

# Proses gazlarının safsızlık analizi

Gaz kromatografisi tekniği ilaç endüstrisinde uçucu ve yarı-uçucu bileşiklerin analizi ve bakiye solvent miktarının tayini gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Son dönemde ise bu teknik farklı bir alanda, ilaç üretiminde kullanılan yüksek saflıktaki proses gazlarının safsızlık analizlerinde de rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır.

*Ant Teknik*

İlaç endüstrisinde, bitmiş ürünün insan ve çevre sağlığına etkileri nedeniyle, üretim son derece hassas ve titiz bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Üretim herhangi bir aşamasında çok küçük bir ihmalin bile ölümcül sonuçlara yol açtığı vakalara zaman zaman karşılaşılmaktadır. Bu nedenle ilaçların hammadde girişi, paketlenme, son ürün çıkışı ve sevkiyat aşamaları da dahil olmak üzere tüm aşamalar titizlikle kontrol edilmektedir. İlaç analizlerinde ilacın istenilen özelliklerde olup olmadığının anlaşılması için çeşitli analitik yöntemlere başvurulmaktadır. Bunlardan biri olan gaz kromatografisi, ilaç endüstrisinde uçucu ve

yarı-uçucu organik sentez ara ürünlerinin analizinde; son ürünlerdeki etken maddelerin analizinde ve ilaç hammaddeleri, son ürün formülasyonu ve ambalaj materyallerindeki uçucu organik safsızlıkların (OVIs) ölçümünde yaygın olarak kullanılmaktadır. Son dönemde gaz kromatografisi tekniği ilaç endüstrisinde proses gazlarının saflık analizlerinde de rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bilindiği gibi, azot, hidrojen, amonyak, karbondioksit veya boron hidrür gibi gazlar saf veya gaz karışımları halinde kimyasal sentez, liyofilizasyon, ekstraksiyon, sterilizasyon, oksidasyondan koruma (inert gaz ortamı yaratma), krayojenik karıştırma,

termal stabilitenin korunması, hidrojenasyon ve diğer birçok amaçla kullanılmaktadır. Azot gazı yukarıda bahsedilen tüm proses gazları arasında, üretim, depolama ve sevkiyat aşamalarında en sık kullanılan gazdır. Azot gazının inert özelliği kullanılarak uçucu ve yarı-uçucu maddelerin bulunduğu ortamlarda kuru ve yanıcı olmayan bir koruyucu depolama ve üretim ortamı sağlanabilmesi mümkün olmaktadır. Azot gazı ayrıca dondurarak kurutma (freeze-drying) ve aseptik paketlenme aşamalarında ve ayrıca azot oksit formunda da aerosol üretimindeki gazların karışımını sağlamak amacıyla kullanılmaktadır.

Sevkiyat aşamasında ise ürünlerin belirli bir sıcaklıkta taşınabilmesi amacıyla yine azot gazından faydalanılabilmektedir. İlaç üretiminde kullanılan gazlar medikal ürün kapsamında değerlendirilmediği için bu gazların üretiminde GMP regülasyonlarına uyum şartı bulunmamaktadır. Öte yandan FDA 1990 yıllarının başlarından itibaren azot gazı üzerine yoğunlaşmış ve son ürünün inert hale getirilmesi için kullanılan azotun saflığı konusunda gaz üreticisi firmalardan beklentiler artmaya başlamıştır. Üretim daha erken aşamalarında kullanılan gazlar ise regülasyonlarda azota oranla daha az yer almaktadır. Farmakopeler



Yök. Kimya Müh. Zafer BAYRAM  
Ant Teknik - İlaç Grup Müdürü



Yök. Kimyager Hakan DİBEK  
Ant Teknik Cihazlar - Satış Mühendisi

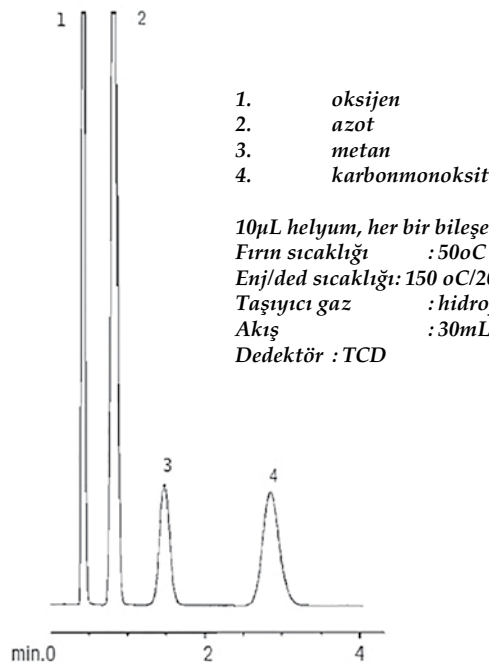
Azot		
Monograf	EP	USP
Maddenin Adı	Azot	Azot
Referans	1247	7727-37-9
Kimyasal Formül	N <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>
Tanım	Min. % 99.5 V/V N <sub>2</sub>	Min. % 99.0 V/V N <sub>2</sub>
Açıklama	Gaz Kromatografi ile piklerin alıkonma zamanı	Gaz Kromatografisi değerlendirilme aşamasındadır
Üretim		
Assay	≥ % 99.5 V/V N <sub>2</sub>	≤ 1.0 % O <sub>2</sub> , ≥ % 99.0 V/V N <sub>2</sub>
Analitik Yöntem	Gaz Kromatografi	Gaz Kromatografi
Safsızlıklar		
CO	≤ 5 ppm V/V	≤ 0.001 % V/V
CO <sub>2</sub>	≤ 300 ppm V/V	-
O <sub>2</sub>	≤ 50 ppm V/V	≤ 1.0 %
H <sub>2</sub> O	≤ 67 ppm V/V	-

Tablo 1. Azot gazı için belirtilen farmakope monografları

hem otoriteler hem de ilaç etken madde (API) üreticileri ve ilaç üreticileri tarafından yakinen takip edildiği için proses gazlarının kalite değerlendirilmesinde de farmakope monografları referans alınmaktadır. Amerikan Farmakopesi (USP) ve Avrupa Farmakopesi (EP) bu anlamda en çok başvuru ve kabul gören farmakopelerdir.

Kullanılan proses gazlarının safsızlık kontrollerinin gaz üreticisi firmaların yanı sıra ilaç firması tarafından da yapılması son zamanlarda sıkça gündeme gelmekte ve bu kontroller için analitik yöntem olarak gaz kromatografisi tekniğine ihtiyaç duyulmaktadır. Farmasötik gazların analizinde GC-TCD (Termal İletkenlik Dedektörü) yöntemi kullanılmaktadır. TCD dedektör, FID dedektörle analiz edilemeyen azot, CO<sub>2</sub>, formaldehit, formik asit

gibi maddelerin analizinde kullanılabilen, taşıyıcı gaz olarak ise genellikle helyum veya hidrojen tercih edilmektedir. Kolon olarak ise moleküler sieve PLOT kapiler kolonlar



Şekil 1. Moleküler Sieve 5A kolon ile GC-TCD kullanılarak yapılan bir gaz analizi örneği



Şekil 2. Shimadzu GC-2010Plus Gaz Kromatografisi Cihazı

tercih edilmektedir. Bu kolonlar Ar/O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>6</sub> ve CO gibi gazların etkin ayırımı için özel olarak tasarlanmıştır. Özel kaplama ve deaktivasyon prosedürleri kromatografik etkinliği arttırmaktadır.

Şekil 1'deki örnekte Moleküler Sieve 5A kolon ile GC-TCD kullanılarak yapılan bir gaz analizi



Şekil 3. Restek Molecular Sieve PLOT Kapiler Gaz Kromatografisi Kolonu

örneğine yer verilmektedir:

Ant Teknik kurulduğu 1999 yılından bu yana Kalite Kontrol ve Ar-Ge laboratuvarlarına yönelik cihaz satışı, teknik servis ve yedek parça temini; validasyon, aplikasyon ve eğitim hizmetleri sunuyor; Anahtar teslim laboratuvar projeleri gerçekleştiriyor. İstanbul, Ankara, Adana, İzmir ve Bakü'deki ofisleri; 80'in üzerinde çalışanı ve bölge bayilerimizle ilaç, gıda, kimya ve çevre gibi birçok farklı alanda yenilikçi analitik çözümler sunuyor. Konularında dünyanın en saygın üreticileri arasında yer alan Shimadzu Corporation, Rudolph Research, JeioTech, Fungilab, GLSciences, Restek, Teknokroma, Hellma ve PSS gibi 20'nin üzerinde firmayı Türkiye'de temsil ediyor. **ST**