

Számítógépes modellezés a folyadékkromatográfiás módszerfejlesztésben

Kormány Róbert

Egis Gyógyszergyár Nyrt.

Hatóanyag analitikai fejlesztési laboratórium

A gyógyszeriparban a szabályozó hatóságok újra elővették azt a régi irányelvet, hogy a gyártásnál és a folyamatok ellenőrzésénél minden olyan paramétert, amely az eredményeket befolyásolja, a tudományos ismeretek alapján előre kell jelezni. Ezt a megközelítést nevezik Quality by Design (QbD) elvnek. Ez vonatkozik a gyártást ellenőrző analitikai eljárásokra, így a legtöbbször alkalmazott hagyományos nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) és a modernebb ultra-nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiás (UHPLC) módszerekre is.

HPLC és UHPLC módszerek fejlesztése a gyógyszermolekulák (API) és szennyezőinek elválasztása meglehetősen összetett feladat, hiszen egyszerre van jelen az API-hoz hasonló és eltérő szerkezetű szennyező. A megfelelő kromatográfiás körülmények megadása, amit módszerfejlesztésnek nevezünk, sokparaméteres. Ennek következtében sok idő és költség ráfordítást igényel, azonban sokszor előfordul, hogy a módszert nem lehet egyik laborból a másikba átvinni, vagy problémát jelent a kolonnáról-kolonnára történő adaptálás. Ennek oka, hogy a folyadékkromatográfiában a szelektivitás és ezen keresztül az elválasztás sok paramétertől függ és ezek között kölcsönhatások vannak.

A QbD alkalmazására a folyadékkromatográfiában a DryLab egy széles körűen használható kísérlettervező és módszeroptimalizáló számítógépes program, melyben egy három-dimenziós modell segítségével egyszerre tudjuk kontrollálni a legfontosabb kromatográfiás paramétereket úgy, mint a gradiens meredekség, a hőmérséklet és a pH vagy a terner eluens összetétel. Egy modell elkészítéséhez mindössze 12 alaplérésre van szükség, amit a szakirodalom Design of Experiment-nek (DoE) nevez. A program által szimulált robusztus mérési tartományból (Design Space) származó kromatogram nagy egyezést mutat a gyakorlatban mérttel, illetve könnyen megoldható a módszerátvitel eltérő dimenziójú kolonnák (50x2,1mm → 150x4,6mm) és rendszerek (UHPLC → HPLC) között.

