCl by means of neuro-fuzzy logic. *Lat Am J Pharm* 2013;32(9):1288-97.
31. Aksu B, Aydoğan M, Kanik B, Aksoy E. A flexible regulatory approach for different raw materials suppliers using QbD principles. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 2013;4(4):358-72.
32. Aksu B, Gokce EH, Rencber S, Ozyazici M. Optimization of Solid Lipid Nanoparticles using Gene Expression Programming (GEP). *Lat Am J Pharm* 2014;33(4):675-84.
33. Minitab, Inc. Meet MINITAB Release 14 for Windows®. 1st ed. USA: Minitab Incorporated; 2003. p.1-11.
34. Aksu B, Paradkar A, Matas M, Özer Ö, Güneri T, York P. Quality by design approach: application of artificial intelligence techniques of tablets manufactured by direct compression. *Pharm Sci Tech* 2012;13(4): 1138-46.
35. Aksu B, Yegen G, Purisa S, Cevher E, Ozsoy Y. Optimisation of ondansetron orally disintegrating tablets using artificial neural networks. *Trop J Pharm Res* 2014;13(9):1374-83.