

Makale / Article



Zafer Bayram

Yüksek Kimya Mühendisi / *MSc. Chemical Engineer*
İlaç Grup Müdürü / *Pharma Group Manager*
Ant Teknik Cihazlar

Hakan Dibek

Yük. Kimyager / *MSc. Chemist*
Satış Mühendisi / *Sales Engineer*
Ant Teknik Cihazlar

İlaç Endüstrisinde Kullanılan Proses Gazlarının Safsızlık Analizlerinde Gaz Kromatografisinin Yeri ve Önemi

The Importance of Gas Chromatography In The Impurity Testing Of Process Gases Used In The Pharmaceutical Industry

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.

İlaç endüstrisinde, bitmiş ürünün insan ve çevre sağlığına etkileri nedeniyle, üretim son derece hassas ve titiz bir şekilde gerçekleşmektedir. Üretimin herhangi bir aşamasında çok küçük bir ihmalin bile ölümcül sonuçlara yol açtığı vakalara zaman zaman karşılaşılmaktadır. Bu nedenle ilaçların hammadde girişi, paketleme, 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

In the pharmaceutical industry, gas chromatography technique has its routine fields of application like analysis of volatile and semi-volatile compounds and residue solvent quantitation. Recently, this technique has gained even more popularity for another application: impurity analysis of high purity pharmaceutical process gases.

Since finished pharmaceutical products have direct effects on public health and environment, the pharmaceutical industry manufacturing process needs the utmost care and precision. Even very minor faults in any production stage may lead to severe adverse outcomes. Therefore, all stages of pharmaceutical processing including raw material income, packaging and transportation have to be controlled with the utmost care.

In the pharmaceutical industry, it is necessary to use several analytical techniques in order to check whether the raw materials and the products have the specified quality and product specifications. Gas chromatography (GC) is one of the most commonly used analytical techniques in the pharmaceutical laboratories. GC and GCMS are used majorly for the analysis of volatile and semi-volatile organic synthesis intermediates; active substances in the final product formulation or for the analysis of organic volatile impurities (OVIs) present in the raw materials, finished products and packaging materials. Recently, gas chromatography has gained even more popularity for another routine application; impurity testing of process gases used in the pharmaceutical industry.

During the pharmaceutical manufacturing process, pure gases or gas mixtures such as nitrogen, hydrogen, ammonia, carbon dioxide, boron hydride etc. are being used for several purposes including chemical synthesis, lyophilization, extraction, sterilization, cryogenic milling, hydrogenation, providing an inert atmosphere for avoiding oxidation

Makale / Article

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. Üretimin daha erken aşamalarında kullanılan gazlar ise regülasyonlarda azota oranla daha az yer almaktadır. Farmakopeler hem otoriteler hem de ilaç etken madde (API) üreticileri ve ilaç üreticileri tarafından yakinen takip edildiği için proses gazlarının kalite değerlendirilmesinde de farmakope monografaları referans alınmaktadır. Amerikan Farmakopesi (USP) ve Avrupa Farmakopesi (EP) bu anlamda en çok başvurulan ve kabul gören farmakopelerdir.

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

Tablo 1. Azot gazı için belirtilen farmakope monografaları

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, CO₂, formaldehit, formik asit gibi

and keeping thermal stability etc. Nitrogen is the most commonly used process gas used during production, storage and transportation stages in the pharmaceutical industry. Being an inert gas, nitrogen is used for providing a dry and nonflammable environment for storage and production. Other fields of use of nitrogen gas is freeze-drying, aseptic packaging, transportation of the products at a specific temperature or as a gas propellant for aerosols in the form of nitrous oxide.

Process gases used in the pharmaceutical industry are not classified under medical products and therefore GMP compliance for the manufacturing of these gases is not obligatory. On the other hand, starting from the early 90s, Food and Drug Administration (FDA) has focused on the nitrogen used for inerting the final product and this raised the demands from the gas suppliers. Other process gases used during the earlier stages of the pharmaceutical manufacturing on the hand receive lower interest. Pharmacopeias are strictly monitored and followed by the authorities, active pharmaceutical ingredient (API) and pharmaceutical manufacturers. Therefore, the quality of the process gases are evaluated according to the pharmacopeia monographs. US Pharmacopeia (USP) and European Pharmacopeia (EP) are the pharmacopeias which are most commonly referred to.

Nitrogen		
Monograph	EP	USP
Name of the Substance	Nitrogen	Nitrogen
Reference	1247	7727-37-9
Chemical Formula	N ₂	N ₂
Definiton	Min. % 99.5 V/V N ₂	Min. % 99.0 V/V N ₂
Identification	Retention time of peak with Gas Chromatography	Gas Chromatography currently under review
Production		
Assay	≥ % 99.5 V/V N ₂	≤ 1.0% O ₂ , ≥ % 99.0 V/V N ₂
Analytical Method	Gas Chromatography	Gas Chromatography
Impurities		
CO	≤ 5 ppm V/V	≤ 0.001 % V/V
CO ₂	≤ 300 ppm V/V	-
O ₂	≤ 50 ppm V/V	≤ 1.0 %
H ₂ O	≤ 67 ppm V/V	-

Table 1. Pharmacopeia monographs defined for nitrogen gas

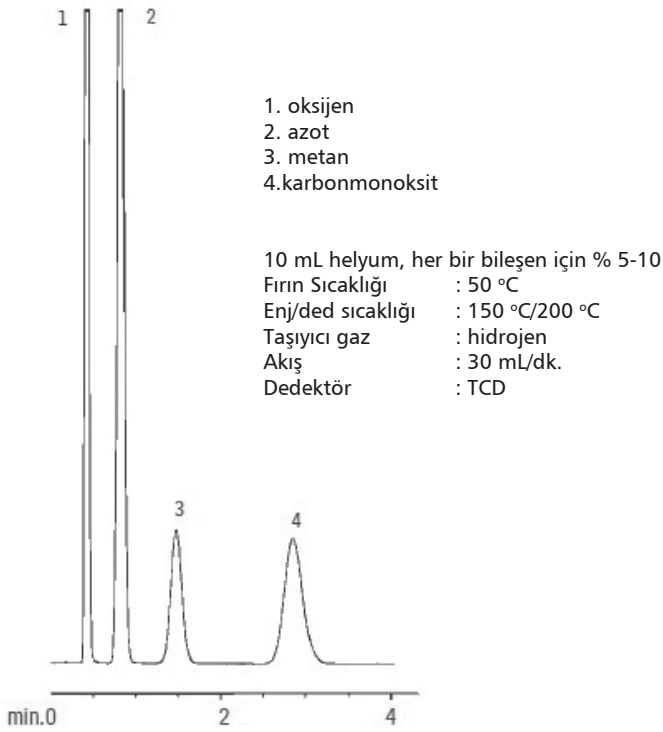
Recently, impurity analysis for process gases are being realized by the pharmaceutical manufacturer besides the gas supplier.

GC-TCD (Thermal Ionization Detector) is used for this purpose. TCD can successfully be used in the analysis of substances like nitrogen, CO₂, formaldehyde, formic acid etc. which cannot be analysed by using FID. Helium or hydrogen are generally used as the carrier gas.

Makale / Article

maddelerin analizinde kullanılabilmekte, taşıyıcı gaz olarak ise genellikle helyum veya hidrojen tercih edilmektedir. Kolon olarak ise moleküler sieve PLOT kapiler kolonlar tercih edilmektedir. Bu kolonlar Ar/O₂, N₂, CH₄, C₂H₆ ve CO gibi gazların etkin ayırımı için özel olarak tasarlanmıştır. Özel kaplama ve deaktivasyon prosedürleri kromatografik etkinliği arttırmaktadır.

Aşağıdaki örnekte Moleküler Sieve 5A kolon ile GC-TCD kullanılarak yapılan bir gaz analizi örneğine yer verilmektedir:



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



Şekil 2. Shimadzu GC-2010Plus Gaz Kromatografisi Cihazı
Figure 2. Shimadzu GC-2010Plus Gas Chromatograph

Molecular sieve PLOT capillary columns are usually used as the column for this application. These columns are specially designed for efficient separation of gases like Ar/O₂, N₂, CH₄, C₂H₆ and CO. Special coating and deactivation procedures ensure chromatographic efficiency.

Figure 1 demonstrates an example of gas analysis using GC-TCD and Molecular Sieve 5A PLOT column.

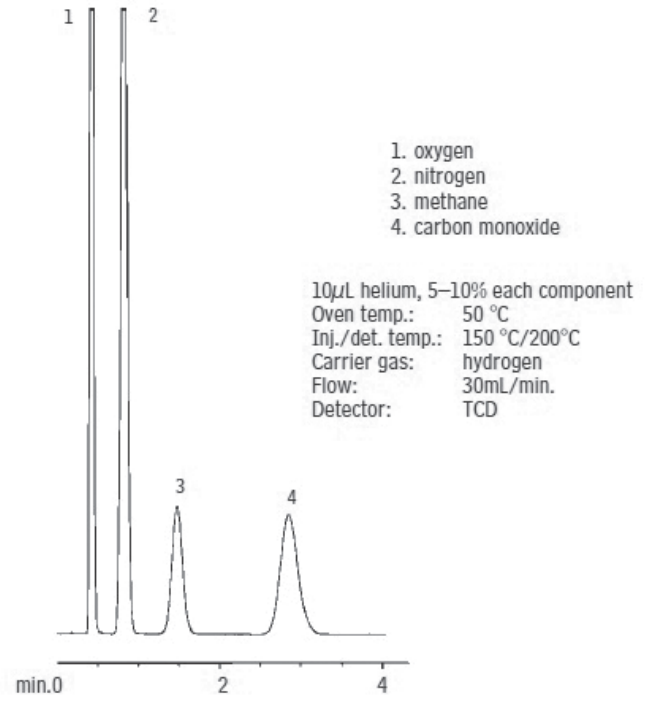
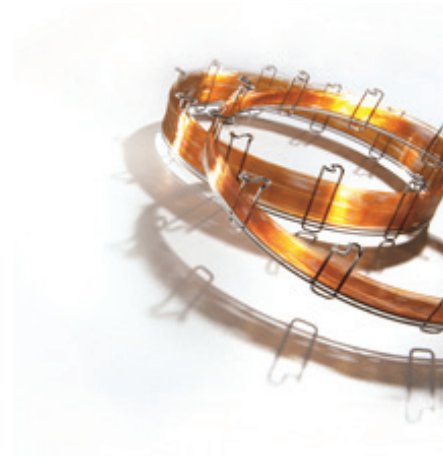


Figure 1. Gas analysis application using GC-TCD and Moleküler Sieve 5A Plot Column



Şekil 3. Restek Molecular Sieve PLOT Kapiler Gaz Kromatografi Kolonu
Figure 3. Restek Molecular Sieve PLOT Capillary GC Column