

Proses gazlarının safsızlık analizlerinde gaz kromatografisinin önemi

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. Üretimin 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 (OVI) 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 kulla-



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

nılarak 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



Yük. Kimyager Hakan DİBEK
Ant Teknik Cihazlar - Satış Mühendisi

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 monografları referans alınmaktadır. Amerikan Farmakopesi (USP) ve Avrupa Farmakopesi (EP) bu anlamda en çok başvurulan ve kabul gören farmakopelerdir. Kullanılan proses gazlarının safsızlık

Son dönemde gaz kromatografisi tekniği ilaç endüstrisinde proses gazlarının saflık analizlerinde de rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır.

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 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 artırmaktadır. Örnekte Moleküler Sieve 5A kolon ile GC-TCD kullanılarak yapılan bir gaz analizi örneğine yer verilmektedir:

Ant Teknik olarak kuruluş yılımız olan 1999'dan 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 gerçekleştiriyoruz. İstanbul, Ankara, Adana, İzmir ve Bakü'deki ofislerimiz; 80'in üzerinde çalışanımız ve bölge bayilerimizle ilaç, gıda, kimya ve çevre gibi birçok farklı alanda yenilikçi analitik çözümler sunuyoruz. 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 ediyoruz. Ant Teknik ailesi olarak sektördeki deneyimimizi sizlerle paylaşmaya devam ediyor; deneyimimizle başarıya katkıda bulunmanın gururunu taşıyoruz.

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 monografıları

Shimadzu GC-2010Plus
Gaz Kromatografisi Cihazı



1. oksijen
2. azot
3. metan
4. karbonmonoksit
10µL helyum
Fırın sıcaklığı : 50°C
Enjeksiyon sıcaklığı : 150-200°C
Taşıyıcı gaz : hidrojen
Akış : 30mL/dk.
Dedektör : TCD



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

Restek Molecular Sieve PLOT Kapiler Gaz Kromatografi Kolonu