

# A gázkromatográfia alkalmazása a gyógyszeranalitikában



**Dr. Göröcs Noémi**

gorocs.noemi@egis.hu

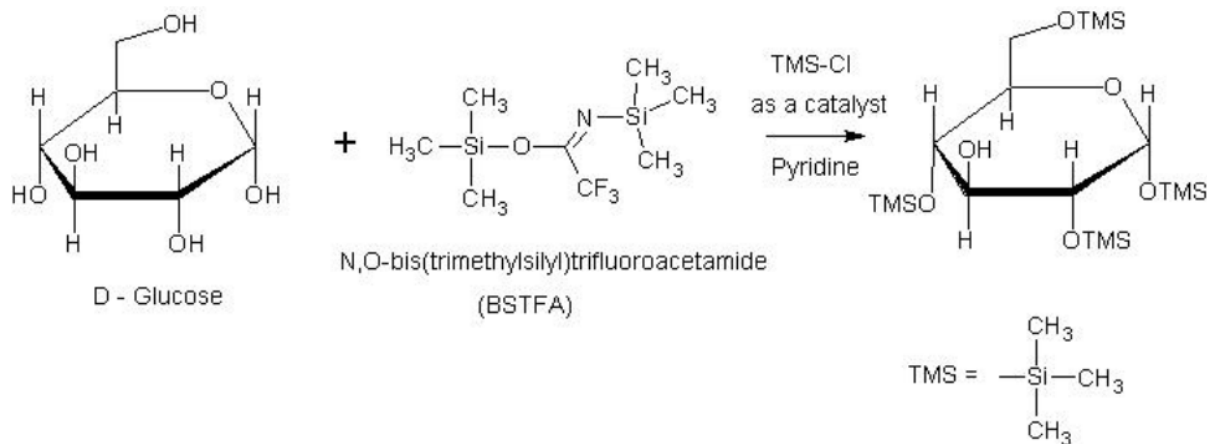
**Hatóanyag Analitikai Fejlesztési Laboratórium 1.**

Egis Gyógyszergyár Zrt.



# Gázkromatográfiával mérhető anyagok

- Bomlás nélkül elpárolgatható szerves vegyületek (szerves sókat fel kell szabadítani)
- Bomlik, de származék képezhető belőle, amely elpárolgatható



- Bomlik és nem tudunk illékony származékot képezni, akkor HPLC

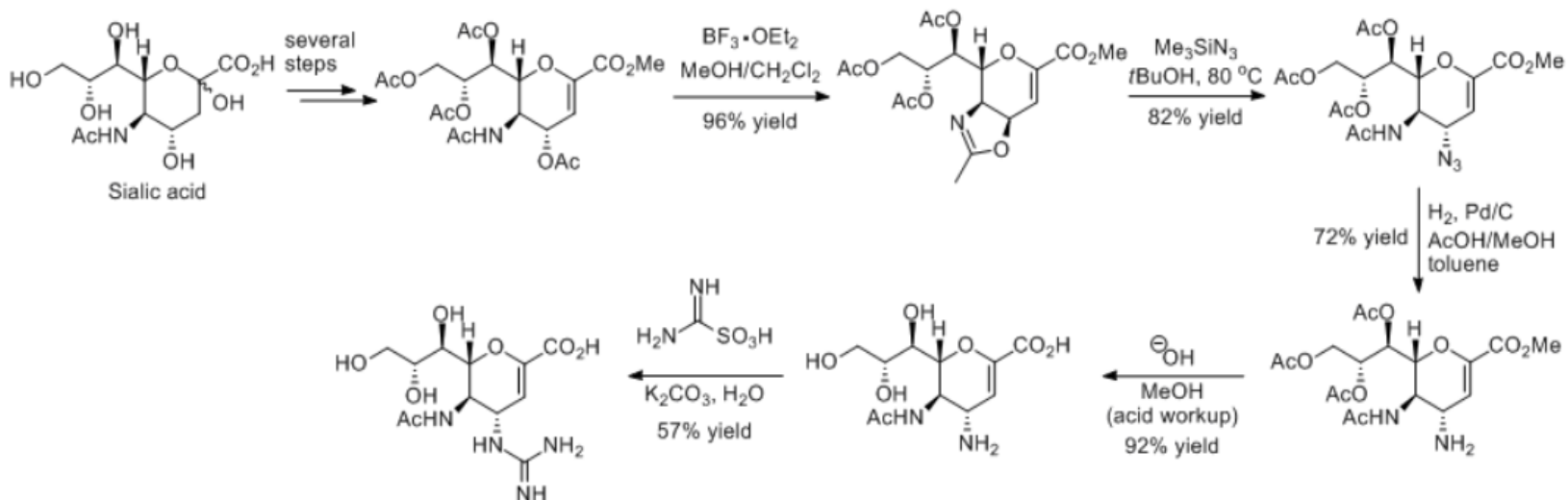
# Illékony szennyezők megjelenése a hatóanyagban ill. az intermedierekben a gyártás során

- Alkalmazott oldószerek maradékából
- A használt oldószerek gyártásakor előforduló anyagokból  
(pl. toluol előállításánál benzol)
- Kiindulási anyagként alkalmazott, vagy gyártás során keletkező kisebb molekulatömegű anyagokból
- A kiindulási anyagok gyártásakor alkalmazott anyagokból  
„a kiindulási anyagok kiindulási anyagainak a kiindulási anyagai...”  
kínai, indiai beszállítók, nem feltétlenül GMP környezet

# Bomlás nélkül elpárologtatható szerves vegyületek

## 1. Oldószerek meghatározása

### Pl. Zanamivir



➡ MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $t\text{Bu-OH}$ , toluol (benzol) mérendő

# Az oldószerek megengedett koncentrációhatára

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (röviden **ICH**)

## ➔ Guideline for residual solvents alfejezet: **3 oldószerosztály**

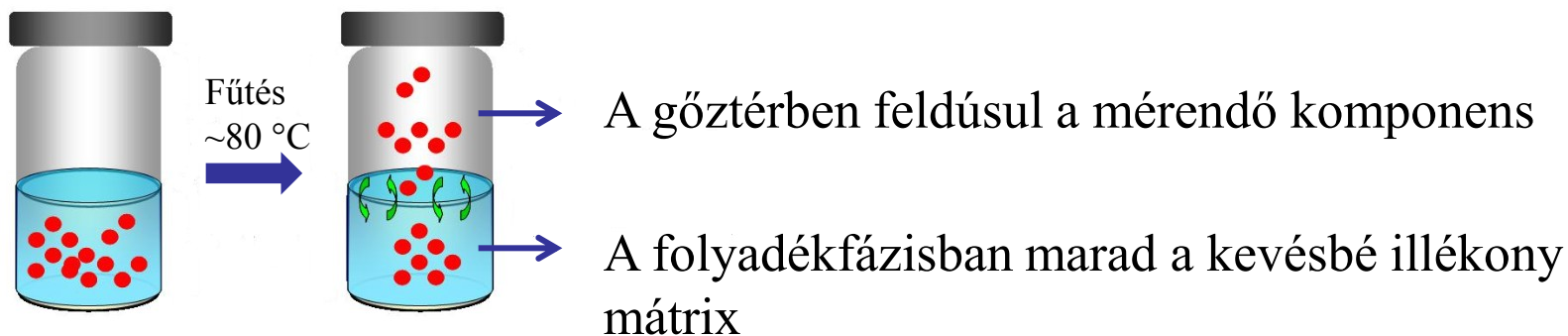
**Class 3:** Solvents with low toxic potential (pl. etanol, metil-acetát, DMSO)  
egységesen 5000 ppm

**Class 2:** Solvents to be limited (pl. metanol, acetonitril, piridin)  
egyedi határértékek ~ 50-4000 ppm között

**Class 1:** Solvents to be avoided  
egyedi határértékek, pl. benzol 2 ppm, széntetraklorid 4 ppm

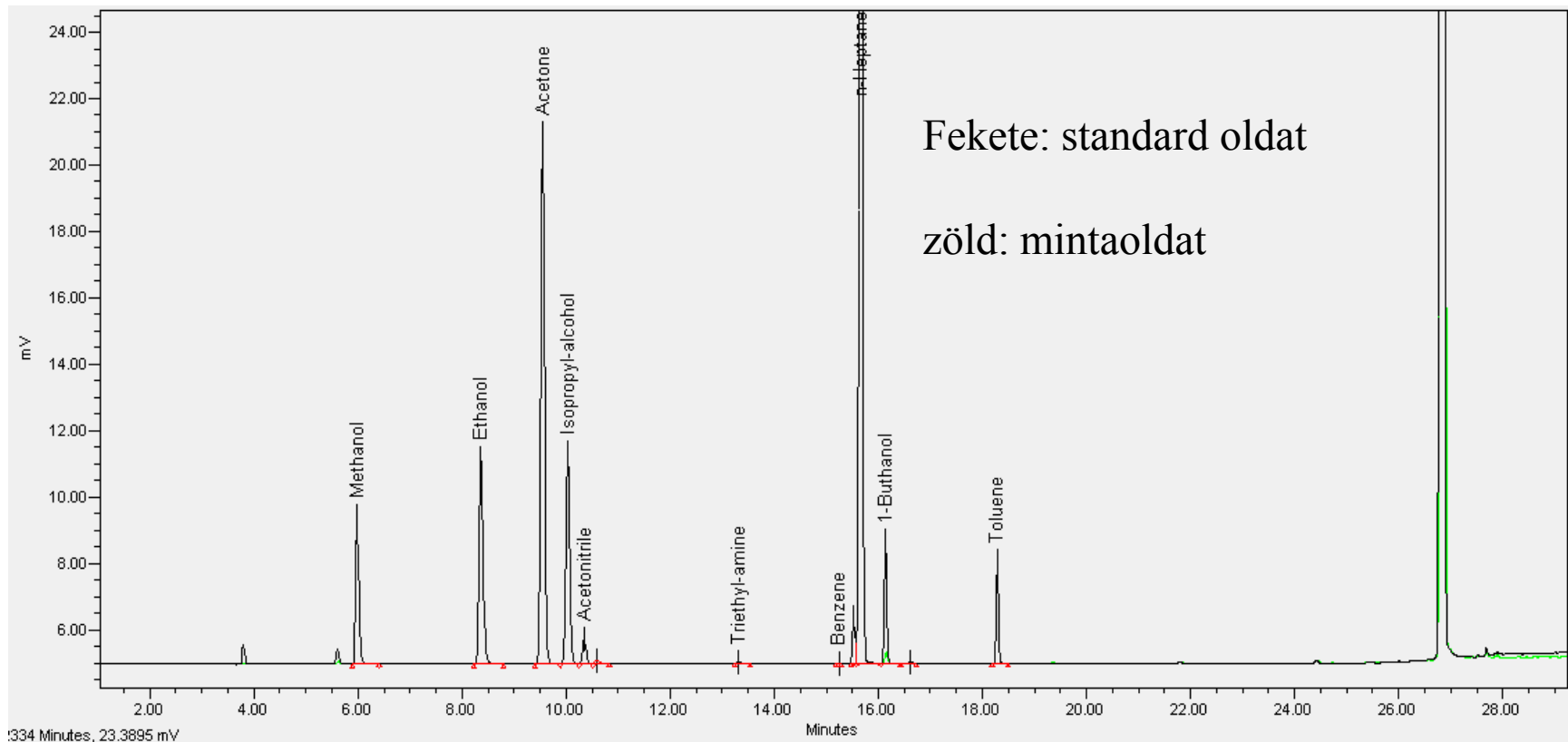
# Oldószerek koncentrációjának a mérése

## Headspace gázkromatográfia, gőztéranalízis (HS-GC)



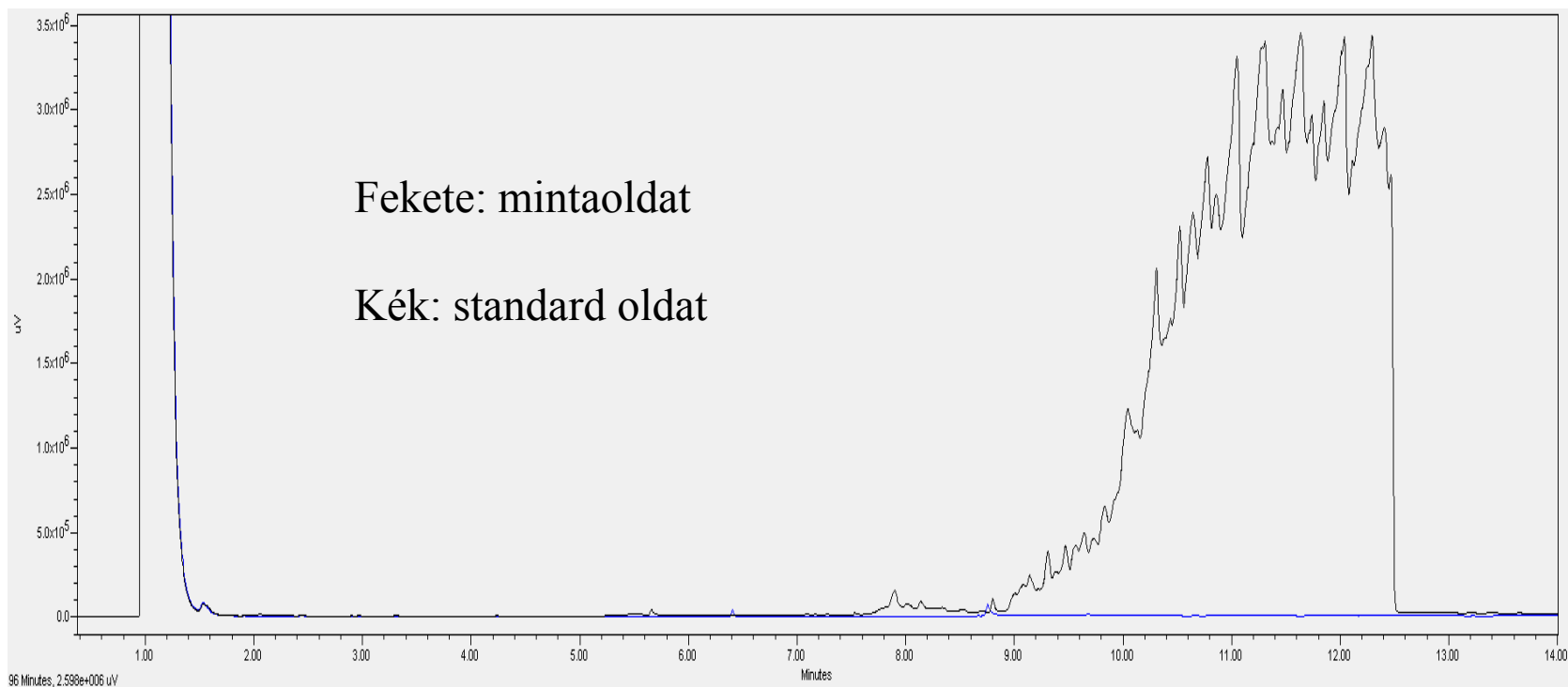
Feltétele: a mátrixban az oldószer és a hatóanyag kevésbé illékony kell legyen, mint a mérendő komponens(ek)

# Headspace kromatogram





Headspace mintaelőkészítés nélkül, közvetlenül injektálva az oldatokat, a hatóanyag *degradálódhat* az injektor hőmérsékletén (~200-300 °C)



## 2. Kiindulási anyagok/gyártás során keletkező vegyületek

Sok közülük **mutagén/genotoxikus** szennyezés: Olyan anyagok, amelyek reagálnak a DNS-sel, az örökítőanyag károsodását, ezáltal rákot okozhatnak

Határértékeik számítása ICH M7 alapján, toxikológussal, fejlesztő üzemmérnökkel, orvosszakértővel...

Általános esetben **1,5 $\mu$ g maximális napi bevitel** összesen (max. dózissal)

Nem élethosszig tartó alkalmazás esetén pl. magasabb a határérték (Dr. Frigyes Dávid)



max. 800mg/nap Quetiapine



max. 1mg/nap Anasztrozol

## A kimutatási határ (LD) és a mennyiségi mérés alsó határa (LQ)

1,5 µg/nap maximális genotox szennyező dózis mellett:

- 1mg max. hatóanyag dózissnál: 0,15% ➡ Viszonylag könnyű mérni
- 1g max. hatóanyag dózissnál: 1,5ppm ➡ „Viszonylag” nehéz mérni

Nagyobb határértékek: „sima” GC-FID detektálás

Kis határértékek: GC-ECD (halogéntartalmú vegyületekre)

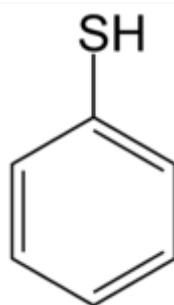
GC-MS (univerzális)

## 2.1. Kevésbé illékony anyagok

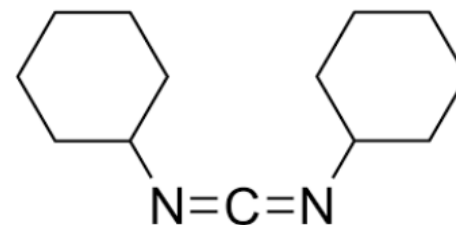
### *Semi volatile organic compounds (SVOC)*

Pl.

Tiofenol (fp: 169 °C)



N,N-diciklohexil-karbodiimid (fp: 122 °C, 6 Hgmm)

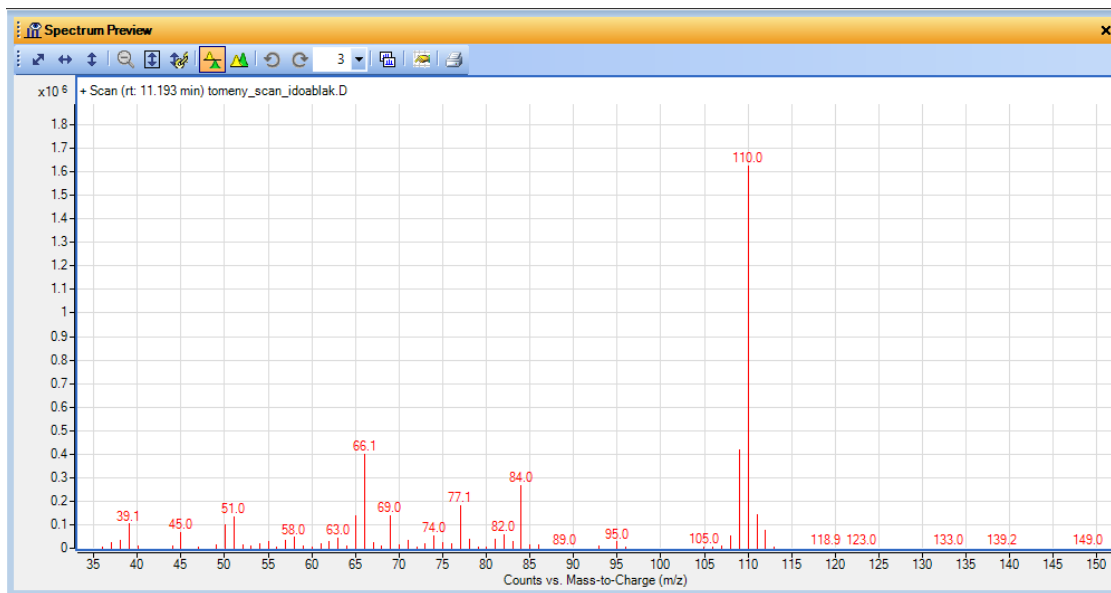


➔ A nagy fp miatt gőztéranalízis nem jöhet szóba

## Mérési lehetőségeik:

- Direkt injektálás, ha a mátrix nem bomlik
- Folyadék-folyadék extrakció, ha a mátrix nem megy át az extraháló oldószerbe
- GC-MS mérés: Szelektív ionkövetéssel a mintamátrix gyakorlatilag láthatatlan a kromatogramon!

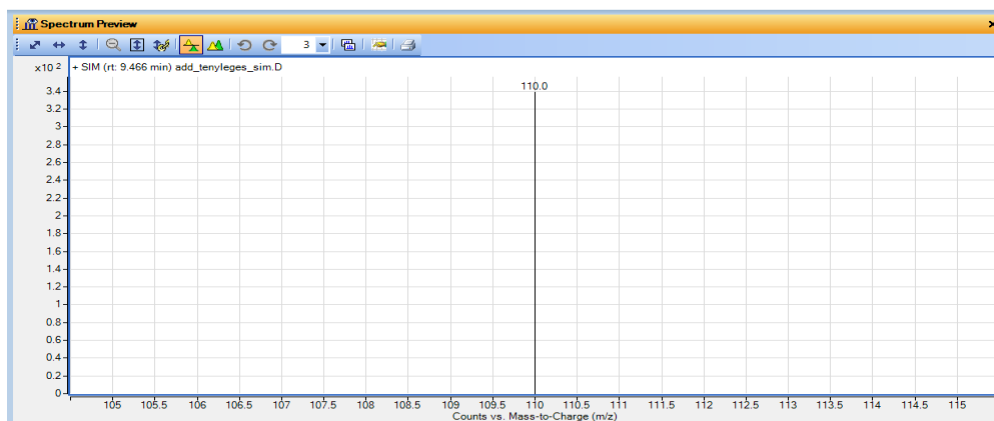
- SCAN: a teljes tömegtartományban pásztáz



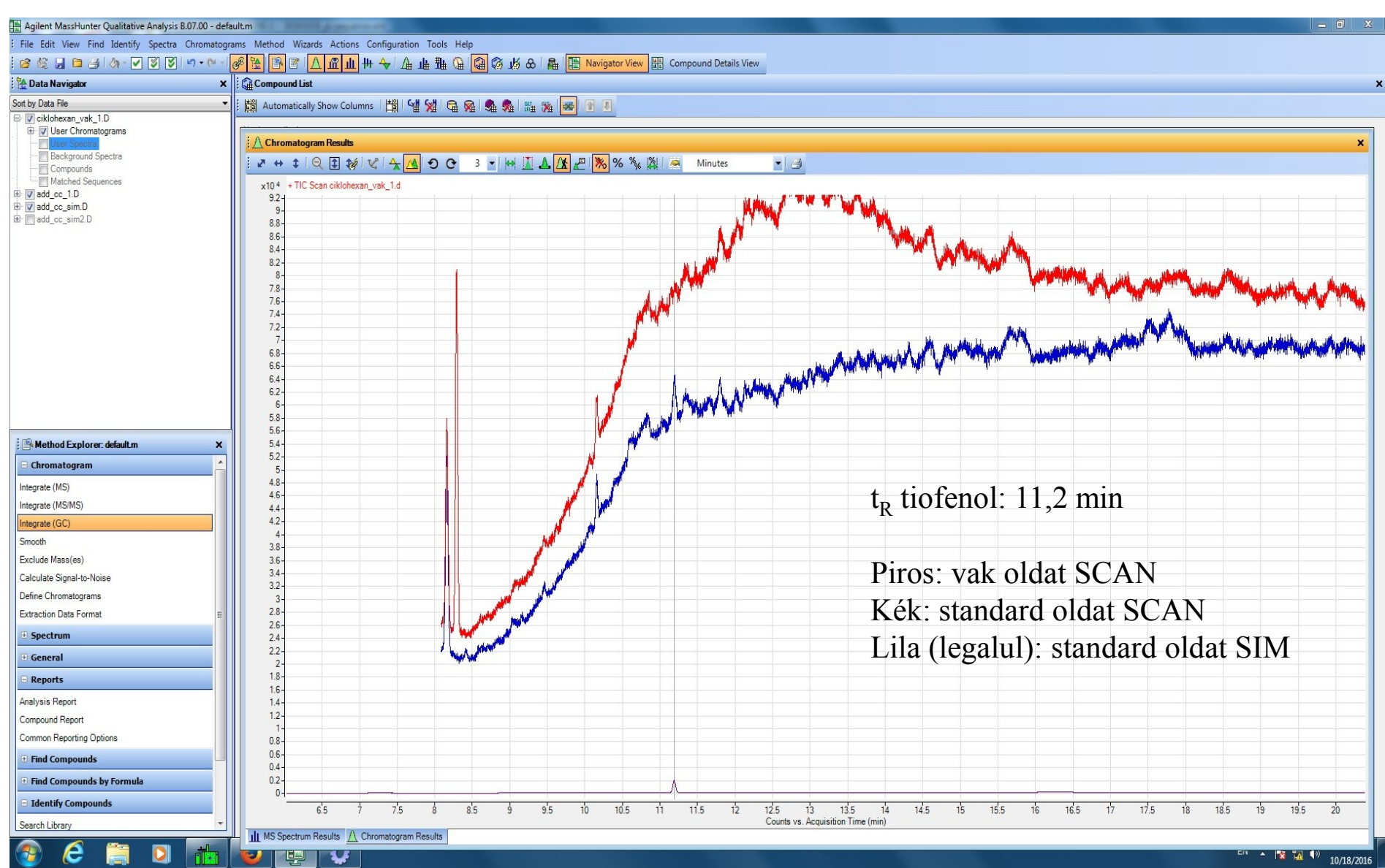
Tiofenol  
tömegspektruma

Bázision: 110 m/z

- SIM: csak a kiválasztott ion(oka)t méri, melyek intenzívek a keresett komponensben, de a mátrixban, háttérben elenyészőek



Kizárólag  
mennyiségi  
meghatározásra



## Olvasnivaló a témához:

**Gyógyszeranalitika a fejlesztő szemével**, *BABJÁK Mónika, CZIPÓNÉ TAKÁCS Tímea és MESZLÉNYI Gábor*

Magyar Kémiai Folyóirat, **122.** évfolyam, 2-4. szám, 2016. p. 134-142.