



TEVA Gyógyszergyár Zrt.



Készítette:

Dr. Zékány András
Gyógyszeripari Kihelyezett Tanszék
vezetője



Gyógyszer stabilitás Vizsgálatok

**Előadó : Dr. Zékány András
2019**



■ Gyógyszerstabilitás általános fogalma és jelentősége

■ MINŐSÉGI SZEMPONTBÓL

„a gyógyszer azon tulajdonságainak összessége amely a felhasználhatósági időtartam alatt mindvégig jellemző...”



■ JOGI/ERKÖLCSI/GAZDASÁGI

„a forgalomba hozók felelőssége, hogy a készítményük a lejáratí időn belül megfelelő legyen...”



Fogalom meghatározások

- ***Gyógyszer stabilitás***

A gyógyszerek (gyógyszer-hatóanyagok és készítmények) stabilitása annak mértéke, hogy a szakszerűen előállított gyógyszerek mennyire tartják meg helyes tárolás esetén az előállításuk után jellemző és lényeges tulajdonságaikat a ***felhasználhatósági időtartamuk végéig***.

- ***Felhasználhatósági időtartam / shelf life***

Az az időintervallum, mely során a gyógyszerkészítményről feltételezhető, hogy eleget tesz a lejárat specifikációnak, feltéve, hogy a tárolás a készítmény csomagolóanyagán/címkéjén megadott körülmények között, és az eredeti csomagolásban történt.



■ A STABILITÁSVIZSGÁLATOK CÉLJA

- • Bizonyítékot szolgáltatni arra, hogy egy adott gyógyszer-alapanyag, vagy készítmény minősége miként változik időben a környezeti feltételek (hőmérséklet, nedvesség, fény) hatására.
- • Az újvizsgálati és lejáratidő, illetve tárolási mód meghatározása.
- • (a gyorsított stabilitás révén) a bomlás felgyorsítása, a termék viselkedésének predikciója a teljes lejáratidőben.



Miért szükséges a stabilitási vizsgálat?

A **stabilitási vizsgálat célja**, hogy feltérképezzük azt a folyamatot, hogy hogyan változik egy termék minősége az idő előrehaladtával adott hőmérsékleti, páratartalmi, illetve fényviszonyok mellett, és mindezek alapján megállapítsuk a termék lejáratí idejét és a javasolt tárolási körülményeket.

Ehhez a készítmények mintáit kereskedelmi csomagolásban meghatározott hőmérsékleten és páratartalmon tároljuk, adott időközönként mintát veszünk a tárolt mintákból, levizsgáljuk, az eredményeket értékeljük, hogy megfelelnek-e az adott termék lejáratí specifikációjának.



■ A STABILITÁS MEGÍTÉLÉSÉNEK ÁLTALÁNOS SZEMPONTJAI

FIZIKAI SZEMPONTOK

- - szín
- - szag
- - állag
- - épség: pl. tablettá - lehet törött, repedt
- - állomány: híg / sűrű

- Összességében:
■ ORGANOLEPTIKUS
■ JELLEMZŐKI 1.





A STABILITÁS MEGÍTÉLÉSÉNEK ÁLTALÁNOS SZEMPONTJAI 2.

- **KÉMIAI SZEMPONTOK**
 - hatóanyag
 - egyes segédanyagok

- **BIOLÓGIAI SZEMPONTOK**
 - “tisztá / steril”





A STABILITÁS MEGÍTÉLÉSÉNEK ÁLTALÁNOS SZEMPONTJAI 3.

MIKROBIOLÓGIAI STABILITÁS

“eredeti mikrobiológiai státusza *ne változzon*, vagy a megengedett limit alatt maradjon”





A STABILITÁS MEGÍTÉLÉSÉNEK ÁLTALÁNOS SZEMPONTJAI 4.

▪ FIZIKAI STABILITÁS

- • “eredeti fizikai tulajdonságai ne változzanak”

▪ KÉMIAI STABILITÁS

- • “a készítményben lévő hatóanyagok és egyes fontos segédanyagok kémiaileg változatlanok
- maradjanak és mennyiségük maradjon a megengedett határértékek között”

- >SPECIFIKÁCIÓ (!)



ICH (nemzetközi harmonizált) irányelvek, törzskönyvi engedélyhez, első három üzemi sarzshoz

ICH Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products

ICH Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products

ICH Q1C Stability testing for new Dosage Forms

ICH Q1D Bracketing and Matrixing Design for stability testing of New Drug Substances and Products

ICH Q1E Evaluation of Stability Data

ICH Q1F Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV – visszavonták 2006-ban, helyette a WHO irányelvek az irányadóak



Európai irányelvek az első három üzemi sarzs stabilitási vizsgálatához

CPMP/QWP/122 Stability testing of existing active substances and related finished products

CPMP/QWP/609/96 Declaration of storage conditions

CPMP/QWP/2934/99 In-use stability testing of human medicinal products

GMP irányelvek a követő stabilitási vizsgálatokhoz

GMP Volume 4, Part I, Chapter 6 Quality Control



CORPORATE POLICIES és saját szabályozások

- CORP-0008: Quality Control Laboratory Charter
- SOPG009099: Gyógyszerkészítmények stabilitási vizsgálata a Minőségbiztosító Igazgatáson.
- SOPG009114: Stabilitásvizsgálati eredmények megadása
- SOPG011165: Stabilitásvizsgálati eredmények specifikációtól való eltérésének kivizsgálása



- **Az általában végzett stabilitási vizsgálatok fajtái I.**
 - 1. A törzskönyvi engedélyeztetéshez gyártott pilot sarzsok** stabilitás vizsgálatának átvétele a Generikus K+F-től az első hatósági engedély megérkezése után.
 - 2. Az első három üzemi sarzs (gyártás validációs sarzsok) gyorsított és hosszúidejű stabilitásvizsgálata** a hatósági engedély megérkezése után.
 - 3. Követő, post marketing stabilitási vizsgálatok** (általában évente 1 sarzs és csak hosszúidejű vizsgálat).(GMP)
 - 4. Változtatást követő stabilitási vizsgálatok** az ellenőrzött változtatások alapján.



Az általában végzett stabilitási vizsgálatok fajtái II.

5. In-use stabilitási vizsgálat (tartályos kiszereleéseknél)

6. Fotostabilitási vizsgálat (nem rutin szerű, mivel fejlesztési feladat a kiszereelő anyag kiválasztásához).

7. Eltarthatósági vizsgálat (gyártás során az egyes fázisok között mennyi ideig tartható el a granula, a corpus, a tableta, stb.). GK+F vagy a GYTO tervezi és értékeli, mi a mérések egy részét végezzük.



Sarzsok kiválasztása

Sarzsok kiválasztása a stabilitási vizsgálatához

Első három üzemi sarzs, gyártás validációs sarzsok adottak, a követő sarzsok véletlenszerűen kiválasztottak.

Validációs sarzsok esetén a GYTO bevezeti a sarzsokat a stabilitási adatbázisba, a lose levételre kerül, dedikált ember dedikált készüléken kisereli a terméket stabilitási vizsgálatra.

Követő sarzsokat a LIMS segítségével tároljuk, de szükség van kézi vezérlésre is.

A TEVA UK által kiserelt sarzsokat a UK-ból kapjuk letárolásra.

Követelmény: az EV-k ben előírt stabilitási vizsgálatok elindítása, valamint az adott évben minden piacra kerülő termékből 1 sarzs betárolása elsődleges kiserelő anyag fajtánként.



Sarzsok kiválasztása

- **EV-k véleményezése:**

Stabilitási részt a **QA** véleményezi. Ő a **jelenleg elfogadott tárolási utasításnak megfelelően** határozza meg a szükséges stabilitási vizsgálatokat: pl. 25°C alatt tartandó készítménynél csak a 25°C/60%RH-n történő tárolást ír elő, míg a „No specific storage condition” tárolási utasítás esetén a 40°C/75%RH-n végzendő gyorsított stabilitási vizsgálatot is. Ez alapján indul el a minták kiszerezése, betárolása, vizsgálata.

Utána véleményezi a **TKO** az EV-t, valamint a külső törzskönyvező partnerek.



Sarzsok kiválasztása

A **tartályos kiszereleéseknél**, ahol több kiszereelési egység van a törzskönyvben az **ellenőrzött változtatások** során sokszor okoz nehézséget a csomagolási méret **kiválasztása**. Ideális lenne, ha minden kiszereelési mérettel elvégeznénk a stabilitási vizsgálatot, ekkora kapacitásunk nincs. A validációs sarzsoknál igyekszünk a TK-ban szereplő kiszereelési egységekből a legrosszabb és a legjobb esetet betárolni, a követő sarzsoknál pedig a piacra kerülő kiszereelési egységek közül csak egy kiszereelési egységet tárolunk be.



Kiszerelő anyag, specifikáció, módszerek

Kiszerelő anyag – kereskedelmi (vagy tervezett kereskedelmi)

Specifikáció – lejárati

A vizsgált paraméterek, a Stabilitásvizsgálati tervben szerepelnek.

A használt módszereknek validáltaknak kell lenniük, igazoltan stabilitásjelzőknek.



Termék követő stabilitási program 1.

A folyamatos stabilitási program célja, hogy a terméket a lejárat idejének (shelf life) végéig monitorozzák, ezáltal igazolva, hogy az előírt tárolási körülmények között a termék megfelel, illetve meg fog felelni a minőségi követelményeknek.



Termék követő stabilitási program 2.

- A folyamatos stabilitási programról írásbeli protokollt kell készíteni.
- Az eredményeket jelentésben kell összefoglalni.
- A folyamatos stabilitási programban használt berendezéseket (többek között a stabilitásvizsgálati kamrákat) kvalifikálni és karbantartani kell.
- A stabilitásvizsgálat során alkalmazott vizsgálati eljárásoknak validáltaknak és stabilitásjelzőknek kell lenniük.



Termék követő stabilitási program 3.

- **A forgalomba hozatalt követően a gyógyszerek stabilitását megfelelő program szerint folyamatosan monitorozni kell.**
- **Ez alapján bármely, forgalomban lévő csomagolási egység formulálására visszavezethető stabilitási probléma kimutatható (pl. a szennyeződés szintjének változása, kioldódási profil, hatóanyag tartalom csökkenése...)**



Termék követő stabilitási program 4.

- A törzskönyvi engedélyhez gyártott pilot sarzsok stabilitás vizsgálatának átvétele a kutatási osztálytól a hatósági engedély megérkezése után.
- Az első három üzemi sarzs gyorsított és hosszúidejű stabilitásvizsgálata a hatósági engedély megérkezése után.
- Az on-going stabilitási vizsgálatok (általában évente 1 sarzs).
- Változtatást követő stabilitási vizsgálatok a hatósági engedélyeztetéshez (alapanyag beszállító, primer kisserelő anyag stb. változása esetén).
- In-use stabilitási vizsgálat (pl. szirupoknál a felbontást követően).
- Fotostabilitási vizsgálat (nem rutin szerű, mivel fejlesztési feladat a kisserelő anyag kiválasztásához).
- Eltarthatósági vizsgálat (gyártás során az egyes fázisok között mennyi ideig tartható el a készítmény, granula, corpus, tablettá, kisserelt tablettá stb.).
- Bulk stabilitási vizsgálat (azoknál a termékeknél, amelyek nem a mi telephelyünkön kerülnek kisserelésre).

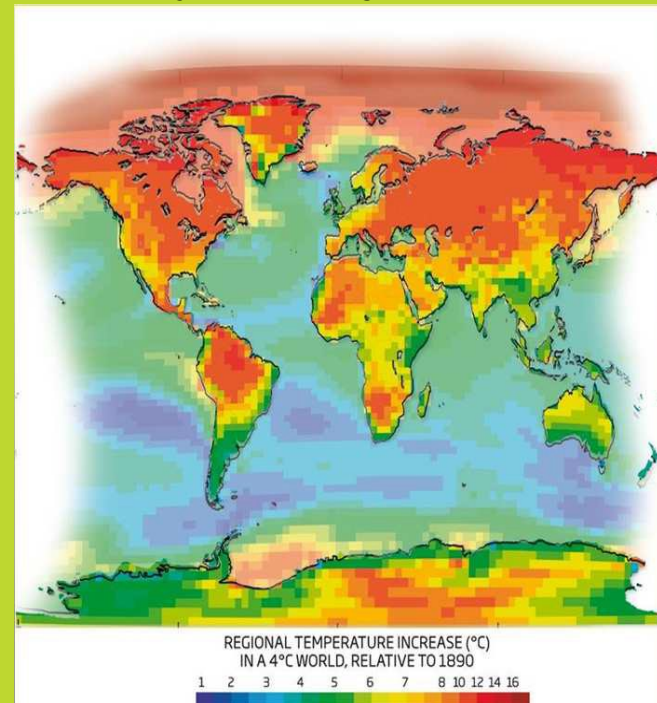
Klímozónák modellezése

(Tárolási körülmények)

- A világ felosztása az uralkodó éves éghajlati viszonyok alapján.

Klímozóna származtatott értékek *

- I. 21 °C, 45 % RH
- II. 25 °C, 60 % RH
- III. 30 °C, 35 % RH
- IV. 40 °C, 70 % RH
- IVA (WHO) 40°C; 65% RH
- IVB (WHO) 40°C; 75% RH



- *A stabilitásvizsgálatok javasolt tárolási körülményei.



Vizsgálatok fajtái, tárolási körülmények

Hosszúidejű vizsgálatok:

25°C/60%RH a II. klíma zónán

Gyorsított vizsgálat:

40°C/75%RH a II. klíma zónán

Köztes stabilitási vizsgálat (szignifikáns változás 40°C/75%RH-n):

30°C/65%RH a II. klíma zónán



Az eredmények értékelése

Az eredmények értékelése

A stabilitási vizsgálatok eredményeinek értékelésénél figyelemmel kell lenni a **tömeg mérlegre**: tartalom+szennyezők~100%, ha nem jó, akkor vizsgálati módszer probléma lehet.

A **nem megfelelő eredményeket** vagy a **trendektől** való jelentős eltéréseket ki kell vizsgálni. A bizonyítottan nem megfelelő eredményt vagy a jelentős negatív trendet jelenteni kell a hatóságoknak (GMP előírás).

A termékekről **évente értékelést készítünk** a QA által készített éves értékeléseknek megfelelő ütemezésben.



Vizsgálati időpontok

Az első három üzemi, validációs sarzsoknál:

hosszúidejű vizsgálat esetén: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60 hónap az engedélyezett lejáratától függően

gyorsított vizsgálat esetén: 0, 3, 6 hónap

köztes vizsgálat esetén: 0, 6, 9, 12 hónap

Követő sarzsoknál:

Csak hosszúidejű vizsgálat van. Ajánlott gyakoriság a vizsgálatokra az SOP szerint: legalább **évenkénti vizsgálat**.



Vizsgálati módszerek

- Az irányelveknek megfelelően azokat a paramétereket vizsgáljuk, amelyek a stabilitásvizsgálat során változhatnak.
- • **ICH** International Conference on Harmonisation
- • **CPMP** Committee for Proprietary Medicinal Products
- • **FDA** Food and Drug Administration (USA)



A minták nyilvántartása

A nagyszámú letárolt minta nyilvántartása **számítógépes programmal** történik. 2016 augusztus 15 óta a **LIMS** rendszert is töltjük az adatokkal, de még nem hagyható el a régi program.

A programok által tárolt adatok:

- a sarzs adatai (terméknév, azonosító, kisserelő anyag, stb.),
- a mintavétel időpontjai.

A programok alkalmasak a minták címkéinek elkészítésére.

Lekérdezések végezhetőek:

- a mintavételhez (mintavételi lista,
- statisztikai adatok nyerhetőek belőle (minták átfutási ideje, stb.).



Tároló helyek

- A **hosszúidejű** vizsgálatokhoz négy klimatizált helyiség áll rendelkezésünkre: 25°C/60%RH
- A **gyorsított** vizsgálatokhoz 700-1000 literes klíma kamrákat használunk (összesen 18 darab).
- Ezek a rendszerek/berendezések validáltak, évenként történik szervizelésük és a re-validálásuk.
- Független hőmérséklet/páratartalom távadó van beépítve mindegyikbe, ami a gyűjtött adatokat továbbítja a Klíma felügyeleti egységbe, ahol 3 műszakos ügyeletben dolgoznak. Meghatározott hőmérséklet/páratartalom eltérés esetén telefonos riasztás érkezik, amit az előírásoknak megfelelően kezelünk.



- Klíma kamra





Specifikációk

- ***Felszabadítási (Release) specifikáció:***
 - Pontos és részletes leírása azoknak a követelményeknek, amelyeket a termékeknek ki kell elégíteniük a stabilitás 0. időpontjában ($t=0$). Ömlesztett (bulk) termék stabilitása esetén alkalmazandó.
- ***Lejárat (Shelf life) specifikáció:***
 - A primer és szekunder csomagolásba helyezett termékre alkalmazandó specifikáció. A terméknek egészen a lejárat idő végéig meg kell felelnie a lejárat specifikációnak.



●Kémiai specifikáció

Ssz.	Vizsgálati jellemző	Követelmény kibocsátás	Követelmény lejárata
1.	Leírás	Fehér színű, ovális, enyhén domború tabletta, 10,5 mm hosszú, 6 mm széles, egyik oldalán „LSN 20” jelölés, másik oldalán felezővonal.	
2.	Azonosság Azonosság (HPLC) Azonosság (Kémiai reakció)	azonos azonos	
3.	Magasság	3,6 – 4,0 mm	
4.	Törési szilárdság	60 – 100 N	legalább 40 N
5.	Kopási veszteség	legfeljebb 1,0 %	
6.	Átlagos tömeg	220 mg (elméleti)	
7.	Tömegegységesség	feleljen meg	
8.	Kioldódás 30 perc alatt (HPLC) (jelzett értékre vonatkoztatva)	Ha egy tabletta kioldódása kevesebb, mint 80 %, a vizsgálatot további hat tablettával ismételjük meg és az újvizsgált hat tabletta kioldódása legalább 80 % legyen.	
9.	Hatóanyag tartalom (HPLC) (jelzett értékre vonatkoztatva)	95,0 – 105,0 %	
10.	Szennyezők és bomlástermékek (HPLC) RSS isomer CPP-Lysine Impurity A Impurity C Impurity D Impurity F Egyedi nem azonosított szennyező Összes szennyező (RSS isomer kivételével) Összes szennyező (RSS isomer kivételével)*	legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,2 % legfeljebb 0,5 % -	legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 1,0 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,2 % legfeljebb 1,5 % legfeljebb 1,0 %

*: Francia és Spanyol (DAVUR) piac esetén



Kémiai specifikáció (Példa)

Ssz.	Vizsgálati jellemző	Követelmény kibocsátásk	Követelmény lejárát
1.	Leírás	Fehér színű, ovális, enyhén domború tablettá, egyik oldalán „LSN 20” jelölés, másik oldalán törővonal.	
2.	Azonosság Azonosság (HPLC) Azonosság (Kémiai reakció)	azonos azonos	- -
3.	Magasság	3,6 – 4,0 mm	-
4.	Törési szilárdság	60 – 100 N	legalább 40 N
5.	Kopási veszteség	legfeljebb 1,0 %	-
6.	Adagolási egységek egységessége (tömegmérés alapján) AV	feleljen meg a Ph. Eur. 2.9.40-nek legfeljebb 15,0	
7.	Kioldódás 30 perc alatt (HPLC) (jelzett értékre vonatkoztatva) (Q= 75 %) S ₁ szint: legkisebb érték (Q+5 %) S ₂ szint: legkisebb érték (Q-15 %) átlag (Q) S ₃ szint: legkisebb érték (Q-25 %) átlag érték (Q) 60 %-nál (Q-15 %) kisebb kioldódású tabletták száma	Elfogadási kritérium: aktuális Ph. Eur. legalább 80 % legalább 60 % legalább 75 % legalább 50 % legalább 75 % legfeljebb 2 db	
8.	Hatóanyag tartalom (HPLC) (jelzett értékre vonatkoztatva)	95,0 – 105,0 %	
9.	Szennyezők és bomlástermékek (HPLC) RSS isomer CPP-Lysine Impurity A Impurity C Impurity D Impurity F Egyedi nem azonosított szennyező Összes szennyező (RSS isomer kivételével)	legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,2 % legfeljebb 0,5 %	legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 1,0 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,3 % legfeljebb 0,2 % legfeljebb 1,5 %
10.	Tabletták oszthatósága*	feleljen meg	-



Mikrobiológiai specifikáció (Példa)

Ssz.	Vizsgálati jellemző	Követelmény
1.	Összes aerob mikroorganizmusok száma	Legfeljebb 1000/g
2.	Gombaszám	Legfeljebb 100/g
3.	<i>Escherichia coli</i>	Negatív /g



Hibakivizsgálás

- Stabilitás vizsgálatoknál a laboratóriumi vizsgálatok során mért specifikáción kívüli, illetve megkérdőjelezhető eredmények kivizsgálási folyamatának szabályozása. A laboratóriumi vizsgálatok során kapott specifikáción kívüli eredményt követő probléma megoldási, döntéshozatali folyamat, az újra vizsgálatok és az eredménymegadás folyamatának egyértelmű, szabályozott rögzítése.



„OOS” és „Atipikus”

- ***Specifikáción kívüli eredmény (OOS):***
- Olyan eredmény, amely nem felel meg a megcélzott (fejlesztési szakaszban) illetve az elfogadott törzskönyvi lejárati specifikációknak.

- ***Atipikus eredmény:***
- A specifikációnak (még) megfelelő, de a termék eddigi eredményeinek trendjébe nem illeszkedő eredmény.

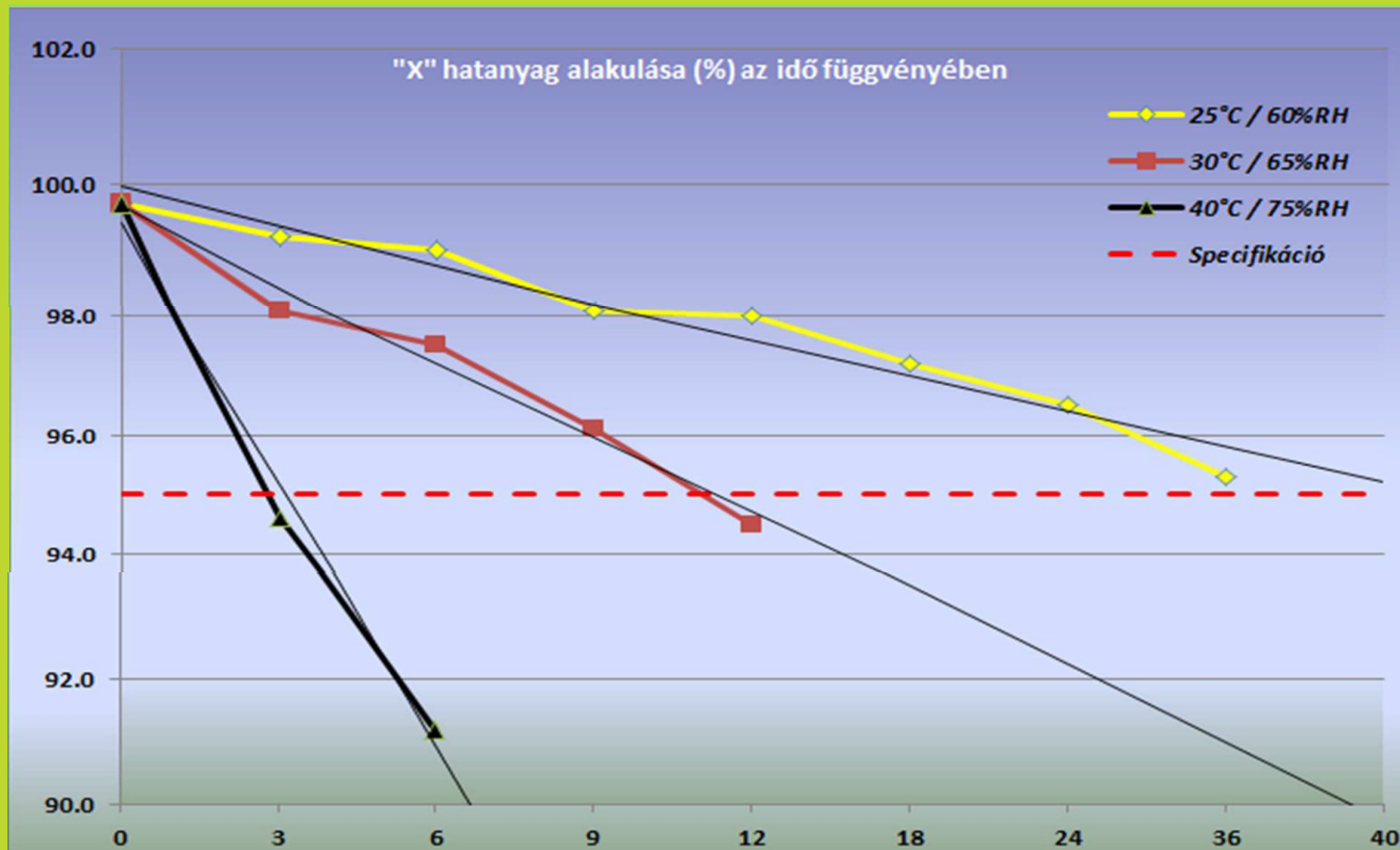


Laboratóriumi hiba

- A laboratórium által elkövetett hiba, eltérés (analitikus hiba, készülék meghibásodás, környezeti körülmények...), amely specifikáción kívüli vagy szokatlan eredményhez vezet. Amennyiben lehetséges, kísérleti adatokkal és tapasztalati megfigyelésekkel kell igazolni.
 - **Analitikus hiba**
 - Az analitikus által elkövetett hiba, például nem megfelelő módszert alkalmazott vagy nem követte az előírásokat, szabványműveleti utasításokat.
 - **Módszerhiba**
 - Az analitikai módszer nem-megfelelőségéből vagy pontatlanságából származó hiba
 - **Készülékhiba**
 - A készülék nem megfelelő működésére visszavezethető hiba.
-
- **Általános cél: A laborhiba tényeken alapuló kizárása.**

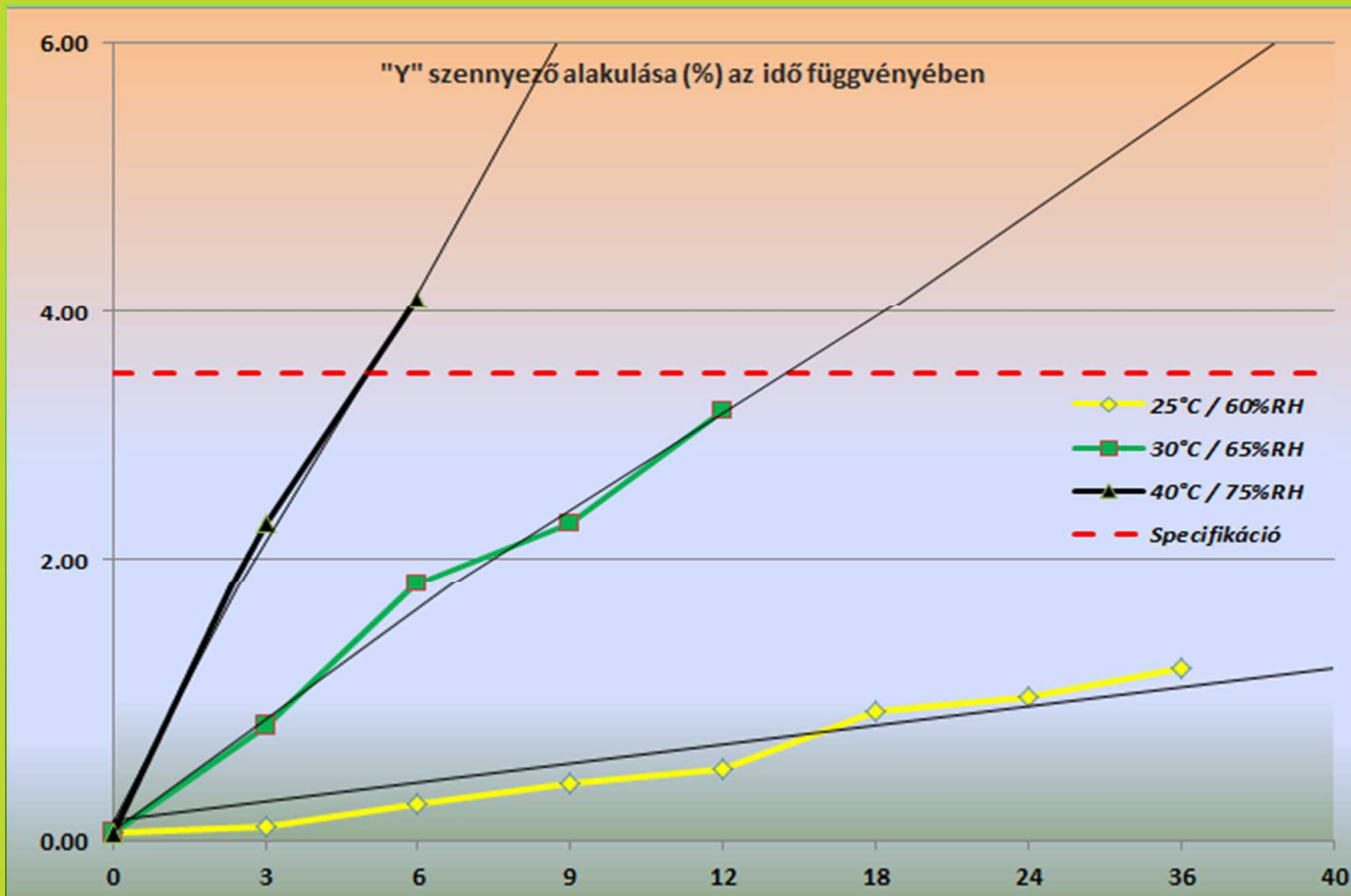


- **Bliszter: PVC/Aclar 254/51 - Alu 0.02 mm / 28 kapszula / bliszter**





Bliszter: PVC/Aclar 254/51 - Alu 0.02 mm / 28 kapszula / bliszter





Vizsgálati módszerek – Leírás – I.

5 mg: Fehér színű, ovális, enyhén domború tableta, egyik oldalán „AM 5” jelölés, másik oldala sima

10 mg: Fehér színű, ovális, enyhén domború tableta, egyik oldalán „AM 10” jelölés és törésvonal, másik oldala sima



Fehér homogén porral töltött kemény zselatinkapszula, tengelyirányú fekete színű „AB5” felirattal.

Sapka: fedett sárga

Test: fedett fehér

Kapszula mérete: No. 3



Vizsgálati módszerek – Leírás – II.





- Vizsgálati módszerek – Törési szilárdság**





- **Vizsgálati módszerek – Kopási veszteség**





■ Vizsgálati módszerek – Szétesés vizsgálat







- **Vizsgálati módszerek – Átlagtömeg, tömegegységesség, oszthatóság (felezhetőség, negyedelhetőség)**



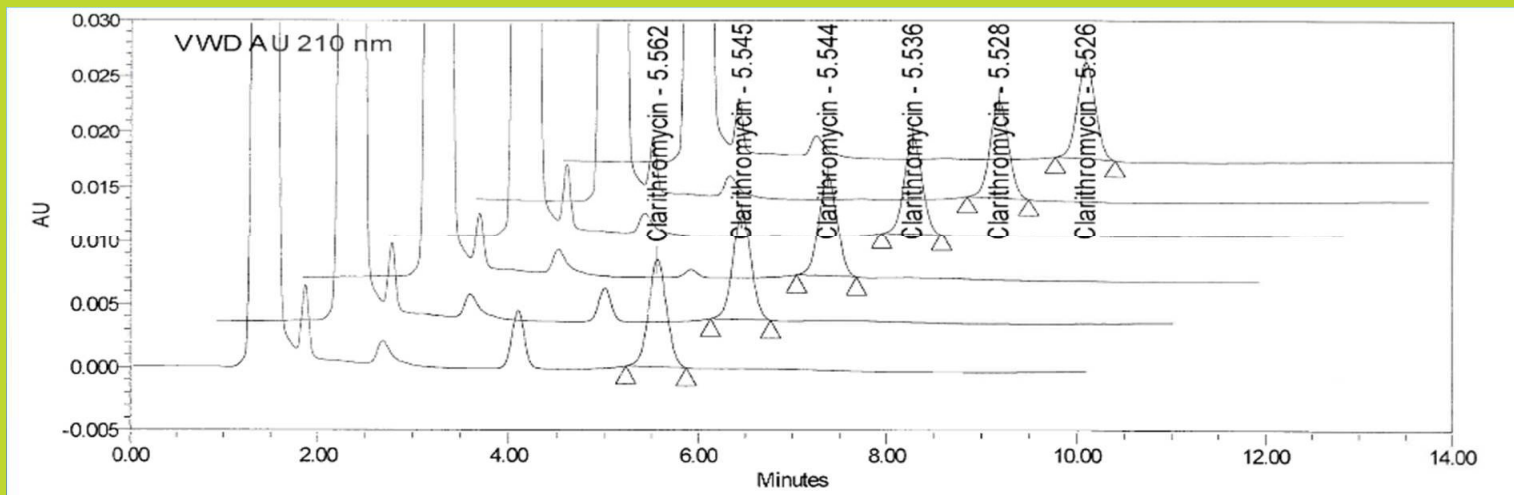


- **Vizsgálati módszerek – Kioldódás vizsgálat 1.**
- **Egy, vagy többpontos kalibráció**
- **Detektálás: spektrofotométer, HPLC, UPLC**





Vizsgálati módszerek – Kioldódás vizsgálat, HPLC

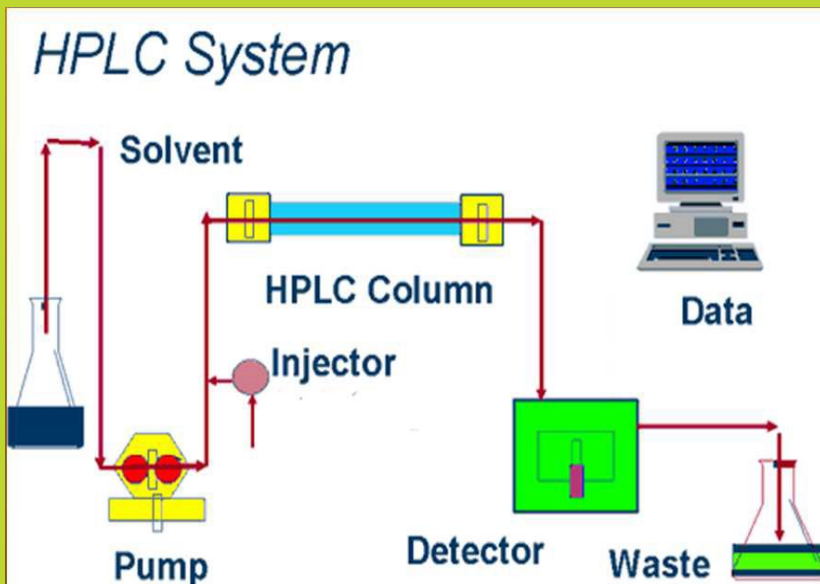


	Vial	Inj	SampleName	Name	RT (min)	Area	Dissolved Percent (%)	Cal Curve Id	Proc. Method Id	
	1	4	1	C-07132/08-1	Clarithromycin	5.562	114332	96.5	2224	1879
	2	5	1	C-07132/08-2	Clarithromycin	5.545	115714	97.6	2224	1879
	3	6	1	C-07132/08-3	Clarithromycin	5.544	117338	99.0	2224	1879
	4	7	1	C-07132/08-4	Clarithromycin	5.536	117297	99.0	2224	1879
	5	8	1	C-07132/08-5	Clarithromycin	5.528	117774	99.4	2224	1879
	6	9	1	C-07132/08-6	Clarithromycin	5.526	115664	97.6	2224	1879
	Min						96			
	Mean						98			



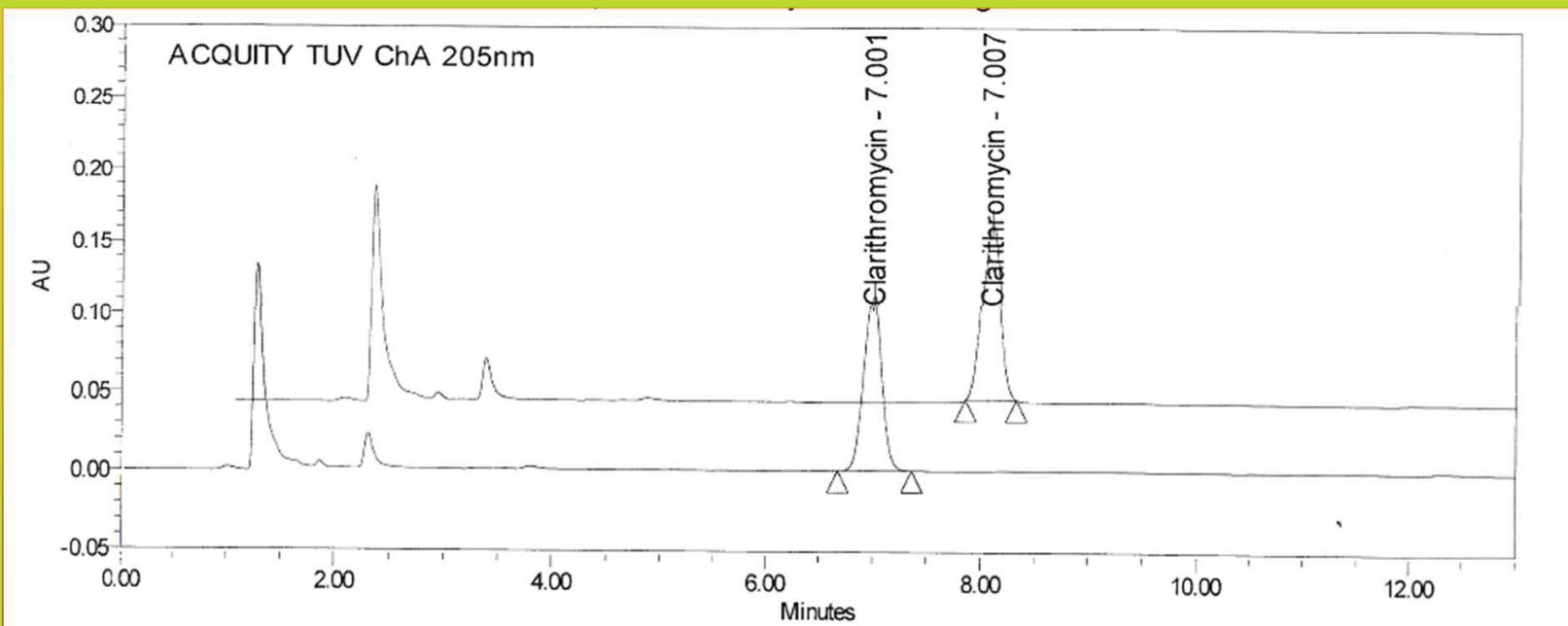
Vizsgálati módszerek – Hatóanyag tartalom

- Assay, CUT
- Referencia anyagokkal való „összevetés”
- Mérés: HPLC, UPLC (esetenként spektrofotométer)





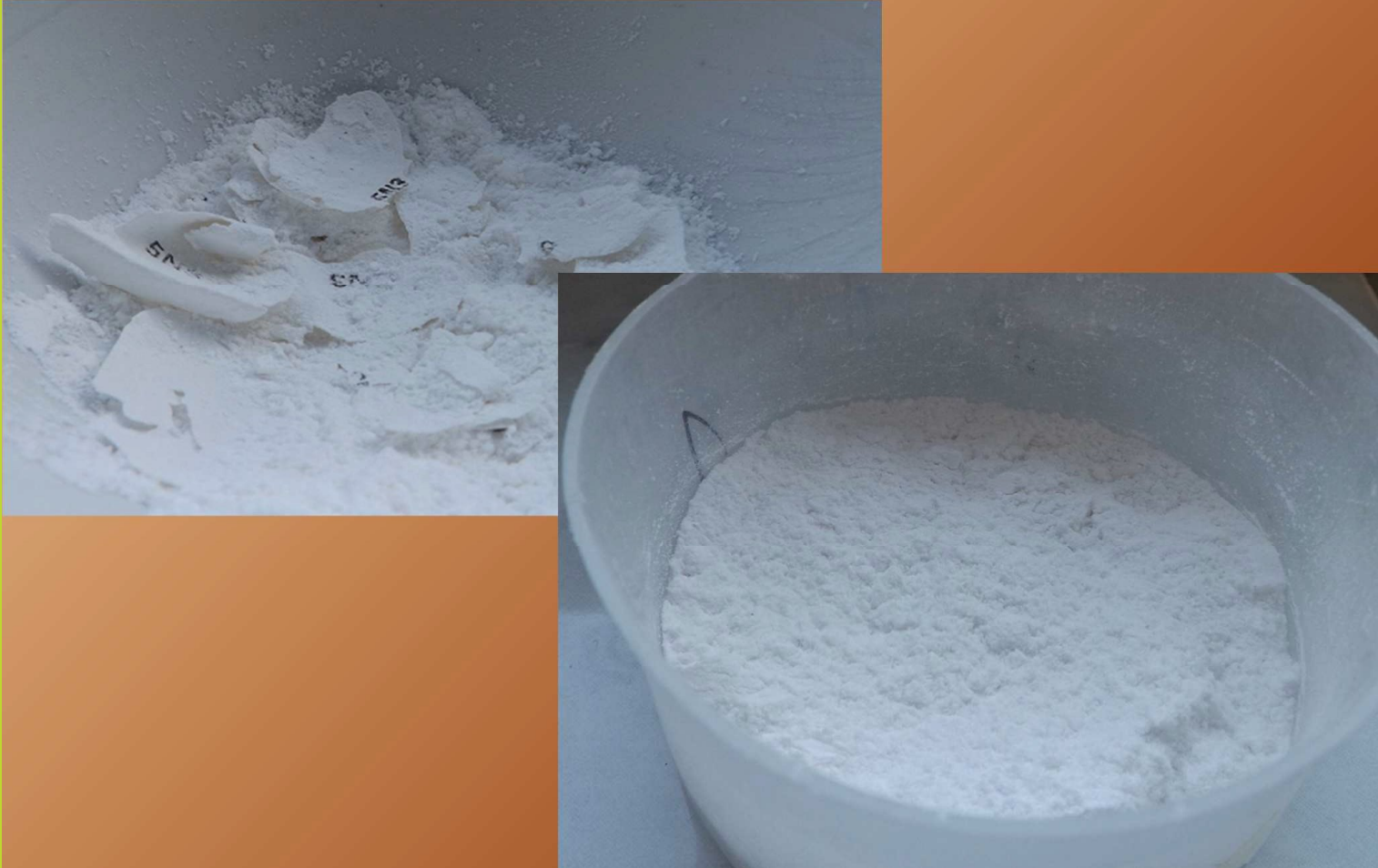
Vizsgálati módszerek – Hatóanyag tartalom, HPLC



	Vial	Inj	SampleName	Name	RT (min)	Area	Hatóanyag tartalom (%)	Cal Curve Id	Proc. Method Id
1	1:C,5	1	C-09557/03-1	Clarithromycin	7.001	1306757	99.138	1702	1697
2	1:C,6	1	C-09557/03-2	Clarithromycin	7.007	1349631	102.391	1702	1697
Mean							100.8		

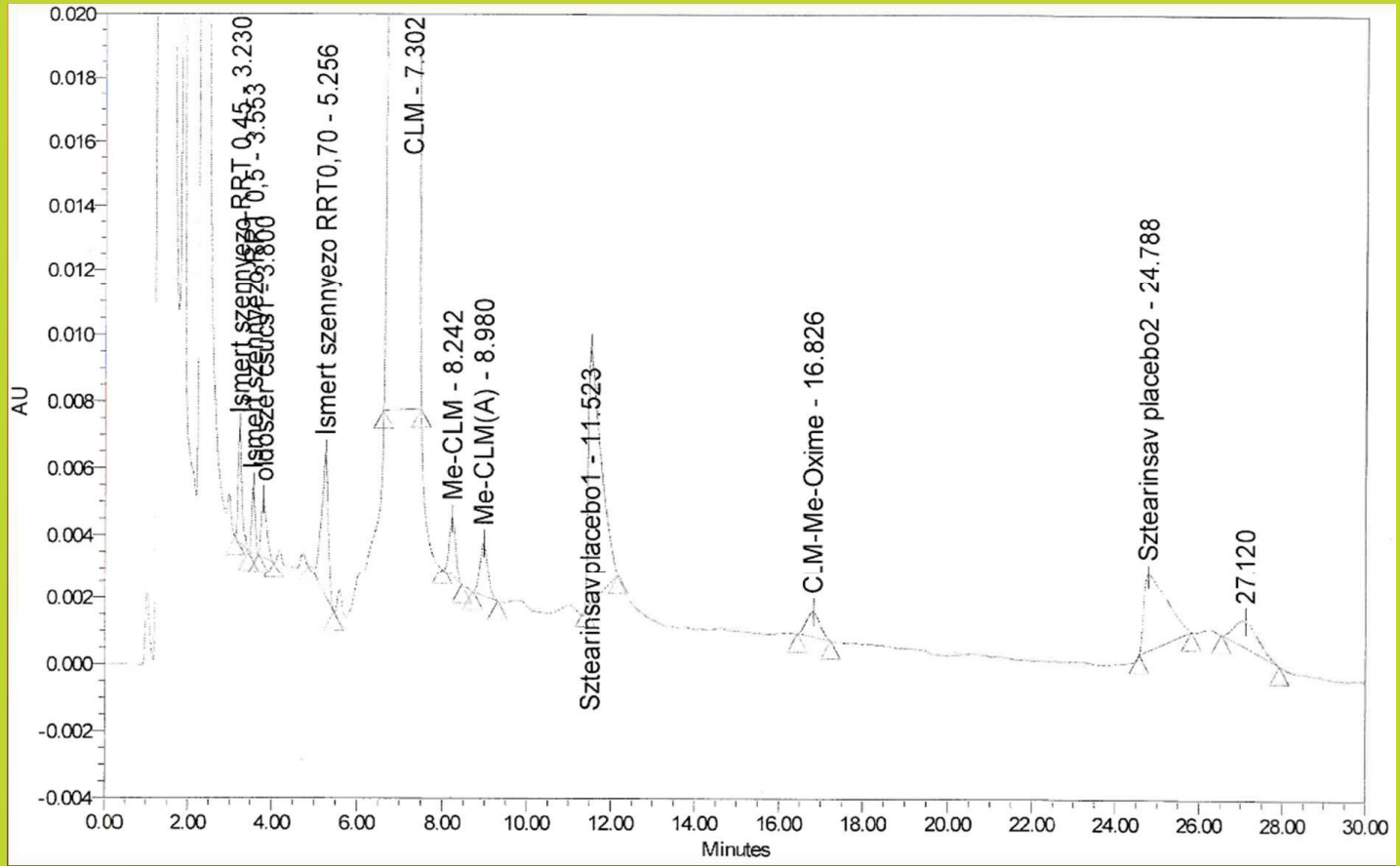


- A minta előkészítés fontossága





Vizsgálati módszerek – Szennyezők és bomlástermékek, HPLC





Vizsgálati módszerek – Szennyezők és bomlástermékek, HPLC

	Name	RT	RT Ratio	Area	Height	% Area
1	Vanillin	2.400				
2	Ismert szennyezo RRT 0,45	3.230	0.44	20377	3411	0.12
3	Ismert szennyezo RRT 0,5	3.553	0.49	11411	1985	0.07
4	oldoszer csucs1	3.800	0.52	15368	1733	0.09
5	Ismert szennyezo RRT0,70	5.256	0.72	49466	4379	0.30
6	10,11-dehydro-CLM	5.590				
7	CLM	7.302		16261625	716366	97.40
8	Me-CLM	8.242	1.13	20087	1837	0.12
9	Me-CLM(A)	8.980	1.23	22045	1696	0.13
10	Sztearinsav placebo1	11.523	1.58	161011	7767	0.96
11	CLM-Me-Oxime	16.826	2.30	17026	750	0.10
12	Sztearinsav placebo2	24.788		86036	2290	0.52
13		27.120	3.71	31891	784	0.19



Köszönöm a figyelmet!





- ***Köszönöm a megtisztelő
figyelmet !***

