

ÖLÇEK BÜYÜTME (Scale-up)



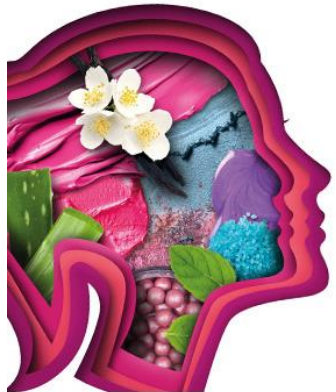


Pilot imalat nedir?

Laboratuvar ölçekli bir formülasyonun üretim prosedürü çerçevesinde uygulanabilir bir ürüne dönüştürülmesi işlemidir.

Ölçek büyütme nedir?

- Laboratuvarda geliştirilen ürünün üretim yönteminin, **ürünün kalitesinde herhangi bir değişikliğe neden olmadan** büyük üretime aktarılabilmesidir.



Pilot imalat ne işe yarar?

Bu aşamada olası hatalar küçük ölçekte tespit edilerek önlenabilir.

Amaç:

- ✓ Stabil bir ürün üretimi sağlanması,
- ✓ Üretimde kullanılan ekipmanın gözden geçirilmesi
- ✓ Üretimin valide edilmesi
- ✓ **Üretim işlemindeki kritik aşamaların belirlenmesi** ve temel formülasyonun saptanması

Önemi:

- Başlangıç ürünlerinin spesifikasyonları değerlendirilir.
- Formülasyon gözden geçirilir.
- Üretim hızı belirlenir
- Üretim için gerekli fiziksel alan belirlenir
- GMP için gerekli şartlar sağlanır.

Üretim işlemindeki kritik aşama ile kast edilen nedir?

✓ Örneğin, katı formlarda

Proses parametreleri	Kalite özellikleri
Karıştırma	
<ul style="list-style-type: none">- Karıştırıcı tipi, geometrisi- Hammadde ilave sırası- Dönü hızı-süresi- Yükleme kapasitesi	<ul style="list-style-type: none">karışımın uniformitesipartikül boyut ve dağılımıküme-sıkıştırılmış dansiteakış özellikleri
Yaş granülasyon	
<ul style="list-style-type: none">- Granülatör tipi, işlem süresi- Bağlayıcı sıvı °C, ilave hızı,- Granülasyon sonrası kazan °C	<ul style="list-style-type: none">karışımın uniformitesipartikül boyut ve dağılımıakış özellikleri
Kurutma	
<ul style="list-style-type: none">- Kurutucu tipi (örn. Tepsi)- Tepsi üzerindeki ürün miktarı- Kurutma sıcaklığı, süre- Hava akış hızı	<ul style="list-style-type: none">Granül büyüklük ve dağılımıGranül uniformitesi, nem içeriğiAkış özellikleriKüme/sıkıştırılmış dansite

Üretim işlemindeki kritik aşama ile kast edilen nedir?

✓ Örneğin, emülsiyonlarda

Proses parametreleri	Kalite özellikleri
-Karıştırma işleminin yürüdüğü tank hacmi	pH
-Karıştırma süresi	Görünüş
-Karıştırıcı bıçaklarının dönü hızı	Viskozite
-Fazların ilave hızı	Damlacık boyutu
-Ürün sıcaklığını 65°C üzerine çıkarmak için gereken toplam süre	Zeta potansiyel
-Ürünü soğutmak için gereken süre	Dansite (etkin madde içeriği)

Ölçek büyütme ne işe yarar?

Bu aşamada ürün geliştirme ve üretimi sırasında uygulanan tüm işlemler pilot imalat koşullarından ticari boyut (imalat) koşullarına uyarlanır.

- ✓ Ürün özellikleri ve üretim parametreleri değişmeden kalmalı ya da kabul edilen sınırlar dahilinde değişmelidir
- ✓ Bu amaçla üretim prosesinin basamakları çok iyi anlaşılmalıdır;
- ✓ Örneğin:
 - ❖ Neden o hammadde ekleme sırası seçildi bilinmeli,
 - ❖ Karıştırma, ısıtma şekli/hızı, enerji transferi vb.. lab ölçeğinden pilot imalata ve endüstriyel üretime aktarılabilirdir.

Ölçek büyütürken anahtar bir parametre (kap boyutu, yöntem hızı, enerji transferi gibi) devam edecek şekilde seçilip optimize edilir.

Benzerlik ilkeleri

- Geometrik benzerlik
(boyutlar aynı kalır)
- Kinematik benzerlik
(karıştırma hızı aynı kalır)
- Dinamik benzerlik
(enerji, friksiyon kuvveti, basınç gibi kuvvetler aynı kalır)

Ölçek büyütmede,

- **Ekipman etkisi**
 - **Prosesin beç üretim ya da sürekli üretim oluşu**
 - **Dolum aşaması önemlidir.**
-
- ✓ Karıştırıcıların karıştırma mekanizması, hızı,
 - ✓ Kullanılan cihaz ve tankların geometrisi,
 - ✓ Temizlik prosedürleri,
 - ✓ İşlem sırasında hava ile temas dikkate alınmalıdır.

Karıştırmada oluşan: hız ve enerji miktarı,
girdilerin karıştırma sırası ve süreleri,
uygulanan ısıtma/soğutma prosedürü ve
ön-karıştırma işlemleri

ürünün kimyasal ve estetik özelliklerini etkiler.

- ✓ Geometrik benzerlikte ekipman şekil ve boyutu ölçekler arasında orantılı olmalıdır ve küçük ölçekteki ekipmanın değişkenleri büyük ölçekte de aynı olmalıdır.
- ✓ Emülsiyon, süspansiyon, yarı-katı sistemlerde en önemli birim işlem basamaklarının başında karıştırma gelmektedir.

Karıştırma: Beçler arası tekrarlanabilirlik açısından en önemli konu ve üretimde kullanılan karıştırıcının yapısıdır

Örneğin, geometrik olarak benzer paletle karıştırılan tank sistemlerinde ölçek büyütürken hacim başına düşen kuvvet uygulaması önemlidir.

Küçük ölçekte yeterli olan ısı kaynağı büyük ölçekte yetersiz olabilir ve ekipman tasarımında değişiklik gerekebilir.

Yarı katılarda,

- Karıştırma en kritik işlemdir.
- Lab ölçeğinde pervaneli karıştırıcıların giriş açısı ve derinliği değiştirilebilir.
- Üretimde hava girişi stabilite sorunlarına yol açabilir, seriler arasında dansite farkına neden olabilir. Hava girişi en çok fazlardan biri diğeri üzerine eklenirken, kapalı bir sistemde çalışılmıyorsa oluşabilmektedir.
 - Dolayısıyla tek fazlı ve düşük viskoziteli sistemlerde ölçek büyütme yarı katılara kıyasla daha kolaydır.

ÜRETİMDE İŞLEM VALİDASYONU

Karıştırmada dikkat edilecek konular:

- ✓ Kazanın boyutları
- ✓ Ortam sıcaklığı
- ✓ Kazanın her yerinde sıcaklığın aynı olması
- ✓ Kazanın ısıtılması/soğutuması için geçen zaman
- ✓ Karıştırıcı tipi, boyutları, hızı
(pervanedeki bıçak sayısı, bıçakların yüzey alanı, bıçakların dizilişi)
- ✓ Karıştırma süresi
Bütün bunların valide edilmesi gerekir ki bitmiş ürün spesifikasyonları değişmesin.
(pH, Viskozluk, renk vb)

Sonuç olarak,

1. Akış şeması oluşturularak üretimdeki kritik basamaklar belirlenir
2. Test serisi ile aynı dizayn ve çalışma prensibine sahip ekipman ile büyük ölçekli seri üretilir
3. Bu serideki üretim GMP prensiplerine uygun (valide edilmiş metotlarla) olmalıdır
4. Aynı in-proses ve bitmiş ürün spesifikasyon kontrolleri uygulanmalıdır.

En çok karşılaşılan ölçek büyütme hataları:

- Eksik karakterize edilmiş ekipman
- İşlem hakkında yetersiz bilgi
- Farklı tipte ekipman kullanımı
- Gerçekçi olmayan beklentiler
- Ölçek büyütme süresince ürün veya işlemde değişiklikler

Ekipman etkisi

- Çok uluslu şirketlerin scale-up ile her yerde aynı ürünü aynı spesifikasyonlar ile üretmesi zordur.
- Bunun en önemli nedeni ekipman etkisidir.
- Örneğin, dönen bıçaklı (counter rotate) bir karıştırıcı ile üretilen bir emülsiyon farklı bıçaklı bir (örneğin, tek bıçaklı= single sweep blade) karıştırıcı ile de hazırlanabilir. Ancak arzu edilen viskozluk ve damlacık boyutu sağlanmalıdır.
- Cihaz geometrisi beraberinde ortama giren hava ve temizlik prosedürü de değişkenlik gösterir.

Proses etkisi

- Sürekli veya beç üretim farkı
- Kişisel bakım ürünleri genelde beç üretim ile hazırlanır. Ancak sürekli üretim aynı ürünü tekrar üretmede daha etkindir. Çünkü formülasyona spesifik üretim söz konusudur.
- Buradaki en büyük zorluk üretim tesisinde hem sürekli hem de beç üretim söz konusu ise multiplant tesislerde emülsiyon üretirken aynı damlacık boyutunun, katı formlarda ise aynı kristal boyutunun sağlanmasındadır. (şampuanlardaki pearling agent gibi)
- Beç proseslerde partikül boyutları daha geniş dağılım gösterir.
- Bu nedenle scale up öncesi sanki iki farklı formül varmış gibi her iki yönteme göre üretim yapıp oluşabilecek sorunlar belirlenmelidir.

Pilot imalat

- Tekrarlanabilir uygun boyut pilot imalatta nedir?
- Bu boyutta kullanılan ekipman herhangi bir kabartma, hacim işareti vb içermemelidir.
 1. Küçük hacimli ve geriye doğru ölçeklendirme yapılabilen ekipmanlar bu aşamada uygundur.
 2. Beç boyutunu fazla ürün harcamamak için kesmek hatalı bir yaklaşımdır. Çünkü beç- kap hacim oranı (batch to tank volume ratio) değişir ve karıştırma parametreleri etkilenir. (aynı kap boyutunda farklı miktar ürün ile beraber ürünle etkileşen hava miktarı da değişir. Ayrıca subuharı ceketinde sıcak bölgeler-hot zone farkı oluşur.)
 3. Scale-up işleminin tamamlanması ancak dolum ile gerçekleşir. Dolum sırasında oluşan kayma ile viskozite değişimi olup olmadığı dikkate alınmalıdır. Bu nedenle dolum hızı önem taşır.

Formülatör

- Preformülasyon aşamasında yapılanlar ile scale up arasındaki ilişki önem taşır.
- Scale-up aşamasında modifikasyonlar ürünün tekrarlanabilirliğine ya da dayanıklılığına yönelik olmalıdır.