

# *Liyofilize Ürünlerin Validasyonu*

# Liyofilizasyon/Dondurarak Kurutma Nedir?

- Liyofilizasyon, katı bir maddeyi içinde çözüdüğü çözültiden izole etmek için uygulanan bir tekniktir. Çözelti önce dondurulur ve ardından vakum altında sıvılaşmadan buharlaştırılarak izole edilmesi istenen madde kuru halde elde edilir.

- Liyofilizasyon tekniği özellikle ısıya dayanıksız maddelerin, örneğin aşıların, proteinlerin, mikroorganizmaların, hayvan doku ve organlarının kuru halde elde edilmelerine olanak sağlar. Bu Şekilde elde edilen liyofilize ürün çok kuru ve yüzeyinin poröz olması nedeniyle gerektiğinde kolaylıkla znebilir. Liyofilizasyon tekniği farmasötik açıdan ayrı bir öneme sahiptir. BaŐta enjektabl preparatlar olmak üzere, çözeltisi halinde stabil olmayan çoğu ilaçlar bu teknikle hazırlanırlar.

# LİYOFİLİZASYON İŞLEMİ

- Genel hatlarıyla liyofilizasyon işlemi üç temel aşamadan meydana gelir:
- *Dondurma,*
- *birincil kurutma (süblimasyon)*
- *ikincil kurutma (dezorpsiyon)*
- Aşamalar şu şekilde seyreder:
- Ürün dondurma işleminden geçirilir. Ürün tipine göre dondurma işleminin süresi uzun veya biraz daha kısa tutulur. Birincil kurutma aşamasında ürünün içinde bulunduğu liyofilizasyon kabini hafif bir vakum uygulanır ve sıcaklık giderek düştükçe yüksek enerjideki moleküller kendiliklerinden dışarı uçarlar. İkincil kurutma aşamasında ise, vakum maksimum seviyeye çıkarılır ve kristalleşmiş ve maddeye tutunup kalmış son su molekülleri maddeden dışarı çekilir.

# LİYOFİLİZASYON İŞLEMİ

- Liyofilizasyon, Liyofilizatör adı verilen aygıtta sıcaklığın düşürülmesi ile malzemelerin dondurulması işlemiyle başlatılır. Hem süblimasyonu hem de kurutmayı sağlayacak vakum ortamı oluşturulur.
- Bu aygıtta başka bir soğutucuda dondurulmuş ürünler de konulabilir. Çıkan su buharı vakum pompası ile boşaltılmak yerine kondansatörlerde yoğunlaştırılarak buza döndürülür. Bir sonraki döngüden önce bu buz çözülürük dışarı alınır.
- Döngü; dondurma, birincil kurutma ikincil kurutma evrelerinden oluşur. İkincil kurutmada vakum yardımıyla malzemeye tutunmuş son su molekülleride dışarı alınır.
- Süre üründen ürüne değişir. Dondurma hızı yavaşsa büyük, hızlıysa küçük buz kristalleri oluşur. Bu da kurutma oranına ve hızına etki eder.

# İşlemin Kontrolü ve İzlenmesi

- *İşlem kontrolünü dört başlıkta gruplandırabiliriz:*
- Liyofilizatör raf sıcaklığının kontrolü (ısıtma ve soğutma ünitelerinin sıcaklıklarının izlenmesi ile sağlanır)
- Basınç/vakum kontrolü (cihaz içindeki vakum farklılıklarını ölçen bir prob ile sağlanır)
- Kayıt
- Düzenleme

# ASEPTİK DOLUM VALİDASYONU UYGULANABİLECEK DOZAJ ŞEKİLLERİ

- Flakon Doluıları
- Ampul Doluıları
- Plastik Ambalaj Doluıları
- Enjeksiyonluk Toz Ürünler
- Süspansiyon Şeklindeki Ürünler
- *Liyofilize Ürünler*
- Yarı Katı Ürünler (Ör. Steril Pomatlar)
- Biyolojik ve Biyoteknoloji Ürünler
- Likit Ürünler

- **T.C. Sağlık Bakanlığı Farmasötik Ürünlerin İyi İmalat Uygulamalarına İlişkin Klavuz, Ek 1, Madde 38**
- Aseptik prosesler veya anlamlı değişiklikler, prosesi taklit eden bir tarzda steril besi yeri kullanılarak valide edilmelidir. Bu validasyon saptanmış aralıklarla tekrarlanmalıdır.