Масштабтау, сапаны бақылау, жасыл химия және тұрақты өндіріс

Дәріс оқытушысы:
PhD, аға оқытушы
Оңалбек Дамира Дүйсембекқызы
d.ongalbek@satbayev.university

Масштабтаудың мәні

Масштабтау — зертханалық жағдайда алынған үдерісті пилоттық және коммерциялық деңгейге көшіру кезінде өнім сапасын, шығымды, қауіпсіздікті және басқарылғыштықты сақтау әрекеттерінің жиынтығы. Қарапайым геометриялық үлкейту жеткіліксіз, себебі аппарат өлшемі өзгергенде араластыру уақыты, жылу беру ауданының көлемге қатынасы, гидродинамика, масса алмасу, шикізаттың біртектілігі және өлшеу жүйесінің инерциясы өзгереді.

Табиғи қосылыстар өндірісінде қосымша күрделілік туындайды: өсімдік шикізатының химиялық құрамы маусымға, өсу орнына, жинау және кептіру жағдайына тәуелді; экстракцияда бірнеше компонент қатар бөлінеді; жылуға сезімтал заттар ыдырауы мүмкін; еріткішті қалпына келтіру мен қалдық биомассаны басқару қажет.

Масштабтаудың мәні

Масштаб	Негізгі мақсат	Типтік нәтиже	Басты тәуекел
Зертханалық	Құбылысты түсіну және параметрлерді бастапқы оңтайландыру	Принциптің дәлелі, бастапқы әдіс	Шағын көлем әсерін өндірістік жағдайға тікелей көшіру
Пилоттық	Аппараттық және басқару шешімдерін тексеру	Технологиялық регламент жобасы, материалдық баланс	Араластыру мен жылу беру айырмашылығы
Демонстрациялық	Ұзақ жұмыс пен тұрақтылықты дәлелдеу	Бақылау стратегиясы, операторлық рәсімдер	Жабдық пен аналитикалық жүйенің сенімділігі
Коммерциялық	GMP жағдайында тұрақты өнім шығару	Валидацияланған процесс және сериялар	Шикізат вариабельдігі, ауытқу, жеткізу тәуекелі

Масштабтаудың инженерлік негіздері

Геометриялық және динамикалық ұқсастық

Геометриялық ұқсастық аппараттардың өлшемдік қатынастарының тұрақтылығын білдіреді. Динамикалық ұқсастық ағын режимін сипаттайтын өлшемсіз критерийлерді салыстыру арқылы бағаланады. Бір мезгілде барлық критерийлерді тұрақты ұстау көбіне мүмкін емес, сондықтан өнім сапасына ең күшті әсер ететін құбылыс таңдалады.

Критерий	Өрнек	Мағынасы	Қолданылуы
Рейнольдс Re	$\rho N D^2/\mu$	Инерциялық және тұтқырлық күштерінің қатынасы	Араластыру режимін салыстыру
Қуат саны Np	$P/(\rho N^3 D^5)$	Араластырғыштың қуат сипаттамасы	Қозғалтқыш пен импеллерді таңдау
Фруд Fr	$N^2 D/g$	Инерциялық және ауырлық күштері	Еркін бет, воронка түзілуі
Пекле Pe	uL/Dm	Конвекция мен диффузия қатынасы	Экстракция және масса алмасу
Рейнольдс жылулық	$\rho u L/\mu$	Ағынның жылу алмасуға әсері	Қыздыру және салқындату

Араластыруды масштабтау

- Араластыру үшін жиі қолданылатын тәсілдер: көлем бірлігіне шаққандағы қуатты P/V тұрақты ұстау; импеллер ұшының жылдамдығын πND тұрақты ұстау; араластыру уақытын немесе масса алмасу коэффициентін мақсатты деңгейде сақтау. Жылуға немесе ығысуға сезімтал табиғи қосылыстарда тек P/V бойынша масштабтау өнімнің бұзылуына әкелуі мүмкін, сондықтан сапа атрибутымен байланысқан аралас критерий қолданылады.
- **$P \propto \rho N^3 D^5$ және $P/V \propto \rho N^3 D^2$**

Жылу және масса алмасу

- Аппарат өлшемі артқанда бет ауданы көлемге қарағанда баяу өседі. Сондықтан қыздыру мен салқындату уақыты ұзарады, температура градиенттері пайда болуы мүмкін. Экстракция жылдамдығы бөлшек өлшеміне, еріткіштің тұтқырлығына, температураға, фазалар қатынасына, араластыруға және ішкі диффузияға тәуелді. Масштабтау кезінде тек соңғы шығымды емес, кинетикалық профильді де салыстыру қажет.
- **$J = -D_{e}ff \cdot dC/dx$ және $Q = U \cdot A \cdot \Delta T_{l}m$**
- Мұнда J — масса ағыны, $D_{e}ff$ — тиімді диффузия коэффициенті, U — жалпы жылу беру коэффициенті, A — жылу алмасу ауданы. Бұл теңдеулер масштаб өзгергенде уақыт пен температураны қайта есептеу қажеттігін көрсетеді.

Масштабтау бағдарламасының кезеңдері

Кезең	Негізгі әрекет	Құжатталған нәтиже
1 Бастапқы сипаттау	Шикізат вариабельдігін, ерігіштікті, тұрақтылықты, қауіптерді анықтау	Бастапқы спецификациялар және тәуекел тізілімі
2 Процесті әзірлеу	DoE арқылы CMA және CPP әсерін зерттеу	Модельдер, дизайн кеңістігі, материалдық баланс
3 Пилоттық тексеру	Гидродинамика, жылу беру, жабдық шектеулерін тексеру	Пилоттық хаттама және технологиялық регламент
4 Технология трансфері	Өндіріс орнына әдіс, білім және бақылау стратегиясын беру	Трансфер жоспары, оқыту, салыстырмалы сериялар
5 Процесс валидациясы	Процесс дизайнын, сериялардың қайталанғыштығын және үздіксіз бақылауды дәлелдеу	PPQ және үздіксіз процесс верификациясы
6 Өмірлік цикл	Трендтер, ауытқулар, CAPA, өзгерістер және жетілдіру	Жылдық сапа шолуы, өзгерістерді басқару

Quality by Design негізіндегі масштабтау

ICH Q8(R2) сапаны соңғы өнімді сынау арқылы ғана емес, өнім мен процесті ғылыми түсіну арқылы алдын ала қалыптастыруды ұсынады. QbD логикасы масштабтауда өнім талабынан технологиялық параметрлерге қарай жүйелі байланыс құрады.

Қадам	Негізгі сұрақ	Мысал: полифенолды экстракт
QTPP	Қандай өнім қажет?	Құрғақ экстракт; маркер заттар ≥ белгіленген шек; ылғал, микробиология және еріткіш қалдығы талапқа сай
CQA	Қай қасиеттер қауіпсіздік пен тиімділікті анықтайды?	Маркерлік полифенолдар, антиоксиданттық профиль, ылғал, бөлшек өлшемі, микробиологиялық тазалық
CMA	Шикізаттың қай қасиеттері CQA-ға әсер етеді?	Өсімдік бөлігі, ылғал, ұнтақталу дәрежесі, шикізаттың химиялық профилі
CPP	Қай параметрлерді басқару керек?	Этанол үлесі, температура, уақыт, сұйық/қатты қатынасы, араластыру, кептіру температурасы
Дизайн кеңістігі	Қандай көпөлшемді аймақ сапаны тұрақты береді?	Температура–уақыт–еріткіш құрамы–фазалар қатынасының дәлелденген үйлесімі
Бақылау стратегиясы	Сапаны қалай үздіксіз қамтамасыз етеміз?	Кіріс бақылауы, NIR/UV мониторингі, температура мен ағынды автоматты басқару, соңғы спецификация

Тәуекелге негізделген шешім

ICH Q9(R1) тәуекелді бағалау, бақылау, коммуникация және қайта қарауды біртұтас процесс ретінде қарастырады [2]. Формалдық деңгейі тәуекелдің күрделілігі мен маңыздылығына сай болуы керек. Тәуекелді бағалау үшін FMEA, Ishikawa диаграммасы, HACCP, fault tree және алдын ала қауіп талдауы қолданылуы мүмкін.

Қауіп	Салдар	S	O	D	RPN	Бақылау шарасы
Шикізаттағы маркердің төмен болуы	Экстракт белсенділігінің төмендеуі	5	3	3	45	Жеткізушіні квалификациялау, кіріс HPLC/спектрлік профиль
Экстракция температурасының артуы	Термолабильді заттардың ыдырауы	5	2	2	20	Екі тәуелсіз температура датчигі, дабыл және блокировка
Еріткіш құрамының ауытқуы	Селективтілік пен шығымның өзгеруі	4	3	2	24	Тығыздық немесе NIR бойынша жедел бақылау
Кептірудегі қалдық ылғал	Тұрақтылық және микробиология тәуекелі	4	3	3	36	LOD/NIR, кептіру соңын модель бойынша анықтау

Сапаны бақылау және фармацевтикалық сапа жүйесі

Сапаны бақылау QC — сынама алу, спецификация және талдауға бағытталған функция. Сапаны қамтамасыз ету QA — құжаттама, персонал, жабдық, валидация, ауытқу, CAPA, өзгерістерді басқару және жеткізушілерді қоса алғанда бүкіл жүйені қамтиды. ICH Q10 өнімнің бүкіл өмірлік циклінде білімді және өзгерістерді басқаруды фармацевтикалық сапа жүйесінің бөлігі ретінде қарастырады.

Бақылау деңгейі	Нысан	Мысал әдістер	Шешім
Кіріс бақылауы	Өсімдік шикізаты, еріткіш, қосымша материал	Макро және микроскопия, TLC/HPLC, ылғал, күл, микробиология	Қабылдау немесе қабылдамау
Процесс ішіндегі бақылау	Экстракт, концентрат, кептіру процесі	pH, температура, Brix, UV/NIR, тығыздық, су белсенділігі	Процесті түзету немесе тоқтату
Аралық өнім	Концентрат немесе құрғақ экстракт	Маркер заттар, қалдық еріткіш, ылғал, бөлшек өлшемі	Келесі кезеңге жіберу
Дайын өнім	Стандартталған субстанция немесе дәрілік түр	Сәйкестендіру, сандық анықтау, қоспалар, тұрақтылық, микробиология	Серияны босату
Өмірлік цикл мониторингі	Процесс және өнім трендтері	SPC, OOS/OOT талдауы, шағымдар, тұрақтылық деректері	CAPA және үздіксіз жетілдіру

Табиғи полифенолды экстрактты масштабтау мысалы

Мақсат: зертханада 1 кг шикізатпен әзірленген су этанолды ультрадыбыстық экстракцияны 500 кг шикізаттық пилоттық серияға көшіру. Нысаналы өнім — маркерлік полифенол мөлшері стандартталған құрғақ экстракт.

Параметр	Зертханалық деңгей	Пилоттық бастапқы шешім	Неге тікелей көшірілмейді
Шикізат	1 кг, 0.5–1 мм	500 кг, 1–2 мм және фракция бақылауы	Ұсақ бөлшек фильтрацияны қиындатады және шаң қаупін өсіреді
Сұйық қатты қатынасы	10:1	7–10:1 DoE арқылы	Еріткіш көлемі, араластыру және концентрлеу жүктемесі өзгереді
Этанол үлесі	60% v/v	55–65% аралығы	Шикізат ылғалы нақты еріткіш құрамын өзгертеді
Температура	45 °C	40–50 °C	Ірі аппараттағы температура градиенті мен қыздыру инерциясы
Ультрадыбыс	20 кГц зонд	Ағынды ұяшық немесе механикалық араластырумен гибрид	Қуат тығыздығы мен кавитация өрісі геометрияға тәуелді
Уақыт	30 мин	Кинетикалық endpoint	Бірдей уақыт бірдей масса алмасуды білдірмейді
Бақылау	Соңғы HPLC	UV/NIR тренді + HPLC растауы	Үлкен серияда ауытқуды ерте анықтау қажет

Назарларыңызға рахмет!