

İlaç analizleri



İlaç ürünlerinin kalite kontrolü



Metrohm ...

- Titrasyonda global pazar lideridir.
- Titrasyon, voltammetri ve iyon kromatografinin yer aldığı iyon analizleri metodlarına ek olarak komple bir NIR analizleri ürün portfolyosu da sunmaktadır.
- İsviçreli bir kuruluş olup, sadece İsviçre 'de üretim yapmaktadır.
- 3-yıl cihaz garantisi ve iyon kromatografi kimyasal suppressor üniteleri için 10 yıl garanti sunmaktadır.
- Size benzersiz bir uygulama uzmanlığı sağlamaktadır.
- 1600 'ü aşkın uygulamayı ücretsiz olarak beğeninize sunmaktadır.
- Yerel temsilcilikler ve bölgesel destek merkezleri ile size uzman hizmet sunmaktadır.
- Borsalarda listelenmemekte olup, bir vakıf kuruluşu olarak faaliyet göstermektedir.
- Müşteri ve çalışanlarının menfaatlerini kazanç elde etmenin üzerinde tutmaktadır.

Metrohm – ilaç endüstrisi için özelleştirilmiş analizler

03

Düzenleyici kurumlar yüksek standartlar belirler

İlaçların kalite ve güvencesi ile ilgili olarak, dünya çapındaki otoriteler ilaç sektörü için yüksek standartlar belirlemektedir. Bu standartlar, farmakopiler dahilinde tanınmış ilaç talimatnamelerinin yasal koleksiyonları olarak belgelendirilmektedir. Tüketicinin korunmasına dair yasal araçlar olan bu standartlar, ilaçların güvenli bir biçimde kullanılmasını sağlamaktadır. Bir ilacın tanımlanmasını ve onaylı olup olmadığının belirlenmesini sağlayan yegane araçlar, ilaç test yöntemleri çatısı altında kullanılan ölçüm ve test prosedürleridir.

Yüksek kalite ve güvenlik standartlarını sağlayabilmek, sadece güvenilir cihaz ve metodlar ile mümkündür.

Desteğimize güvenebilirsiniz

Lider bir kimyasal analiz cihazları üreticisi olarak bizler, karşılaşmakta olduğunuz gereksinimlerin oldukça farkındayız. Bu çerçevede, size sadece en üstün teknolojiye sahip ekipmanları sunmak ile kalmıyor, projeleriniz için komple çözümler sağlıyoruz.

Metrohm personeli, sizin için özel uygulamalar geliştiren ve yönetmelikler ile uyumluluk hakkında tüm konularda profesyonel destek sağlayan, konusunda uzman yetkililerden oluşmaktadır.

Takip eden sayfalarda Metrohm 'un ilaç endüstrisine sunabildiği, çalışmalarınızın kalite ve güvenilirliğini garanti eden analitik çözümleri keşfedebilirsiniz.



Kimyasal ilaç analizleri

04

Eczacılık tarihi

Tedaviler konusundaki arayış, insanlık tarihi kadar eskidir. İlk ileri toplumların (Çin, Hindistan, Mezopotamya, Mısır) bitki, mineral ve hayvan temelli ilaçları tıbbi amaçlı olarak kullanmış olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Tedavilerin sistematik tanımlamaları antik Yunan (Hipokrat, Theophrastus) ve Roma İmparatorluğu (Dioskorides, Galen) zamanlarına kadar uzanmaktadır. Bu bilgiler, Arap bilginleri (örn. Avicenna) tarafından alınmış ve daha da geliştirilerek tıp için önemli temeller olarak kullanılmıştır. Bu bilim ancak 16. yüzyıldan sonra kendini antik modellerden ayırabilmeye başlamıştır. Bu yeni yönün tipik öncülerinden biri de Paracelsus olup, 1537 'de şu ünlü deyimini türetmiştir :«Bir maddeyi zehir yapan sadece onun dozudur» («dosis sola facit venenum»).

Organik sentetik ilaçlara doğru

19. yüzyılın başlarında organik kimyanın ortaya çıkışı, ilerlemeyi de beraberinde getirmiş ve büyük öneme sahip hale gelmiştir. Daha önceleri ilaçlar, tedavi ağırlıklı olarak doğal maddeler ve inorganik kimyasallar ile sınırlı kalırken, günümüzde spesifik olarak tıbbi bitkilerden ayrılmış maddeleri temel olarak kullanan organik sentetik ilaçlar üretilmektedir. Farmasötik sentezde yaşanan daha önce görülmemiş ilerlemeler çok kısa zamanda çok geniş sayıda sentezlenmiş aktif madde bileşenine erişilmesini sağlamıştır. Bu çerçevede, araştırmacılar da bu maddelerin etkileri ile kimyasal yapıları arasında giderek artan bir oranda ilişki kurmayı başarmışlardır.

Aktif bileşen, eksipiyan ve safsızlıkların tespiti

İlaç analizi, başlangıç maddeleri, eksipiyanlar ve aktif ilaç bileşenlerinin (API) tanımlanması, saflığı,

içeriği ve stabiliteyi hakkında bilgi sağlamaktadır. Hastalıklar ve rahatsızlıkların tedavisi, hafifletilmesi, önlenmesi veya tanımlanması için kullanılan saf aktif bileşenlerin analizi ile tıbbi preparatların analizi arasında bir ayrım bulunmaktadır. Söz konusu preparatlar çeşitli formlarda bulunabilmekte (merhemler, tentürler, haplar, losyonlar, supozituarlar, içitimler, damlalar, vb.) ve farmasötik olarak aktif maddeyi ve de en az bir farmasötik eksipiyanı içermektedir. Safsızlıklar, sıklıkla aktif bileşenin sentezlenmesi esnasında ortaya çıkmakta, ve genellikle ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) yönergeleri ve farmakopiler çerçevesinde izlenmektedir.

İlaçların güvenliğini sağlamak için farmakopiler

En sık kullanılan aktif bileşenler ve eksipiyanlar hakkındaki spesifikasyonlar ve test metodları, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 38 adeti aşkın devletin ulusal farmakopilerinde detaylı olarak belgelenmiş bulunmaktadır. Bunlar arasında Amerikan Farmakopisi (USP), birkaç devletin yönetmeliklerinin harmanlanmasından ortaya çıkmış Avrupa Farmakopisi (Ph.Eur.), ve Japon Farmakopisi (JP) bulunmaktadır. Farmakopiler resmi kompilasyonlar olup, aktif ilaç bileşenleri ve terapötik amaçlı diğer ürünlerin tanımlanması, içeriği, kalitesi, saflığı, paketlenmesi, saklanması ve etiketlenmesi ile ilgili yasal koşulları içermekte ve tıbbi ürünler üretmek, test etmek veya pazarlamak isteyen herkes için anahtar bir gereksinim olmaktadır.



Seçilmiş test metodları ve USP-NF monografileri

Farmakopiler ile uyumlu uygulamalar

Metrohm, kimyasal-farmasötik analizler ve analitik metodların doğrulaması ile ilgili tüm konularda uzman yardımcınızdır. Birçok yasal yönerge ile uyumluluklarının yanısıra, Metrohm cihazları ve uygulamaları en önemli farmakopilerde listelenmiş kalite kontrol ve ürün duyurma test metodlarını da karşılamaktadır.

Harmanlama çabaları

Farmakopi Tartışma Grubu (PDG) 'nun harmanlama çabaları çerçevesinde, bu broşür birincil olarak USP 'den seçilmiş test metodları ve monografiler ile bağlantı kurmaktadır. National Formulary (NF), eksipyanlar ve bitki-tabanlı ilaçlar için standartların resmi kompilasyonu konumundadır.

USP-NF 'nin yapısı

USP-NF 'nin belkemiği 4 ana bölümden oluşmaktadır. Bu bölümlerden biri, farmakopinin analitik araçlarını tanımlamakta ve test metodları ile ilgili ayrıntılı bilgi içermektedir. <1> ile <1000> numaraları arasındaki test metodları zorunlu olup, <1000> üzerindeki prosedürler ise tavsiye niteliğindedir.

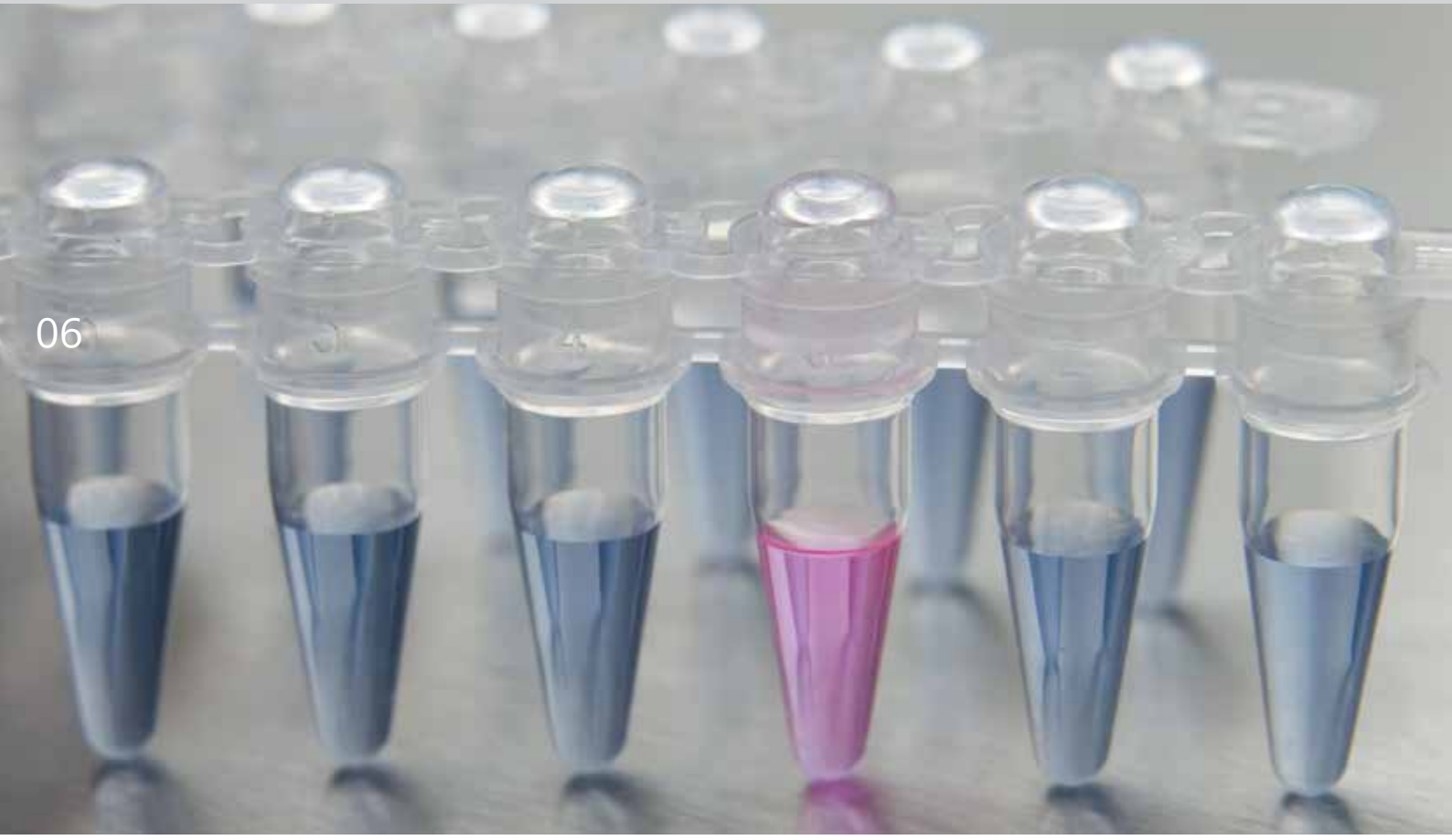
USP-NF 'nin en kapsamlı bölümü, aktif ilaç maddeleri çerçevesinde alfabetik olarak listelenmiş ve test metodları, testler, gereksinimler ve saklama koşulları hakkında detaylı tanımlamalar sunan USP monografilerinin bir listesini içermektedir. NF monografilerinin kapsamı büyüklük olarak daha sınırlı olup ayrı bir bölümde yer almaktadır. Diğer bir bölüm ise, kullanılacak reaktifler, indikatörler ve çözeltileri tanımlamaktadır.

USP-NF monografilerinde referans gösterilen test metodları

Uygulama/parametreler	USP monograf	Test metoduna atıfta bulunma sıklığı	Test metodları	Sayfa
pH değeri	USP<791>	Yaklaşık 1400 USP monografında Yaklaşık 250 NF monografında	pH değeri ölçümü	6
İletkenlik	USP<645>	Ultra-saf su (ilaç)	İletkenlik ölçümü	6
Çeşitli API ler Çeşitli eksipyanlar	USP<541>	Yaklaşık 250 USP monografında Yaklaşık 130 NF monografında	Titrasyon	7–11
Su içeriği	USP<921> Method I	Yaklaşık 630 USP monografında Yaklaşık 110 NF monografında	Karl Fischer titrasyonu	12–13
Çeşitli API ler Çeşitli eksipyanlar Amino asitler	USP<621> USP<1065> USP<1052>, Method I	Yaklaşık 58 USP ve 13 NF monografında 3 NF monografında 5 USP monografında	İyon kromatografi	18–21
Çeşitli API ler Tiyomersal Ağır metaller	USP<801> USP<341> USP<232>, <233>	8 USP monografında Çeşitli antimikrobiyal ajan tespitleri Yaklaşık 780 USP ve 230 NF monografında	Polarografi	22–23 23
Various parameters	USP<1119>	Various	Yakın-kızılötesi spektroskopisi	26–28

Yukarıda belirtilen metodlara ek olarak bu broşür, otomatik örnek hazırlama (sayfa 14-15), merhem ve kremlerde oksidasyon kararlılığı (sayfa 16–17) ve elektroaktif ilaç maddelerinin elektrokimya kullanılarak analizleri (sayfa 24)

hakkında bölümler de içermektedir. Broşürümüz, sayfa 34 ve 35 'de yer alan ve Metrohm Kalite Hizmeti çerçevesinde sunulan kapsamlı hizmetleri anlatan bir final bölümü ile sonlandırılmaktadır.



İlaç kullanımı amaçlı su (enjeksiyon suyu)

pH değeri

867 pH Module, USP <791> 'e göre pH değeri ölçümü için gerekli tüm koşulları sağlamaktadır. Bu sistem, Touch Control veya **tiamo™** full, akıllı elektrodlar ve 5-noktalı kalibrasyon gibi özellikleri ile FDA 21 CFR Bölüm 11 gereksinimlerini de karşılamaktadır. Cihazda, Touch Control ile kullanıldığında, bir elektrod testi gerçekleştirmek de mümkündür. 867 pH Module ve 856 Conductivity Module combine edildiğinde, aynı kap içinde iletkenlik ve pH değeri ölçümleri gerçekleştirilebilmektedir.

İletkenlik

USP <645> standardına göre ilaç amaçlı kullanılan suların (enjeksiyon suyu) iletkenlik ölçümlerinde oldukça keskin kurallar uygulanmaktadır. En yüksek hassasiyetin yanısıra, tüm FDA 21 CFR Bölüm 11 gereksinimleri de karşılanmak zorundadır. 856 Conductivity Module ve Touch Control ya da Tiamo yazılımımız bu koşulları garantilemektedir.

Pt 1000 'e sahip iletkenlik hücresi (paslanmaz çelik)

Bu ölçüm hücresi özellikle çok düşük iletkenliğe sahip su örnekleri için geliştirilmiştir. Sağlam ve temizlemesi kolay prob, 300 μ S/cm altındaki iletkenlik ölçümleri için ideal olup, böylece ilaç amaçlı kullanım sularının ölçümlerine olanak tanımaktadır.



Uzmanlardan uygulama tecrübesi

Prosedürün kolaylığı ve doğruluğu nedeni ile, monograflarda tanımlanmış olan içerik tespitlerinin önemli bir bölümü titrasyon metodları ile gerçekleştirilmektedir (örn. USP<541>).

En son metodolojik bilgiler göz önüne alındığında, Metrohm'un Amerikan Farmakopisi (USP) ve Avrupa Farmakopisi (Ph.Eur) temelli olarak Metrosensor elektrodlar ile gerçekleştirilebilen yüzlerce titrasyon metodu geliştirmiş olduğu görülmektedir.

Daha eski bazı USP metodları, sıklıkla 50 mL'ye kadar ulaşan reaktif sarfiyatları gerektiren yüksek örnek tartımları içerebilmektedir. Avrupa Farmakopisi'ni takip ederek Metrohm, örnek tartımlarını önemli seviyede azaltmış ve titrant sarfiyatını en çok 10 mL olacak şekilde optimize etmiştir.

Tüm metodlar, direkt olarak laboratuvarınızda SOP (Standart Çalışma Prosedürü) şeklinde kullanmaya başlamayabilmeniz için uygun yapıda hazırlanmıştır.

Sulu ortam asit-baz titrasyonları	Asit veya bazlar ile titrasyonlar Dolaylı titrasyon (geri titrasyon) Enzim aktivitesi tespitleri (lipaz, tripsin, vb.)
Susuz ortam asit-baz titrasyonları	Alkali titrantlar HCl eklemesi ile etanol içinde Dimetilformamid (DMF) içinde Aseton içinde Piridin içinde Etanol veya metanol içinde Özel solventler içinde Asidik titrantlar HClO ₄ ile glasiyel asetik asit içinde HClO ₄ ile glasiyel asetik asit/asetik anhidrit içinde HClO ₄ ile glasiyel asetik asit ve cıva asetat içinde HClO ₄ ile glasiyel asetik asit/metil etil keton içinde HClO ₄ ile formik asit/glasiyel asetik veya asetik anhidrit içinde Diğer solventler ve solvent karışımları içinde
Redoks titrasyonları	İyot/tiyosülfat (iyodometri) İyot/arsenit (iyodometri) NaNO ₂ ile diazotizasyon Cer(IV) (serimetri) KBrO ₃ (bromatometri) KMnO ₄ (permanganometri) KIO ₃ İndirgeyici şekerler
Çöktürme titrasyonları	AgNO ₃ (argentometri) Yüzey aktif madde titrasyonları
Fotometrik titrasyonlar	Fotometrik EDTA titrasyonları (şelatometri/kompleksometri)
Karakteristik yağ değerleri	Asit sayısı ve serbest yağ asitleri (FFA) Hidroksil sayısı İodine değeri Peroksit değeri Sabunlaşma sayısı

Titrando – kapsamlı güvenliğe sahip akıllı titratör

Modüler tasarımı sayesinde Titrando sistemi her uygulama için adapte edilebilmektedir. İster Touch Control ile tek başına kullanılsın, ister **tiamo™** yazılımımız ile yönetilsin, FDA 21 CFR Bölüm 11 gereksinimlerini tamamen karşılamaktadır.

Sertifikalı akıllı dozaj elemanları

Metrohm dozaj elemanları güvenilirlik konusunda yeni standartları belirlemektedir. Minik bir veri çipi Titrando 'nun analizi uygun biçimde gerçekleştirebilmesi için gerekli tüm verileri içermektedir; örn. seri no., silindir numarası, raf ömrü verisi ve çok daha fazlası. Bunlara ek olarak, Titrando topladığı veriler ile seçili metod içindekileri karşılaştırmaktadır. Bu verilerin örtüşmemesi durumunda açık bir hata mesajı görüntülenmektedir.

iTrode – akıllı elektrodlar

Analiz için kullanılan elektrod, bir titrasyon sisteminin en önemli bileşenidir. iConnect bağlantısı ve iTrode elektrodları ile Titrando, analizin takip edilebilirliğini sistemin tüm bileşenlerini kapsayacak biçimde güvence altına alabilmektedir. Elektroda entegre bellek çipi, sipariş ve seri no. , kalibrasyon bilgisi, kalibrasyon geçmişi ve kalibrasyon aralıkları gibi önemli sensör verilerinin direkt olarak elektrod üzerinde saklanabilmesini sağlamaktadır. Tüm sensör verisi iTrode Titrando 'ya bağlandığında otomatik olarak okunmaktadır. Bağlanan elektrod, metod içinde tanımlanmış olandan farklı ise, kullanıcı bilgilendirilmektedir.

Tandem dozajlama ile STAT titrasyonları

Enzim aktiviteleri (örn. lipaz, tripsin, vb.) ya da anti-asit tabletlerinin serbest bırakma kinetiklerinin tespiti, önceden tanımlanmış bir pH değerine hızlı bir biçimde ulaşabilen ve bu değeri uzun bir periyod boyunca koruyabilen bir titratör gerektirir. Tandem dozajlama, titrasyon esnasında büretin yeniden dolumu nedeni ile oluşan dozaj kesintilerini engelleyen bir özelliktir. Bu yapıda, ikinci bir büret dozajlamayı devralır. Böylece yüksek reaktif sarfiyatlarına sahip hızlı reaksiyonlar en yüksek doğruluk ile izlenebilmektedir.



Esneklik – tek cihazdan tam otomatik sisteme

Artan örnek sayıları, zaman alan örnek hazırlama adımları ve gözetimsiz gece çalışmaları örnek değiştirici kullanmak için önemli sebeplerdir. 814 USB Sample Processor veya 815 Robotic USB Sample Processor XL ile birlikte Titrando, yüksek seviyede otomasyon ve düşük yatırım maliyeti sunmaktadır. 855 Robotic Sample Processor ise, Titrando ve örnek işleyiciyi tek bir kasa içinde bir araya getirmekte ve böylece yerden tasarruf sağlamaktadır.

Tek tıklama ile örnek hazırlama

Metrohm cihazları sadece analiz için değil, en sık gerçekleştirilen örnek hazırlama adımları için de kullanılabilir; 815 Robotic Soliprep 'de olduğu gibi :

• Homojenizasyon

Polytron® PT 1300D, tüm örnekler için tekrarlanabilir partikül boyutu azaltması ve homojenizasyon sağlamaktadır.

• Filtreleme

Robotic Soliprep ile Luer bağlantısına sahip ticari şırınga filtreleri kullanılabilir.

• Sıvı işlemleri

Seyreltme serilerinden, kapalı kaplara örnek transferlerine, Metrohm otomasyonu ile sıvı işlemlerinde sınır yoktur.

*tiamo*TM – titrasyon ve daha fazlası

*tiamo*TM, titratörler, dozajlama cihazları ve sunucu-istemci sistemlerine kadar uzanabilen komple laboratuvar otomasyonu için lider bir kontrol ve veritabanı yazılımıdır. Bu nedenle *tiamo*TM adı «titrasyon ve daha fazlası» anlamına gelmektedir – *tiamo*TM titre etmekten çok daha fazlasını gerçekleştirebilmektedir. *tiamo*TM bir titrasyon ağıdır (NTDS = Ağ bağlantılı titrasyon veri sistemi).

- ***tiamo*TM veri güvenliğini garanti eder**

İster GMP/GLP kurallarını, ister elektronik verilerin güvenliği yönetmeliklerini ya da sonuçların FDA 21 CFR Bölüm 11 çerçevesinde takip edilebilirlik gereksinimlerini karşılamak olsun, *tiamo*TM en baştan itibaren bu ihtiyaçları karşılayacak biçimde geliştirilmiştir ve böylece yeni standartları belirlemektedir.

- **İmzalar**

Analizlere dijital imzalar ekleyebilmek mümkündür. *tiamo*TM iki farklı imza seviyesi sunmaktadır. Bir analize seviye-2 imzası uygulandığı anda, veri artık değişimlere karşı koruma altına alınmış demektir.

- **Kullanıcı yönetimi**

Her bir kullanıcının erişim haklarını kuruluşunuzun güvenlik politikasına göre belirleyebilirsiniz. *tiamo*TM 'da herhangi bir limit yoktur ve profilendirme esnekliği ile sizi etkileyecektir.

- **Komple audit kuyruğu**

Kullanıcı tarafından gerçekleştirilen her hareket audit kuyruğuna otomatik olarak kayıt edilir. Tek tıklama ile audit için gerekli veriler hazırlanabilmektedir.

- **Takip edilebilirlik**

Titrasyonlarınız için Metrohm yazılım ve donanımının takip edilebilirliğine güvenebilirsiniz. Her veri, kayıt takip edilebilirliği için gerekli tüm ham verileri de içermektedir.

- **Veri dışa aktarımı**

*tiamo*TM modern XML formatı da dahil olmak üzere, farklı dışa aktarım formatları sunmaktadır. Veriniz tüm ofis programları, veritabanları ve uzun-vadeli arşivleme yazılımları için hazırdır.

- **Analiz yeniden işleme**

Hatalı örnek tartımı ? Sorun değil. Yeniden işleme fonksiyonu sayesinde belgelendirme için endişelenmezsiniz. *tiamo*TM tüm değişiklikleri de saklar ve tam bir gözden geçirmeyi olanaklı kılar.

- **Rapor üreticisi**

Benzersiz rapor üreticisi, analitik raporunuzu istediğiniz gibi düzenlemenizi sağlamaktadır. Birçok rapor şablonunuzdan birini kendiniz adapte edebilir ve raporu konforlu bir biçimde e-posta ile gönderebilirsiniz.

- **Veri güvenliği**

*tiamo*TM verilerinizi korumada sizi destekler. Otomatik yedekleme fonksiyonunu aktifleştirin; *tiamo*TM tüm analizler ve ayarların otomatik olarak kopyalarını alacaktır.

- **Sunucu-istemci işlevi**

En basit konfigürasyonda, veritabanlarınız lokal makinanızda kurulu olacaktır, ancak *tiamo*TM ihtiyaçlarınız doğrultusunda da büyüebilmektedir. Veri güvenliği ve merkezi veri yönetimi gerektiğinde, *tiamo*TM 'yu sunucu/istemci konfigürasyonunda büyütebilmek mümkündür.

- **Tak ve çalıştır**

Modern USB tabanlı cihazlarımız tüm aletlerin otomatik tanınmasını sağlar. Ayarlanabilen izleme seçenekleri yanlış veya ömrü dolmuş sistem bileşenlerinin kullanımını engeller.

- **Paralel titrasyon**

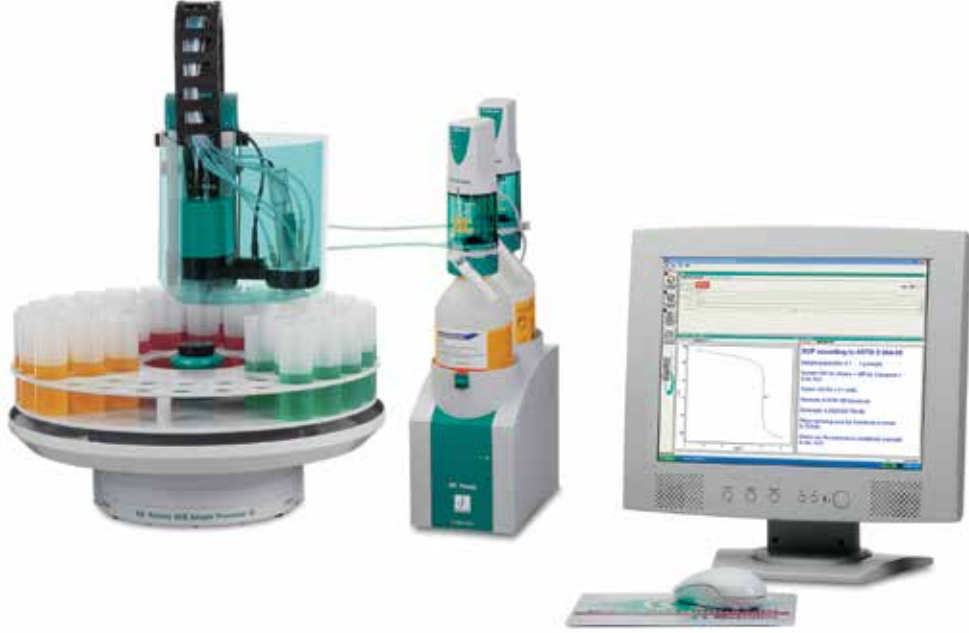
*tiamo*TM ve Titrando güçlü bir takım oluşturur. Paralel titrasyonlar –farklı kullanıcılar sistemi kullanırken bile– verimliliği arttırmaktadır.

MATi 03 sistemi ile otomatik susuz ortam titrasyonları

10

Otomasyonun en hayati avantajları, büyük zaman tasarrufu ve daha doğru ve hassas sonuçlardır. MATi 03 (Metrohm Otomatik Titrasyon) sistemi, özellikle ilaç endüstrisindeki susuz ortam titrasyonları -hem potansiyometrik hem de fotometrik- için

tasarlanmıştır. 59 adet kadar örnek serisi 815 Robotic USB Sample Processor XL üzerinde otomasyona sokulabilmektedir. Tüm yönetim **tiamo™** üzerinden gerçekleştirilmektedir. Sistem özellikle organik çözücülere karşı dirençlidir.



815 Robotic USB Sample Processor XL (solda) ve 907 Titrando (ortada) ile MATi 03



Optrode ile fotometrik titrasyonlar

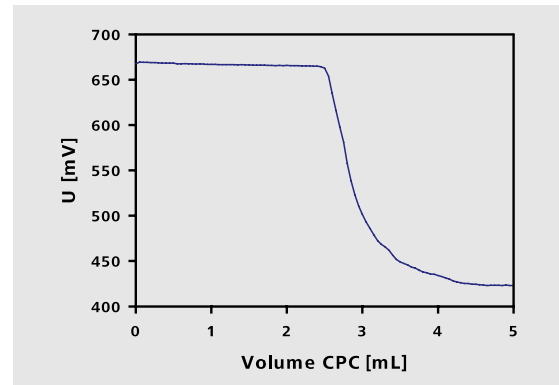
Maksimum hassasiyet

Renkli indikatörler yardımı ile gerçekleştirilen titrasyonlar hala farmakopilerde geniş kullanım bulmaktadır (şelatometri/kompleksometri), ancak bu analizler manuel olarak gerçekleştirildiklerinde elde edilen sonuçlar tam anlamıyla operatörün gözüne bağlıdır. Yeni Optrode, bu subjektif ekivalens noktası tespit yöntemini insan gözünden bağımsız tamamen objektif bir proses ile değiştirmektedir. Yeni sensör, sahip olduğu sekiz farklı dalga boyu (470-660 nm arasında) geniş bir yelpazeye yayılmış indikatörlerin spektrumunu kapsamaktadır. Bu durumun en büyük

avantajı kimyanın değişmiyor olmasıdır -genellikle standart çalışma prosedüründe herhangi bir adaptasyona gerek olmamaktadır. Aşağıda tanımlanmış olan kondroitin sülfat analizine (T-083) ek olarak, bizmut nitrat (T-088), mangan sülfat (T-089) ve çinko sülfat (T-090) analizleri de Avrupa ve Amerikan Farmakopileri çerçevesinde gerçekleştirilebilmektedir.



Optrode – fotometrik titrasyonlarda yüksek hassasiyet



Avrupa ve Amerikan Farmakopilerine uygun : Optrode (660 nm) ve 1-heksadesilpiridin klorür (diğer adı ile setilpiridin klorür) ile fotometrik kondroitin sülfat analizi.

Daha fazla bilgi ve 1600 'ü aşkın uygulamaya internet sayfamızdan ücretsiz olarak ulaşabilirsiniz :

<http://www.metrohm.com.tr/App/>

Karl Fischer su analizleri

İlaç ürünlerinin kalitesi, etkinliği ve raf ömürleri, büyük çapta su içeriklerine bağlıdır. Bu nedenle su tespiti, ilaç analizlerinde oldukça önem taşımaktadır. Su ile spesifik ve selektif reaksiyonu sayesinde Karl Fischer Titrasyonu (KFT), su tespit metodlarının en doğru ve tekrarlanabilir olanlarından biri olup, sayısız farmakopide hızlı ve otomasyona sokulabilen su analizi için standart bir metod olarak tanımlanmaktadır.

Test edilecek örnek, Karl Fischer reaktifi içinde tamamen çözülebilir ve solvent ile ikincil reaksiyonlar vermiyor ise, titrasyon hücresine direkt olarak yerleştirilebilir ve su içeriği volumetrik veya kulometrik olarak tespit edilebilir.

Tüm maddeler metanol içinde tamamen çözünmezler. Bununla birlikte, söz konusu çözünme örneğin su içeriğinin doğru tespiti için önemli bir gereksinimdir. Örneklerin çözünebilirliğini artırma amaçlı bazı teknikler aşağıda listelenmiştir. Bu teknikler birbirleri ile de kombine edilebilmektedir.

Çözünürlük arttırıcılar

Test maddesine bağlı olarak, çözünürlük arttırıcılar eklenebilmektedir. Örneğin merhemler veya kremler gibi yağ içeren örneklerde, tamamen çözünme sağlamak için KF reaktifi kloroform ile birleştirilir.

Yüksek frekanslı homojenizatörler

Tablet örnekler titrasyon öncesinde toz haline getirilmek zorundadır. Bu işlem, ya bir değirmen aracılığı ile manuel olarak, ya da kolay ve en önemlisi tekrarlanabilir biçimde direkt olarak kapalı titrasyon kabı içinde bir yüksek frekanslı homojenizatör yardımı ile gerçekleştirilebilir. Böylece hazırlama işlemi esnasında örneğin su içeriğinin değişmesi önlenmiştir. Buna ek olarak, bazı durumlarda toksik çözünürlük arttırıcıların kullanımına da gerek kalmamaktadır.

Titrasyon hücresinde yükseltilmiş sıcaklık

Bir başka olanak da suyun daha yüksek sıcaklıklarda titre edilmesidir (örn. 50 °C 'de).



901 Titrande ve 900 Touch Control



Volumetrik ve kulometrik su analizleri için 852 Titrande



860 KF Thermoprep ile 901 Titrande, 803 Ti Stand, ve 900 Touch Control



Termostatik ceketli titrasyon hücresi



Karl Fischer fırın metodu

Bir çok madde, içindeki suyu ya çok yavaş ya da sadece yüksek sıcaklıklarda serbest bırakmaktadır. Bazıları ise KF reaktifleri ile yan reaksiyon vererek su açığa çıkarmakta ya da iyot tüketmekte ve böylece tespit edilen su miktarının hatalı raporlanmasına neden olmaktadır. Bu tür örnekler için Amerikan Farmakopisi ve Avrupa Farmakopisi, kurutma fırını veya desikatör içinde su kaybı tespiti yöntemini şart koşmaktadır. Bununla birlikte, söz konusu metod su içeriğine ek olarak örnek içindeki diğer uçucu bileşenleri de tespit etmekte olduğu için önemli bir dezavantaja sahiptir.

KF fırın metodunda, test örneği tamamen yalıtılmış bir kap içinde bir fırında ısıtılmaktadır. Örnekten uçurulan su, bir taşıyıcı gaz akışı ile titrasyon hücresine transfer edilmekte ve kulometrik titrasyon yöntemi ile analiz edilmektedir. Örneğin uçurma kabında kalması ve sadece uçan suyun titrasyon kabına aktarılması sayesinde ikincil reaksiyonlar ve matris etkileri elimine edilmiştir.



874 Oven Sample Processor ve 852 Titrande



MATi 11 – örnek hazırlamalı tam otomatik Karl Fischer titrasyon sistemi

Örnek hazırlama

Tek bir üreticiden komple otomatik örnek hazırlama alanı yelpazesi

Normal olarak, ilaçların sıvı formlarının (tentürler, içitimler, damlalar, vb.) tespiti için örneğin doğru pipetlenmesi ve seyreltilmesi yeterlidir. Metrohm, sıvı örneklerin tam otomatik hazırlanması için geniş bir yelpazeye yayılmış ürünler sunmaktadır.

Öte yandan, tabletler, supozituarlar ve kremler gibi katı veya yarı-katı örnekler ile uğraşıyorsanız, örnek hazırlama daha zorlu olabilmektedir. Laboratuvar otomasyonu uzmanı olarak, katı ve yarı-katı maddelerin tam otomatik hazırlığı için de size birçok çözüm sunmaktayız.

Otomasyon = zaman tasarrufu ve daha yüksek doğruluk

Farmakopi analizlerinde direkt titrasyona ek olarak, IC, HPLC ve GC gibi kromatografik metodlara bağımlılık yüksektir. Bu teknikler, kolona enjeksiyon öncesinde örneğin filtre edilmiş bir sıvı olarak hazırlanmış olmasını gerektirmektedir. Elle hazırladıklarında, aşağıdaki adımlar uygulanmaktadır :

- toz haline getirme / homojenizasyon
- filtrasyon
- pipetleme / seyreltme

Bu metodlar sıkıcı ve zaman alıcı olup, aynı zamanda manuel uygulama nedeni ile hatalı sonuç riski de taşımaktadır. Özellikle yüksek örnek işleme sayılarında ve birden fazla kişinin bulunduğu durumlarda, tutarlı örnek hazırlama kalitesi güçlükle garanti edilebilmektedir.



Tabletlerin tam otomatik örnek hazırlaması ve analizi: Solvent eklemesini takiben Polytron yüksek-frekanslı homojenizatör, tabletleri direkt olarak örnek kabında ezer. Her bir örnek tamamen aynı biçimde işlenir.





Tam otomatik filtrasyon: 815 Robotic Filtration Soliprep, homojenize edilmiş örnekte kalan katı maddeleri filtre eder. Elde edilen temiz süzüntü, direkt olarak bir analitik sisteme enjekte edilebilir veya daha da seyreltilebilir.

Robotic Soliprep – ihtiyaçlarınıza özel otomatik örnek hazırlama

Robotic-Soliprep ailesinin cihazları ile sonuç sapmaları ve zaman alan manuel rutinler artık önemsizdir. Katı örnek sadece tartılıp tablaya yerleştirilir -kalan herşey ise otomatik olarak gerçekleştirilmektedir. Seçilen modele bağlı olarak, farklı adımlar kombine edilebilir -bir kromatografa direkt bağlantı ya da homojenize edilen örneğin direkt titrasyonu da dahil olmak üzere.

	Robotic Titration Soliprep	Robotic Filtration Soliprep	Robotic Flexible Soliprep	Robotic Soliprep for LC
Homojenizasyon	+	+	+	+
Titrasyon	+			
Filtrasyon		+	+	+
HPLC/GC kapları dolumu			+	
Bir LC sistemine bağlantı				+



Oksidasyon kararlılığı

16

Merhemler, losyonlar, kozmetikler

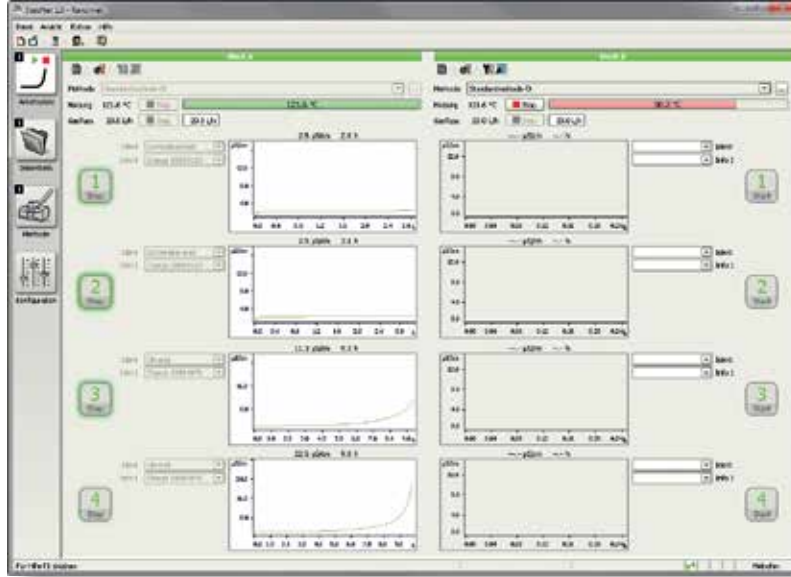
Doğal yağların sınırlı bir raf ömrü bulunmaktadır. Bunun başlıca nedeni, atmosferik oksijen ile yavaş yavaş okside olmalarıdır. Yağların oksidasyon kararlılığı, kalite güvencede uzun yıllar boyunca standart bir parametre olmuştur. Rancimat metodu ile oksidasyon kararlılığının tespiti için, artırılmış sıcaklık koşulları altında incelenecek örneğin içinden hava geçiririlmekte ve yapay olarak yaşlandırma gerçekleştirilmektedir. Bu proses esnasında yağsı asitler oksijen ile yükseltgenmekte ve yüksek uçuculuğa sahip organik bileşikler ve diğer maddeler oluşmaktadır. Bu maddeler hava akışı ile taşınarak su içinde absorbe edilmekte ve iletkenlik yöntemi ile tespit edilmektedir. Bu bozulma ürünlerinin oluşması için gereken zaman indüksiyon zamanı olarak adlandırılmakta ve örneğin oksidatif yaşlanma proseslerine karşı direncini, bir başka deyişle oksidasyon karar-

lılığını karakterize etmektedir. Bu metod, merhemler, kremler ve losyonlar gibi yağ içeren ilaç ürünlerinin üretiminde kullanılan doğal yağların izlenmesi için kullanılmaktadır. Öte yandan, bitmiş formülasyonların oksidasyon kararlılıklarının incelenmesi de mümkün olabilmektedir. Buradaki anahtar nokta, örnek içinde yer alan yağ oranının su oranına kıyasla çok daha yüksek olması gerektiğidir.

892 Professional Rancimat ve StabNet yazılımı

892 Professional Rancimat, yağların kolay ve güvenilir oksidasyon kararlılığı tespitini sağlamaktadır. Cihaz PC üzerinden yönetilmekte ve yazılım, ölçüm eğrilerini kayıt etmekte, değerlendirmekte ve sonucu hesaplamaktadır. Aynı anda 8 adete kadar örnek ölçülebilmektedir.





StabNet yazılımı : aynı anda 8 adet örneğin oksidasyon kararlılığı analizi gerçekleştirilebilir.

İyon kromatografi

18

İyon kromatografi (IC), çeşitli ilaç, ilaç çözeltileri ve hatta vücut sıvılarında organik ve inorganik iyonlar veya polar maddeler formundaki aktif bileşenler, ekşiyanlar, safsızlıklar ve metabolitlerin tespiti için tercih edilen metoddur. İyon kromatografi, kimyasal olarak birbirine benzer maddeleri kısa sürede ve tek bir analizde tespit edebilmektedir. Analiz edilebilir maddelerin konsantrasyonları ng/L 'den yüzde seviyelerine kadar çeşitlilik gösterebilmektedir.

IC 'nin bir başka avantajı da geniş yelpazeye yayılmış ayırma kolonları ve elusyon yöntemlerinin bulunmasıdır. İnterferans yaratan matris etkilerinden uygun inline örnek hazırlama metodlarının kullanımı veya tespit yöntemi seçimi ile kaçınılabilmektedir :

- Baskılamalı ve baskılamasız iletkenlik tespiti
- Amperometrik tespit
- Kolon sonrası türevlendirmeli veya olmaksızın spektrofotometrik tespit (UV/VIS)
- IC-MS ve IC-ICP/MS gibi birleşik tespit yöntemleri

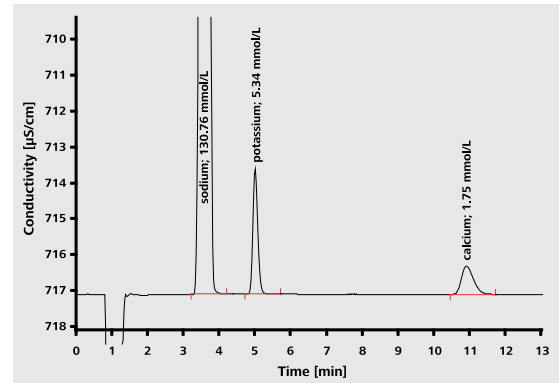
Akıllı iyon kromatograflarımız, otomasyon ünitelerimiz, ve çevresel ekipmanlar kullanıcı dostu yazılımımız MagIC Net™ tarafından kontrol edilmektedir. Analizörlerin durumu ve kullanıcı aktivitelerinin tam belgelendirilmesi, sonuçların tam takip edilebilirliğini sağlamaktadır. MagIC Net™, FDA 21 CFR Bölüm 11 ile tamamen uyumlu olup, GLP yönergeleri ile uyumluluk için çok sayıda araç içermektedir.

İlaç çözeltileri

İlaç çözeltileri terimi, izotonik çözeltiler, hemodiyaliz çözeltileri veya içitim çözeltilerini belirtmektedir. Bunlar anyonlar, katyonlar, karbonhidratlar ve organik asitler içermekte ve konsantrasyonları birbirlerinden oldukça farklı olabilmektedir. Üretim izleme ve son kalite kontrol gereksinimleri çerçevesinde bu bileşenler, kolay ve hızlı bir biçimde ve yüksek hassasiyetle tespit edilebilmelidirler. İyon kromatografi, akıllı analitik prosedürü ve otomatik inline örnek hazırlama kabiliyetleri ile bu gereksinimleri tamamen karşılamaktadır.



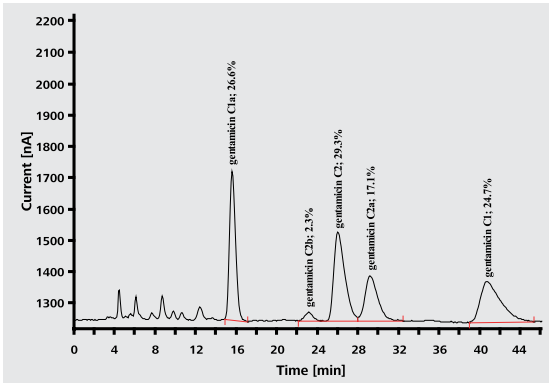
940 Professional IC Vario, 941 Eluent Production Module ve 858 Professional Sample Processor: ilaç ürünlerinde paralel anyon ve katyon analizleri için akıllı iyon kromatografi sistemi



Bir Ringer laktat çözeltisinin katyon analizi; kolon: Metrosep C 4 – 100 (6.1050.410); eluent: 1.7 mmol/L HNO₃, 0.7 mmol/L dipikolinik asit, 0.9 mL/dak; örnek hacmi: 10 µL; 1:20 (v/v) inline seyreltme

Aktif ilaç bileşenleri

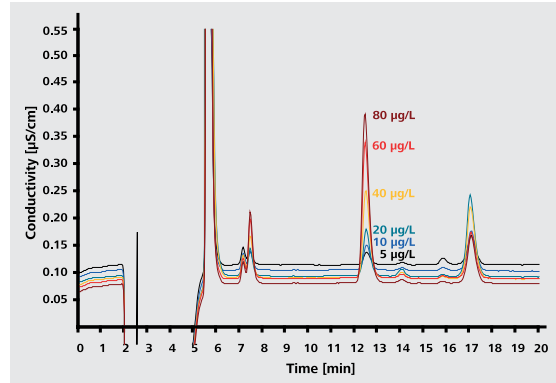
Tabletler içinde bulunan gentamisin, neomisin, sefadroksil veya betanekol klorür gibi aktif ilaç bileşenleri, Amerikan Farmakopisi ve Avrupa Farmakopisi çerçevesinde iyon kromatografi ile tespit edilebilmektedir. Hassasiyet, ayırma ve analiz edilen bileşenlerin geri kazanımı ile ilgili gereksinimler farmakopilerde detaylı olarak tanımlanmıştır.



Puls amperometrik yöntemle gentamisin antibiyotikünün IC analizi; kolon: Polymer Laboratories RP-S; eluent: 60 g/L Na_2SO_4 , 1.75 g/L sodyum oktan sülfonat, 1.34 g/L NaH_2PO_4 , 8 mL/L THF (pH = 3, H_3PO_4), 1.0 mL/dak; kolon sıcaklığı: 55 °C; örnek hacmi: 20 μL ; kolon sonrası ekleme: 300 mmol/L NaOH (0.4 mL/dak)

İlaçlarda safsızlıklar

Aktif bileşen analizlerinin yanısıra, iyon kromatografi ile ilaç ürünlerinde safsızlıkların tespiti de mümkündür. Küçük konsantrasyonlarda safsızlıklar bile çok ciddi yan reaksiyonlara neden olabilmektedir. Antihipertansif Irbesartan sentezinde kullanılan azid, üründe safsızlık olarak eser seviyelerde tespit edilebilir. Amerikan Farmakopisi, USP<621> 'e göre direkt enjeksiyonu takiben iyon kromatografik azid tespitini tavsiye etmektedir. Azid analizi, daha selektif, daha hassas ve hepsinden önemlisi, inline matriks eliminasyonu ile örnek hazırlama esnasında interferans yaratan ilaç matriksinin hedef maddeden ayrılması sayesinde daha hızlıdır.



5...80 $\mu\text{g/L}$ azid ile spike edilmiş Irbesartan örneği; kolon: Metrosep A Supp 10 – 250 (6.1020.030); eluent: 5 mmol/L Na_2CO_3 , 5 mmol/L NaHCO_3 , 1.0 mL/dak; kolon sıcaklığı: 60°C; Örnek hacmi: 1000 μL ; 70:30 (v/v) metanol/su ile inline matriks eliminasyonu

Azid hassasiyeti ve geri kazanımı

	Pik alanı		Geri kazanım [%]
	Ortalama değer [$\mu\text{S}\cdot\text{s}/\text{cm}$]	RSD [%]	
5 $\mu\text{g/L}$ spike	0.4223	1.96	101.71
30 $\mu\text{g/L}$ spike	2.5754	0.14	103.38

n = 3 ölçüm

Nükleer tıpta radyofarmasötik ilaçlar

Radyofarmasötik maddeler radyoaktif özellik taşımakta olup, pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi diyagnostik işlemler esnasında kullanılmaktadır. Bu maddeler, inert veya biyolojik olarak aktif bir moleküle bağlı bir radyoaktif bir izotoptan (radyonüklid) oluşmaktadır. Radyofarmasötik maddeler metabolik proseslere dahil olmakta ve bu nedenle onkoloji, kardiyoloji, ve nörolojideki biyokimyasal ve fizyolojik proseslerin anlaşılmasında kritik öneme sahip olmaktadır.

Kullanışlı imha radyasyonu

PET, her bir nüklid çürümesi ile birlikte bir pozitronun yayılması ve antiparçacığı olan elektrod ile birlikte imha olması prensibine dayanmaktadır. Böylece bu temel partiküllerin her birinin kütlesi direkt olarak enerjiye dönüşmekte ve karşıt yönlerde iki gamma ışını yaymaktadır. Bu imha radyasyonu hastanın etrafında bir halka içinde konumlandırılmış yüksek hassasiyetli detektörler tarafından tespit edilebilmektedir.

Pozitron emisyon tomografisi

Bilgisayarlar gamma ışınlarının kaynağını hesaplama için PET verilerini kullanmakta ve böylece radyofarmasötik maddenin çürüdüğü noktayı tespit etmektedirler.

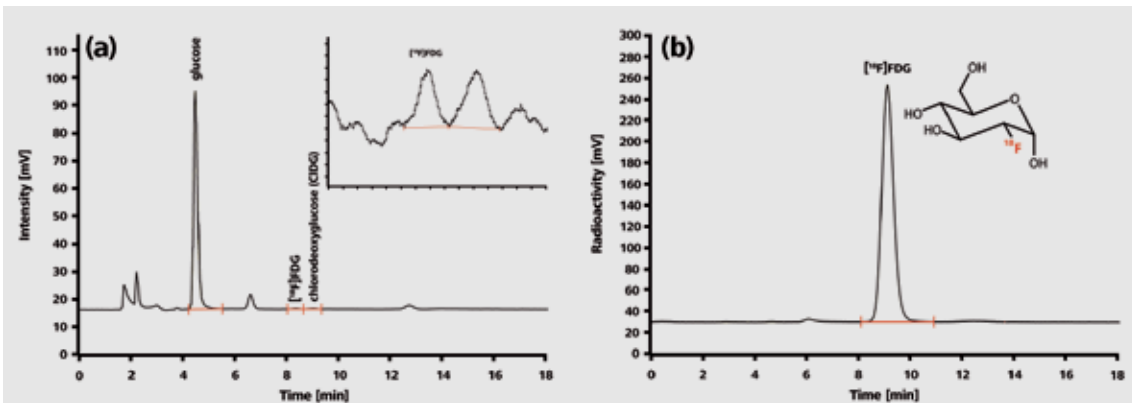
Çeşitli radyofarmasötik maddeler ve sofistike detektör sistemleri sayesinde geniş bir yelpazeye yayılmış dokuların üç boyutlu görüntüleri yaratılabilmekte ve vücut içinde gerçekleşen fizyolojik, biyokimyasal ve farmakolojik prosesler hakkında moleküler seviyelere ulaşabilen benzersiz bir görünüm elde edilebilmektedir.

[¹⁸F]Florodeoksiglukoz ([¹⁸F]FDG)

[¹⁸F]Florodeoksiglukoz, 2' pozisyonundaki hidroksil grubu pozisyonu yerine ¹⁸F nüklidinin yerleştirildiği bir glukoz analogudur. Bölgesel glukoz kullanımının tespitine olanak tanıyan FDG, en sık kullanılmakta olan radyofarmasötik maddelerden biridir.

Sofistike kalite kontrol

Radyofarmasötik maddelerin kalite kontrolü, oldukça katı zaman gereksinimleri, güvenlik kuralları ve nanomolar aralıktaki konsantrasyon değerleri nedeniyle zahmetlidir. Metrohm iyon kromatografarı birçok farmakopide yer alan bu gereksinim ve kuralları karşılamaktadır. Tek bir çok kanallı radyo iyon kromatografi sistemi ile farklı üretim hatlarında kalite kontrol takibi yapabilmek mümkündür. Yüksek analiz kalitesinin yanısıra Metrohm iyon kromatografisi, kullanıcılara güvenlik, düşük bakım maliyetleri ve benzersiz sağlamlık sunmaktadır.



Vücutta şeker metabolizasyonunun takibi için kullanılan [¹⁸F]FDG radyofarmasötik maddesinin kromatogramları. Bu metabolizasyon, vücutta patolojik değişimlerin varlığında oldukça yükselmekte ve PET taramalarında görülebilir hale gelmektedir. (a) Aşırı başlangıç maddesi (glukoz), [¹⁸F]FDG ve safsızlık olarak klorodeoksiglukoz içeren IC-PAD kromatogramı. (b) [¹⁸F]FDG'nin radyoaktivite kromatogramı; Kolon: Metrosep Carb 1 - 150/4.0 (6.1013.010); eluent: 0.1 mol/L NaOH, 1 mL/dak; kolon sıcaklığı: 30 °C; örnek hacmi: 10 µL

Çeşitli diğer uygulamalar

Metrohm iyon kromatografisi size her zaman daha fazlasını sunar. Aşağıdaki tabloda ilaç endüstrisi kalite kontrolü ile ilgili anahtar uygulamaların bazıları

sunulmaktadır. Gereksinim duyduğunuz uygulamanın tabloda yer almaması durumunda lütfen Metrohm satış temsilciniz ile temasa geçiniz.

İlaç veya ekşiyan	Analit
Akamprosat kalsiyum	Asetat
Asilflorfen saodyum	Asetat
Adrenalin	Adrenalin
Amisülpirid	Dimetil ve dietil sülfat
Antikoagulan çözeltisi	Fosfat, sitrat
Arsenik trioksit	Arsenat, arsenit
Atovakuon	Asetat
Atorvastatin kalsiyum tuzu	Siyanür
Sülfobütiler-β-siklodekstrin	β-siklodekstrin
Betaneol klorür	Betaneol, sodyum, kalsiyum, dekompozisyon ürünü (HPTA)
Bromür tuzu	Klorür
Busülfan	Metansülfonik asit
Kalsiyum glukonat	Okzalit
Kalsiyum tuzu	Borat
Kamforsülfonik asit	Kamforsülfonik asit
Karbamazepin	Klorür, bromür
Karbidopa	EDTA, hidrazin, sodyum disülfid
Sefadroksil	Sefadroksil
Sefdinir	Demir, EDTA
Sefepim hidroklorür	N-metil-pirolidinyum
Seftazidim sodyum	Sodyum
Klopidogrel besilat	Anyonlar, karbonat, katyonlar
Kolesevelam	Kuarternier alkil aminler
Kopovidon EP	Asetat, format
Dasatinib	Etilendiamin
Dekstrometorfan HBr	Formik asit
(2,3-Diklorofenil) oksoasetonitril	Siyanür
Diklofenak sodyum	Sodyum, potasyum
Disiklopropilmetilamin	Disiklopropilmetilamin
Doksazosin, metansülfonik asit	Bromür
Drospirenon	Propargil alkol
Enoksaparin sodyum	Sülfat
Esomeprazol magnezyum	Tartrat
Febuksostat	Hidroksilamin
Felodipin	Silikat, sodyum
Fenofibrat	Sodyum lauril sülfat (SLS)
Ferumoksid (kontrast geliştirici)	Sitrat
Floroasil	Florür
Gabapentin	Klorür
Gadopentat dimeglumin	Gadolinyum
Gentamisin sülfat (bakınız sayfa 17)	Gentamisin

İlaç ve ekşiyan	Analit
Glisin karbonat, sodyum tuzu	Karbonat
Glimepirid	Trans-4-metilsikloheksilamin
Guafenesin	Epiklorhidrin
Heparin sodyum	Glukozamin ve galaktozamin
Ibandronik asit sodyum	Ibandronat, fosfit, fosfat
Indinavir sülfat	Etil sülfat
Indometasin sodyum	2-etilhekzan asit
Irbesartan	Siyanür, azid
Ibuprofen	Ibuprofen, valerofenon
Lamotrigin	Siyanür
Lantan karbonat	Nitrat
Levetirasetam	Tetrabutylamonyum
Levofloksasin	Florür
Linezolid	Morfolin
Losartan potasyum	Azid
Meropenem	EDTA
Metformin hidroklorür	Dimetilamin
(Mono)sulfiram (temosol)	Siyanür
Montelukast sodyum	Metansülfonik asit, asetat
Multivitamin tabletleri	Katyonlar, Vitamin C
Mikofenolat mofetil	Morfolin
Nebivolol hidroklorür	Monometilamin
Neomisin sülfat	Neomisin
Oksaliptatin	Klorür
Pioglitazon hidroklorür	Piperidin
Piperasillin	Klorür
Piperazin	Piperazin, N-metilpiperazin
RA-Thermoseal diş macunu	Potasyum, çinko
Ribitol	Ribitol (adonitol)
S-Adenosil metionin	Sülfat
Sevelamer	Fosfat bağlama kapasitesi
Suksametyonyum klorür	Kolin klorür
Tadalafil	Metanolik metilamin
Terbinafin hidroklorür	Monometilamin, tetrabutylamonyum
Topiramet	Karbonhidratlar, sülfat ve sülfamat
Triklosan	Potasyum
Timolol maleat	Klorit
Varenisin tartarat tuzu	Triflormetansülfonik asit
Vorikonazol	Kamforsülfonik asit
Zingisol	Potasyum ve çinko
Zoledronik asit	Fosfit, fosfat

Tespit yöntemi: baskılamalı iletkenlik tespiti; direkt iletkenlik tespiti; baskılamalı ve baskılamasız iletkenlik tespiti, amperometrik tespit; spektrofotometrik tespit

Voltammetri

22

Voltammetrik eser analizleri, elektrokimyasal olarak aktif maddeleri tespit etmektedir. Genellikle bu maddeler ağır metal eserleri formunda olmaktadır. Voltammetri, sıklıkla spektroskopik yöntemleri tamamlamak ve doğrulamak için de tercih edilmektedir. Voltammetrinin çarpıcı özellikleri : kompakt ekipman tasarımı, düşük yatırım ve çalıştırma maliyetleri, basit örnek hazırlama, kısa analiz süreleri ve

yüksek doğruluk/hassasiyettir. Spektroskopik yöntemlerin aksine, voltammetri metal iyonlarının değişik oksidasyon seviyelerini de tespit edebilmekte, serbest ve bağlı metal iyonlarını ayırt edebilmektedir. Bu özelliğe türleme analizi adı verilmektedir. Voltammetrik sonuçlar ağır metallerin biyomevcudiyeti ve toksisitesi hakkında önemli bilgiler vermektedir.

Tespit limitleri (1 ppt = 1 ng/kg)

Element		Tespit limiti [ppt]
Antimon	Sb ^{III} /Sb ^V	200
Arsenik	As ^{III} /As ^V	100
Bizmut	Bi	500
Kurşun	Pb	50
Kadmiyum	Cd	50
Krom	Cr ^{III} /Cr ^{VI}	25
Kobalt	Co	50
Demir	Fe ^{II} /Fe ^{III}	50
Bakır	Cu	50

Element		Tespit limiti [ppt]
Molibden	Mo	50
Nikel	Ni	50
Platin	Pt	0.1
Rodyum	Rh	0.1
Cıva	Hg	100
Selenyum	Se ^{IV} /Se ^{VI}	300
Talyum	Tl	50
Uranyum	U	25
Tungsten	W	200
Çinko	Zn	50

Voltammetri aynı zamanda organik bileşenlerin de yüksek hassasiyetle tespitine olanak tanımaktadır. Böylece USP<801> 'e göre birçok ilaç aktif bileşeni analiz edilebilmektedir.

Voltammetri özellikle orta seviyede örnek yüküne sahip ve birkaç parametrenin izlenmekte olduğu laboratuvarlar için uygundur. Genellikle diğer tekniklerin uygulanamaz veya aşırı pahalı kaldığı spesifik uygulamalarda kullanılmaktadır.

797 VA Computrace

797 VA Computrace, voltammetrik ve polarografik tespitlerin uygulanmasına olanak tanıyan modern bir voltammetrik ölçüm platformu olup, istendiğinde analizler kolayca otomasyona sokulabilmektedir.

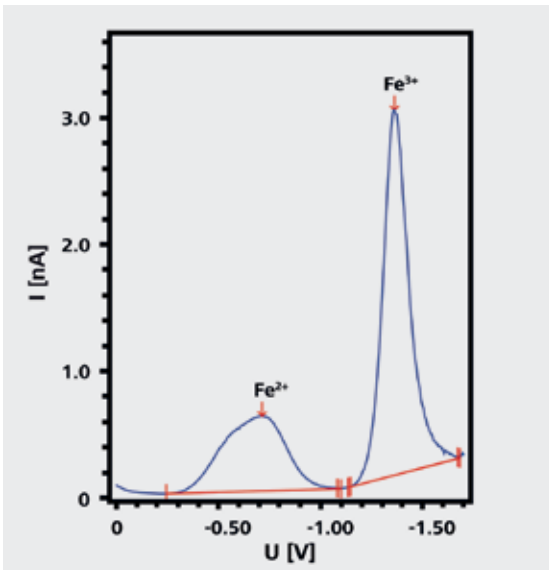




Uygulama örnekleri

USP-NF 'ye göre demir sukroz enjeksiyon çözeltisinde Fe(II)

Polarografi, preparat dahilindeki toplam demir konsantrasyonu içinde Demir(II) oranının direkt ve selektif bir biçimde tespit edilmesine olanak tanımaktadır. Herhangi bir örnek ön hazırlığı veya demir bileşiklerinin kimyasal ayırımına gerek yoktur. Analiz esnasında Demir(II) ve Demir(III) kompleksi için ayrı sinyaller elde edilmektedir. Demir(II) içeriği sinyal oranından bulunmaktadır.



Polarografik demir(II) içeriği tespiti

USP-NF 'ye göre tiyomersal

Cıva içeren tiyomersal, ilaçlarda ve kozmetiklerde mikrobik kirlilikten korunma için koruyucu madde olarak kullanılmaktadır. Tiyomersal kullanımına örnekler : kontakt lensler için temizleme ve saklama çözeltileri, burun ve kulak damlaları ve dövme boyları. Enjekte edilebilen tıbbi ürünler de - örn. immunoglobulinler veya birçok aşı (grip, hepatit B, vb.) - tiyomersal ile korunabilmektedir. Bir çok durumda, bitmiş preparat içinde direkt analizler mümkün olmaktadır.

İlaç ürünlerinde ağır metal safsızlıkları

Ana bileşenlerin yanısıra inorganik safsızlıklar, özellikle de ağır metaller tespit edilebilmektedir. Bu amaçla, ilaç preparatı digestiyona sokulmakta ve ilgili metal iyonları sıyırma voltammetrisi ile tespit edilmektedir.

USP-NF 'ye göre polarografi ile tespit edilebilen diğer aktif bileşenler

Elektrokimyasal olarak indirgenebilir ve yükseltgenbilir bileşenler, örn. azatiyoprin, sefamandol, sistein hidroklorür, diklofenamid, iyot ve prokarbazin, direkt olarak polarografi yardımı ile USP<801> 'e göre tespit edilebilmektedir.

Elektroaktif ilaçlar için elektrokimya

24

İlaç maddelerinde elektrokimya

Aktif ilaç içeriklerinin birçoğu elektroaktif özellik taşımakta ve elektrokimyasal metodlar yardımı ile kolayca tespit edilebilmektedir. Elektrokimya, hem yüksek hassasiyet hem de seçiciliğe sahip olup, benzersiz bir dinamik alan ve hızlı tepki zamanları sunmaktadır. Bunlara ek olarak, sinyal kaydı için çeşitli seçenekler de mevcuttur. Potansiyometrik, amperometrik, empedimetrik ve elektrogravimetrik analizler bunlardan bazılarıdır.

Gerçek zamanlı kan şekeri izleme

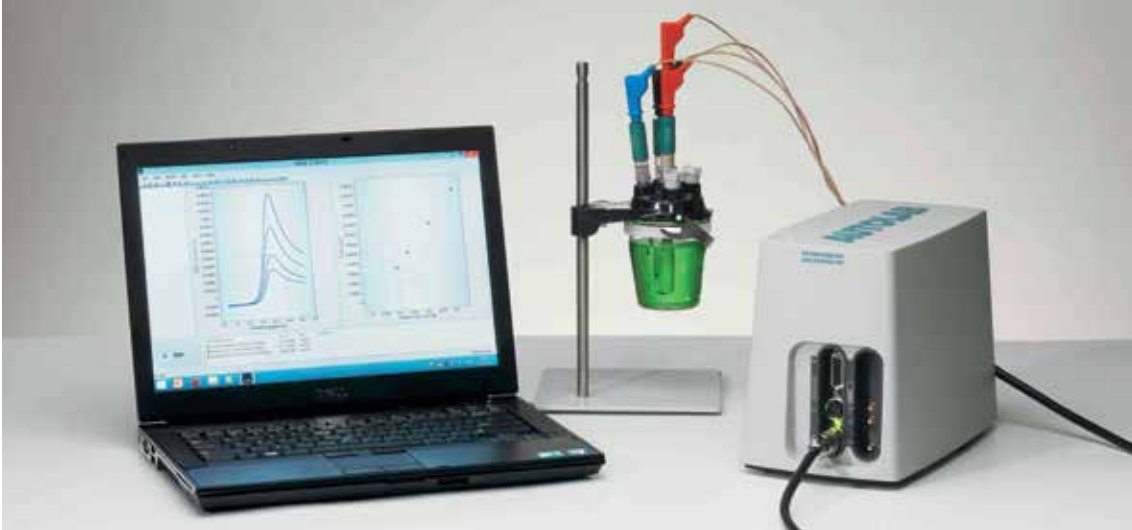
Amperometrik glukoz sensörlerinin (her glukoz ölçüm cihazının içinde mevcuttur) geliştirilmesi ile birlikte elektrokimya, diyabet hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde geliştirmiş bulunmaktadır. Temel araştırma çalışmaları bu tür sensörlerin daha da fazla geliştirilebilmesine yönelik olarak kesintisiz bir biçimde sürdürülmektedir. Hedef, gerçek zamanlı izleme için implant edilebilen bir sensör geliştirmektir.

Araştırma ve geliştirme

Elektrokimyasal metodlar, biyosensörler ve elektroanalizde kullanılmak üzere yeni maddelerin geliştirilmesi ve karakterize edilmesine yardımcı olmaktadır. Kendini kantılamış elektroanalitik teknikler ile birlikte kullanıldığında bu yeni ve özel olarak tasarlanmış kompozit maddeler (genellikle metal nanopartiküller, karbon nanotüpler veya grafen tabanlı), ölçümlerin hassasiyet, seçicilik ve tespit limitlerini geliştirmektedir.

Metrohm Autolab 'dan üst seviye enstrümanlar

Metrohm Autolab, elektrokimyasal araştırmalar için geniş bir yelpazeye yayılmış üst-seviye enstrümanlar sunmaktadır. Çeşitli modül seçenekleri, cihazların arzu edilen uygulama gereksinimlerine göre kolayca adapte edilmesini sağlamaktadır. Elektrokimyasal empedans ölçümleri FRA32M modülü yardımı ile uygulanırken, EQCM modülü elektrokimyasal kuartz kristal mikroterazi ölçümlerine olanak tanımaktadır.



İlaç sektöründe hassas elektrokimyasal empedans ölçümleri : Autolab PGSTAT204 ve FRA32M modülü

 **Metrohm**
Autolab B.V.

www.metrohm-autolab.com



«Neden Metrohm'u seçtim? 25 yılı aşkın bir süredir Metrohm ile çalışıyorum. Burada, Montpellier 'de yeni bir laboratuvar kurulacağı zaman doğal olarak Metrohm 'u tercih ettik. »

Sandrine Caristan, Sanofi-aventis

Sandrine Caristan ve ekibi, Montpellier, Fransa'daki Sanofi-aventis Ar-Ge merkezinde analitik destek vermektedir. Karl Fischer yöntemi ile su tespiti en sık uyguladıkları analizlerden biri olup, Metrohm USB Oven Sample Processor sistemi, yüksek örnek işleme sayıları ve güvenilir sonuçlar için seçtikleri çözümdür. Metrohm'un **tiamo**TM yazılımının sunucu-istemci versiyonu sayesinde Sandrine, tesiste yer alan çalışma alanlarından gelen verileri yönetmek için ofisinden ayrılmak zorunda kalmamaktadır.

Metrohm. Güvenebileceğiniz insanlar.

testimonials.metrohm.com



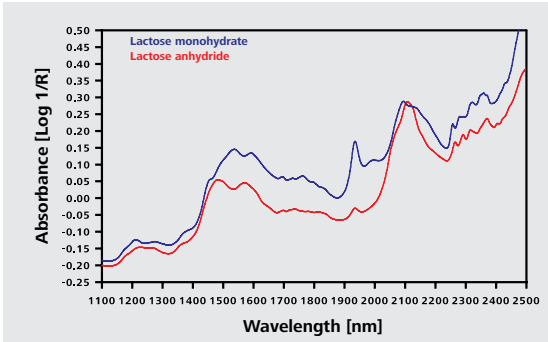
 **Metrohm**

Yakın-kızılötesi spektroskopisi

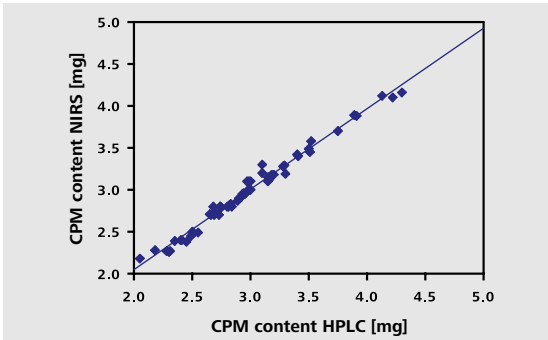
26

NIRS – ışık ve fiziksel maddenin etkileşimi

Yakın-kızılötesi spektroskopisi (NIRS) maddenin radyasyon absorpsiyonu prensibine dayanmaktadır. Elektromanyetik spektrumun yakın-kızılötesi bölgesi (800–2500 nm) -görülebilir alanın sonundan orta-kızılötesi (MIR) alana- moleküler vibrasyonların indüklendiği bir alandır. Kimyasal maddelerde yer alan fonksiyonel grupların ana absorpsiyon bantları MIR aralığında olup, oldukça kuvvetlidir. Harmonikler ve temel moleküler vibrasyon kombinasyonlarının absorpsiyon bantları ise, NIR spektral bölgesinde yer almaktadır. Bu bantlar çok daha zayıf olup, herhangi bir örnek hazırlama olmaksızın direkt ölçümlere olanak tanımaktadır. Böylece örneğin kimyasal ve fiziksel özellikleri hakkında derin bir içgörü elde edilebilmektedir. NIR alanında görüntülenen en yüksek overtone absorpsiyonları OH, CH, NH ve SH bileşikler tarafından sergilenmektedir. NIR spektrumunun birkaç absorpsiyon bandının örtüşmesinin bir sonucu olması nedeni ile, değerlendirme değişkenli kemometrik metodlar kullanılarak gerçekleştirilmektedir.



Eksipiyarı tanımlamaları için laktoz monohidrat ve laktoz anhidridin NIR spektrası



Tabletlerde aktif madde kantitatif tespiti için kalibrasyon modeli; bu örnekte klorfeniramin maleat (CPM) görülmektedir. NIR analizi, ilgili tespiti hedeflediği değer -bu örnekte CPM değeri- ile spektrum dahilinde ölçülen veri arasında bağlantı kurar.

Tek bir analizde birçok parametre

NIRS birçok ıslak kimya analiz metoduna kıyasla çeşitli avantajlar sunmaktadır. Geniş bir yelpazeye yayılmış parametreler tek bir analiz dahilinde simultane olarak tespit edilebilmektedir. NIRS ekonomik ve hızlı olup, noninvaziv ve örneğe zarar vermeyen kalitatif ve kantitatif analizleri olanaklı kılmaktadır.

NIRS, bütün üretim zincirinde kullanılabilen vazgeçilmez bir analiz tekniğidir -giriş maddelerinden bitmiş ürünlerin kalite kontrolüne kadar. NIRS çeşitli uluslararası farmakopilerin gereksinimlerini de karşılamaktadır (örn. USP, Ph. Eur. ve JP).

Nasıl



Atline/offline
• Depo
• Kal. Kont. lab.



Inline/online
• Üretim



Atline/offline
• Proses kontrol (IPC) lab.



Atline/offline
• IPC lab.
• Kal. Kont. lab.



Offline
• Kal. Güv /
Kal. Kont. lab.

NIRS – her matriks için hızlı çözüm

Yakın-kızılötesi spektroskopisi herhangi bir örnek hazırlama gerektirmemekte ve her tür örnek matriksinde uygulanabilmektedir :

- tozlar veya granülatlar
- tabletler veya kapsüller
- kremler veya jeller
- çözeltiler veya süspansiyonlar
- polimer filmler
- dondurularak kurutulmuş örnekler.

NIRS – paketlenmiş maddelerde elemeler

NIRS cam ve film gibi saydam paketler dahilinde mühürlenmiş içeriklerde bile tespitler gerçekleştirilebilmektedir. Bu durum özellikle mal girişi incelemeleri ve paketlenmiş son ürünler açısından ilgi çekicidir. Kullanım öylesine kolaydır ki, NIRS genellikle eczaneler ve ofislerde bile uygulanabilmektedir.

Nerede**Hangisi****Giriş maddeleri****Giriş maddelerinin ham madde girişi denetlemesi**

- Aktif ilaç maddeleri, ekşiyanlar ve paketlemenin direkt olarak depoda tanımlama testleri
- Kalite kontrol (safılık, kimyasal ve fiziksel özellikler)

Kurutma**Kurutma porsesinin gerçek zamanlı izlenmesi ve optimizasyonu**

- Tozlar ve granülatlarda su ve solventlerin inline tespiti (sayfa 33)
- Kurutma proseslerinin bitim noktalarının tespiti
- Dondurularak kurutulmuş ürünlerde artık su içeriğini tespiti

Harmanlama ve granülasyon**Harmanlama proseslerinin izlenmesi**

- Harmanlama homojenliğinin tespiti
- Harmanlama kalitesi izlemesi yolu ile granülasyon zamanı ayarı

Tablet basma ve kapsül doldurma**Daha hızlı analitik sonuçlar ve red edilen ürün minimizasyonu**

- Katı dozaj formlarında (tabletler ve kapsüller) içerik istikrar testi
- Tablet karakteristiklerinin tespiti (sertlik, stabilite, vb.)
- Paketleme öncesi tablet ve ürün tanımlama

Final ürün kontrolü ve paketlenme**Referans metodlara (örn. HPLC) kıyasla daha az efor harcama**

- Bitmiş ürünlerde içerik tespitleri (kremler, jeller, çözeltiler, tabletler, kapsüller)
- Final ürün inceleme



Örneğe zarar vermeyen analiz tekniği

NIRS uzun zamandır ilaç endüstrisinde en önemli ve çok yönlü analitik tekniklerden biri olarak kabul edilmektedir. NIRS 'in belirleyici en büyük avantajı herhangi örnek hazırlama veya reaktifte ihtiyaç duymaksızın birkaç saniye içinde güvenilir sonuçlar elde edilebilmesidir.

PAT ve QbD – NIRS ile metodların en iyisini arama yolunda

İlaç endüstrisinde üretim halen bir dönüşüm geçirmektedir. FDA 'in belirlemiş olduğu hedef, yeni ilaçlar için geliştirme zamanını azaltırken kaliteyi büyük oranda geliştirmektedir. Bu gereksinim, sadece prosesin tümünü -hammadde girişinden final denetimine dek- izleyebilen analitik teknikler yardımı ile karşılanabilecektir. Başarılı olabilmek için, üretim prosesinin «canlı» izlenmesine olanak tanıyan mükemmel PAT sensörlerine ihtiyaç bulunmaktadır. NIRS bütün bunları mümkün kılan bir tekniktir. Inline bir sensör, ürün kalitesini gerçek zamanlı olarak takip etmekte (bakınız; sayfa 32 ve 33) ve red edilen ürün kaynaklı masrafların önüne geçerek genel maliyetleri düşürmektedir.

Uluslararası farmakopiler ile uyumlu

İkincil bir test metodu olarak NIRS, tüm anahtar farmakopilerde tavsiye edilmektedir (Avrupa Farmakopisi 'nden -Ph. Eur. 2.2.40- Amerikan Farmakopisi 'ne -USP<1119- ve hatta Japon Farmakopsi 'ne) Tüm Metrohm NIRSystems enstrümanları, dalga boyu hassasiyeti, tekrarlanabilirlik ve fotometrik gürültü açısından standartları karşılamaktadır. Çeşitli referans standartları ve kullanıcı dostu yazılımımız, farmakopilerde kullanılan cihaz gereksinimleri kontrollerinin kolayca gerçekleştirilebilmesini sağlamaktadır. Vision yazılımının ilaç versiyonu tamamen valide edilmiş olup, CFR 21 Bölüm 11 ile uyumludur.

Metrohm NIRSystems ayrıca komple IQ/OQ belgelendirmesi ve cihaz performans sertifikalandırması da sunmaktadır. Belgelendirilmiş parametreler cihazın doğru çalışmasını garanti altına almaktadır.

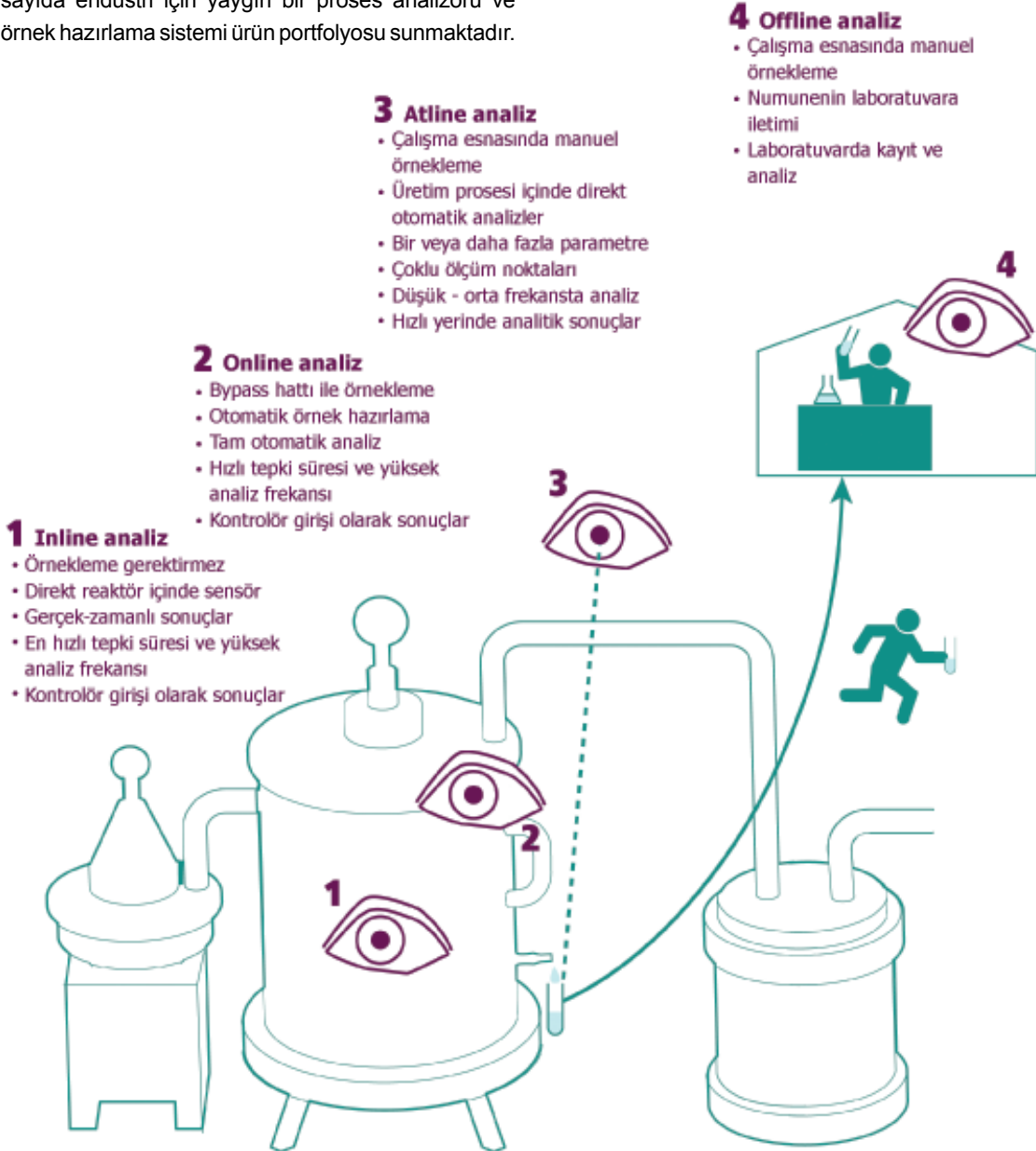
Metrohm Applikon 'dan atline, online ve inline analiz sistemleri

Metrohm Applikon 'un sunmakta olduğu atline, online ve inline analiz sistemleri, geniş bir yelpazeye yayılmış endüstri türlerinde proses izleme için tercih edilen çözümlerdir. Güvenilir analiz sonuçları, direkt olarak proses içinde en yeni iyon analizi ve spektroskopi metodları yardımı ile elde edilmektedir: pH değeri ölçümü, iletkenlik, redoks potansiyeli, TOC, titrasyon, Karl Fischer titrasyonu, fotometri, iyon selektif elektrotlar ile ölçümler (dinamik standart ekleme), iyon kromatografi, voltammetri ve yakıncılıtespektroskopisi.

Metrohm Applikon, 35 yılı aşkın saha tecrübesi olan bir inline, online ve atline analiz uzmanı olup, çok sayıda endüstri için yaygın bir proses analizörü ve örnek hazırlama sistemi ürün portfolyosu sunmaktadır.

Metrohm Applikon – küresel varlık

Metrohm Applikon, Metrohm Grubu 'nun bir üyesi olup, 45'i aşkın ülkede müşterilerine hizmet ve destek sunmaktadır. Metrohm Applikon uzmanları ihtiyacınıza özel analiz sisteminizin planlanması, geliştirilmesi ve kurulumu süresince danışmanlık desteği sağlamakta ve rutin operasyon esnasında da profesyonel bakım ve servis hizmetleri sunmaktadır



Atline proses analizleri

30

PAT ve QbD ile daha verimli üretim

İlaçlar çok keskin yönergeler çerçevesinde üretilmekte ve kalite, etkinlik ve güvenlik açısından en yüksek standartları kaşılamak zorundadırlar. Çeşitli aktif maddeler ve ekspanların üretimi esnasında her bir proses adımı ayrıntılı olarak izlenmektedir. Bunlara üretim prosesi sonundaki ayrıntılı onay süreçleri de eklenmektedir : ilaç üreticileri final kontrolleri üzerinde üretimin kendisinden çok daha uzun süre harcamaktadırlar. Zorlu yönetmelik gereksinimleri de ilaç üretim proseslerinin optimize edilmesini zorlaştırmaktadır. FDA, Proses Analitik Teknolojisi (PAT) girişimi ve İlaçta Kalite Tasarımı (QbD) prensibi ile ilaç üretimindeki verimliliği arttırmayı hedeflemektedir. Bu yaklaşım, final denetimlerinden ayrılarak gerçek zamanlı proses analiz ve kontrollerine doğru bir geçişi kapsamaktadır.

Hızlı proses izleme

Metrohm Applikon kullanımı kolay ve direkt olarak üretim zeminine kurulabilen sağlam bir analiz sistemi sunmaktadır. Numune ProcessLab sistemine getirilmekte ve tek bir buton dokunuşu ile analiz başlatılmaktadır. ProcessLab, kendini kanıtlamış Titrando sistemi tabanlı bir tasarıma sahip olup, **tiamo™** yazılımı ile birlikte FDA 21 CFR Bölüm 11

gereksinimlerini karşılamaktadır. ProcessLab sistemi, modüler bir tasarıma sahiptir ve spesifik analitik gereksinimleri karşılayacak biçimde donanımlandırılmaktadır. Sistem, sahip olduğu giriş ve çıkışlar (tipik 4...20 mA) yardımı ile proses iletişimine entegre edilebilmektedir. Örnek tanımlama da bir barkod okuyucu kullanılarak kolaylaştırılmıştır. Örneklemeyi takip eden birkaç dakika içinde ilgili proses bilgisi bir LIMS veya master ekranda görüntülenmek üzere hazır olmaktadır.

Atline analizör ADI 2045PL

ADI 2045PL atline analizörü, üretim ortamında hızlı ve bağımsız proses izleme için ideal bir çözümdür. ProcessLab analiz sistemi, bir adet dokunmatik TFT ekranlı yönetim birimi ve uygulamaya spesifik olarak donanımlandırılmış bir adet analiz modülünden oluşmaktadır. Sıçramalara dayanıklı kabini (kabin koruma sınıfı IP66/NEMA 4) sayesinde ProcessLab, zorlu ortamlarda kullanım için idealdir. İlaç endüstrisi yüksek hijyen standartlarına sahiptir ve bu nedenle birçok ekipman paslanmaz çelik kabinler içinde yer alacak biçimde üretilmektedir.



ProcessLab ADI 2045PL analiz sistemi: her bir sistem, kullanıcı tercihleri çerçevesinde ilgili modüller ile donanımlandırılmaktadır.



Asidik ve bazik bileşenlerin analizi

Çeşitli ilaç ara ve son ürünleri asidik ve bazik bileşenler içermektedir. Bu bileşenler uygun asit-baz titrasyon metodları kullanılarak tespit edilmekte olup, örnek matrisine bağlı olarak, sulu veya susuz ortam titrasyonları uygulanmaktadır. Susuz ortam titrasyonları uygulama için uygun titrant ve solvent kombinasyonu kullanılarak gerçekleştirilmektedir -örn. glasiyel asetik asit içinde perklorik asit ya da 2-propanol veya aseton içinde tetrabutilamonyum hidroksit (TBAH).

Redoksa duyarlı bileşenlerin tespiti

Yükseltgenbilir veya indirgenbilir bileşenler ve aktif maddeler redoks titrasyonları yardımı ile tespit edilmektedir. Sıklıkla kullanılan metodlar, iyodometri, serimetri, bromatometri ve/veya permanganometri olarak öne çıkmaktadır. ProcessLab sisteminin modüler yapısı, uygulamanın ihtiyaçlarına özel adaptasyon gerçekleştirebilme olanağı sağlamaktadır. Prosese yakınlığı sayesinde, analitik sonuçlar birkaç dakika içinde değerlendirmeye hazır olmaktadır.

Online ve inline proses analizleri

32

Özelleştirilmiş online proses kontrolü

İlaç endüstrisindeki üretim prosesleri kesintisiz olarak izlenmek zorundadır. Metrohm Applikon Online analizörleri bu gereksinimi optimum bir şekilde karşılamaktadır. Sürekli çalışma için tasarlanmış bu enstrümanlar üretim proseslerinin tam otomatik kontrolünü olanaklı kılmaktadır - haftanın 7 günü ve günün 24 saati. Üstelik tek bir örnek hattında tek bir parametre ya da karmaşık çoklu örnek hatlarında birkaç farklı parametre farkı gözetmeksizin Metrohm Applikon, tüm uygulama gereksinimleriniz için uygun bir çözümü beğeninize sunabilmektedir.

Kendini kanıtlamış ıslak kimya metodları

Metrohm Applikon online analizörleri, titrasyon, kolorimetri ve iyon selektif elektrodlar ile ölçümler gibi kendini kanıtlamış ıslak kimya prosesleri tabanlı çalışmaktadır. Örnekleme ve örnek hazırlama da en az analizden kendisi kadar önem taşımaktadır. Metrohm Applikon bu alanda da derin bir uzmanlığa sahip olup, filtrasyon, basınçlı kaplardan örneklerin uzaklaştırılması ve degaze gibi özellikler yardımı ile örnekleme sistemini uygulamanıza kesin olarak uyacak biçimde donanımlandırmaktadır.

Gerçek zamanlı TOC analizi

Toplam organik karbon (TOC) içeriği analizi, ilaç endüstrisindeki rutin işlemlerden biridir. TOC ölçümü, su kalitesinin gerçek zamanlı olarak izlenmesini olanaklı kılmakta ve üretim ekipmanları üzerindeki temizlik işlemlerinin ilerleyişini de göstermektedir.

Kolay ağ entegrasyonu

Tüm Metrohm Applikon online analizörleri dijital ve analog veri çıkışları ile donatılmaktadır. Sonuçlar

analog 4...20 mA sinyaller ile iletilebilmekte ve dijital çıkışlar ile alarmlar tetiklenebilmektedir. Uzaktan başlat/durdur komutları için dijital girişler kullanılabilir.

Sağlam paslanmaz çelik tasarım

Metrohm Applikon analizörleri üretim ortamının zorlayıcı gereksinimlerini karşılayacak biçimde inşa edilmektedir. Kabinler NEMA 4 ve koruma sınıfı IP66 spesifikasyonlarını karşılayabilmektedir. En yüksek hijyen ve dayanıklılık standartlarını gerektiren ortamlarda Metrohm Applikon, ADI 2045T1 ve ADI 201Y proses analizörlerini paslanmaz çelik kabinlerde sunabilmektedir.

NIRS ile inline proses analizleri

FDA PAT/QbD yaklaşımının hedefi, geliştirilmiş proses kontrolleri yardımı ile proses optimizasyonudur. Oldukça zaman alan final denetimleri yerine PAT ürün kalitesinin gerçek zamanlı olarak izlenmesini öngörmektedir. Yakın-kızılötesi spektroskopisi bu hedefe ulaşma için anlamlı bir yardım sağlamaktadır: NIR her zaman prosesi görüntülemekte, zarar vermemekte ve saniyeler içinde hassas sonuçlar sunmaktadır. Yazılım, kapsamlı NIR verisinden elde edilen analiz için gerekli verileri ekstrete etme amaçlı olarak çok değişkenli veri analizi kullanmaktadır. Su veya solvent içeriğine ek olarak, yoğunluk ve partikül büyüklüğü gibi fiziksel parametreler de kolayca tespit edilebilmektedir.



ADI 7010 TOC Analizörü: akılcı kabin tasarımı ıslak bölümün elektronik parçalardan ayrı tutulmasını sağlamaktadır.

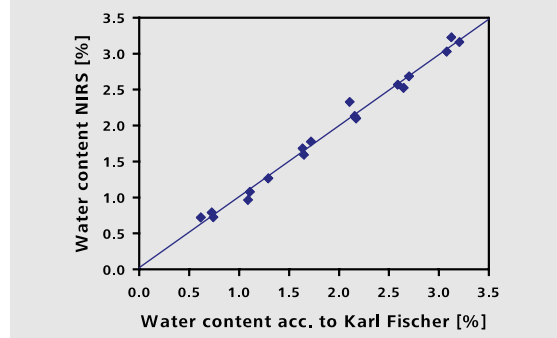


Yansıma ve transmisyon teknolojileri için arabirlere sahip sağlam NIRS Analyzer PRO, inline analizler için

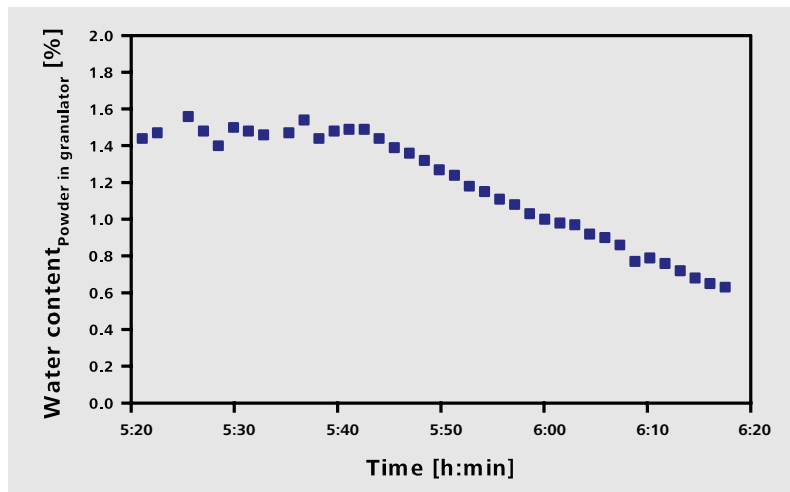


**Proses üzerindeki gözünüz:
granülasyon ve kurutma**

İlaç endüstrisindeki anahtar üretim proseslerinden biri de tablet üretimi öncesinde tozların granülasyonu kurutulmasıdır. Bu proses, tozların tabletlere basılmasını olanaklı kılan temel süreçtir. NIRS, basılabilirliğin optimumda olduğu reaksiyon son noktası tespit için tercih edilen metoddur. Kurutucu veya granülatör içinde yer alan problemler prosesin gerçek zamanlı olarak izlenmesini olanaklı kılmakta ve prosesin süresini kısaltarak sistemin kurutma ve granülasyon kapasitesini yükseltmektedir. Böylece gereksinim duyulan belirlenmiş nokta değerlerden sapmalar da minimuma indirilmiş olmaktadır.



Tozlarda kantitatif su miktarı tespitleri için kalibrasyon modeli. Su miktarı tespiti için referans metod Karl Fischer titrasyonudur.



İlaç tozunda su miktarının zamana karşı azalması. Hızlı ve zarar vermeyen NIR analizi, bir sonraki proses adımının gerçekleştirilmesi için ideal anı gerçek zamanlı olarak tespit etmeye olanak tanımaktadır. Sensör direkt olarak granülatör içine monte edilmiştir.



Güvenebileceğiniz hizmet – Metrohm Kalite Hizmeti®

Analitik enstrümanlarınızın yaşamı boyunca güvenilir sonuçlar

Özellikle ilaç endüstrisinde meydana gelebilecek ölçüm hataları, korkunç sonuçlar doğurabilecek olmaları nedeni ile hayati öneme sahiptir. Metrohm analitik sistemlerinin çok yüksek hassasiyette sonuçlar üretecek biçimde tasarlanmış olmaları sayesinde, ilaç endüstrisinde faaliyet gösteren lider uluslararası müşteriler hem ürün kalitemize hem de kapsamlı servis hizmetlerimize güvenmektedirler.

Metrohm Kalite Hizmeti® ile güvenilir sonuçlar elde etme konusunda ilk günden itibaren rahat olabilirsiniz. Cihazlarınızın profesyonel biçimde kurulmasından düzenli bakımlarına ve -eğer arıza gerçekleşirse- kaliteli onarımlarına, Metrohm cihazlarınızın tüm ömrü boyunca elde edeceğiniz sonuçlara %100 güvenebilmeniz için elimizden gelen her şeyi yapıyoruz.

Metrohm Uyumluluk Hizmeti

Analizörlerinizin profesyonel kalifikasyonları için zaman geldiğinde, Metrohm Uyumluluk hizmetine güvenebilirsiniz. Geniş bir yelpazeye yayılmış laboratuvar enstrümanları ve analizör çeşitliliği, ilaç endüstrisinin yasal gereksinimler ile uyumluluğunu oldukça karmaşık hale getirmektedir. Tecrübeli ve güvenilir bir yardımcı olarak Metrohm, müşterilerine sadece enstrüman ve uygulamalar ile ilgili değil, aynı zamanda en son yönetmelik gereksinimleri ile ilgili olarak da teknik yardım ve uzmanlık sunmaktadır.

Laboratuvarlarda kullanılan analizörler, FDA yönetmelikleri, GLP/GMP standartları ve GAMP yönergelerinin belirlediği en yeni gereksinimleri karşılamak zorundadırlar. Bu ihtiyaç enstrüman kalifikasyonu ve sistem validasyon gerçekleştirilerek karşılanmaktadır. Metrohm, başta FDA olmak üzere diğer tüm yönetmelik makamlarının gereksinimlerini karşılayan veya aşan seviyede analitik enstrüman kalifikasyonu (AIQ) hizmeti ve dokümantasyonu sağlayabilmektedir.

Metrohm Kalite Hizmeti

Metrohm 'un global Kalite Hizmeti, başta düzenli koruyucu bakımlar olmak üzere, enstrümanınızın ömrünü uzatmakta ve sorunsuz bir kullanımı güvence altına almaktadır. Bakım işlemleri kalifiye ve sertifikalı hizmet mühendisleri tarafından gerçekleştirilmekte ve gereksinimleriniz doğrultusunda farklı servis sözleşmelerinden birini seçebilme

imkanı sunulmaktadır. Örneğin, bir Total Bakım Sözleşmesi imzaladığınızda, Metrohm enstrümanlarınızın her koşul altında optimum performans sergileyeceğine %100 güvenebilirsiniz. Üstelik herhangi bir ek masraf ile karşılaşmaz, eksiksiz ve uyumlu dokümantasyon olanaklarından faydalanırsınız.

Metrohm Kalite Hizmeti	Müşteri Avantajları
Metrohm Bakım Sözleşmeleri	<ul style="list-style-type: none"> Koruyucu bakım sayesinde minimum çalışma kesintisi. Ücretsiz veya indirimli yedek parça ve sarflar yardımı ile maliyet kontrolü ve tasarruf olanakları. Garanti edilmiş tepki süreleri ve yerinde onarım imkanları. Denetimlere ideal hazırlık için belgelendirilmiş enstrüman sertifikasyonları.
Metrohm Yazılım Bakım Hizmeti	<ul style="list-style-type: none"> Düzenli ve profesyonel yazılım bakım hizmeti sayesinde yüksek veri güvenliği ve maksimum sistem performansı.
Metrohm Uyumluluk Hizmeti	<ul style="list-style-type: none"> Analitik enstrüman kalifikasyonu (AIQ) için hizmet ve dokümantasyon. Özel eğitim görmüş uzmanlar tarafından sunulan profesyonel kurulum (IQ/OQ veya Sertifikalı Kurulum) ve yeniden kalifikasyon/sertifikasyon.
Metrohm Uzaktan Yardım Hizmeti	<ul style="list-style-type: none"> Çalışma ortamındaki yazılım ve uygulama sorunlarına hızlı çözümler.
Metrohm Onarım Hizmeti	<ul style="list-style-type: none"> Yerel servis ve onarım merkezleri sayesinde hızlı onarılan enstrümanlar ve ihtiyaç duyulduğunda ana fabrika dahilinde bir onarım merkezi. Sürdürülebilir onarım başarısı sunan yüksek kalifikasyonlu servis teknisyenleri. Yerinde acil hizmet ziyaretleri ve ekspres onarımlar yardımı ile hızlı sorun çözümler ve kesinti giderme.
Metrohm Yedek Parçaları	<ul style="list-style-type: none"> Tüm dünya çapında sunulan orjinal İsviçre üretimi yedek parçalar. Yerel distribütörler ve depolama sayesinde hızlı teslim süreleri. Üretim sonunu takip eden 10 yıl boyunca yedek parça ve hizmet garantisi sayesinde yatırım güvenliği.
Metrohm Uygulama Desteği	<ul style="list-style-type: none"> Metrohm uygulama uzmanlığına direkt erişim (Uygulama Bültenleri, Uygulama Notları, mnograflar, teknik posterler ve özel yayınlar). Uzmanlarımız ile e-posta, telefon veya uzaktan yardımı ile kişisel profesyonel konsültasyonlar ve uygulama sorunlarına hızlı profesyonel çözümler. Karmaşık analitik problemlerin çözümü ve metod optimizasyonu için yerinde veya uygulama laboratuvarımızda destek. Yerel distribütörler eşliğinde Metrohm Akademisi 'nde temel ve ileri seviye eğitimler.
Metrohm Eğitim Programları	<ul style="list-style-type: none"> Yetkin eğitime sahip kullanıcılar sayesinde tüm analitik metodların verimli ve doğru kullanımı, ve sonuç güvenilirliği. Sorunsuz denetimler için eğitim belgelendirme ve sertifikalandırma.



Sipariş bilgileri

36

pH değeri ve iletkenlik ölçümü

pH değeri ölçümü

2.867.0110	867 pH Module ve Touch Control
2.867.0210	867 pH Module ve tiamo TM light

İletkenlik ölçümü

2.856.0120	856 Conductivity Module ve Touch Control ile paslanmaz çelik ölçüm hücresi
2.856.0220	856 Conductivity Module ve tiamo TM light ile paslanmaz çelik ölçüm hücresi
6.0916.040	Paslanmaz çelik ölçüm hücresi, c = 0.1 cm ⁻¹ , ve Pt1000

Titrasyon

2.907.1020	Pharm Titrand
2.902.0010	902 Stat Titrand
6.6056.2X2	tiamo TM 2.X full

Karl Fischer yöntemi ile su analizleri

Kulometrik KF titrasyonu

2.756.0010	756 KF Coulometer ve diyaframlı jeneratör elektrod
2.756.0110	756 KF Coulometer ve diyaframsız jeneratör elektrod
2.831.0010	831 KF Coulometer ve diyaframlı jeneratör elektrod
2.831.0110	831 KF Coulometer ve diyaframsız jeneratör elektrod

2.851.0010	851 Titrand ve diyaframlı jeneratör elektrod
2.851.0110	851 Titrand ve diyaframsız jeneratör elektrod
2.852.0050	852 Titrand ve diyaframlı jeneratör elektrod, volumetrik titrasyon hücresi ile
2.852.0150	852 Titrand ve diyaframsız jeneratör elektrod, volumetrik titrasyon hücresi ile

Volumetrik KF titrasyonu

2.890.0110	890 Titrand ve Touch Control
2.890.0210	890 Titrand ve tiamo TM light
2.901.0010	901 Titrand, titrasyon hücresi ile
MATi 11	Örnek hazırlamalı otomatik volumetrik Karl Fischer titrasyon sistemi

KF fırın

2.860.0010	860 KF Thermoprep
2.874.0010	874 Oven Sample Processor

Otomasyon

MATi 03	İlaç endüstrisindeki susuz ortam titrasyonları için 59 adete kadar örnek serisi kapasiteli otomatik titrasyon sistemi
2.815.1110	815 Robotic Titration Soliprep
2.815.2110	815 Robotic Flexible Soliprep
2.815.3110	815 Robotic Filtration Soliprep
2.815.4110	815 Robotic Soliprep for LC

Oksidasyon kararlılığı

2.892.0010	892 Professional Rancimat, aksesuarları ile birlikte. StabNet yazılımı hariç.
6.6068.102	StabNet 1.0 Full
6.6068.103	StabNet 1.0 Multi



İyon kromatografi

2.940.2500	Anyon ve katyon analizleri için 940 Professional IC Vario TWO/SeS/PP
2.940.1520	940 Professional IC Vario ONE/SeS/PP/Prep2
2.850.9010	IC İletkenlik Detektörü
2.850.9110	IC Amperometrik Detektör
2.858.0020	858 Professional Sample Processor, otomasyon için
6.5337.010	IC Equipment Wall-Jet cell, karbonhidrat analizleri için
6.1013.010	Metrosep Carb 1 - 150/4.0, karbonhidrat analizleri için
6.1050.410	Metrosep C 4 - 100/4.0, katyon analizleri için
6.1020.030	Metrosep A Supp 10 - 250/4.0, anyon analizleri için

Voltammetri

2.797.0010	797 VA Computrace
MVA-2	Otomatik standart eklemeli VA Computrace sistem paketi. 797 VA Computrace ve 2 adet 800 Dosino 'dan oluşur
MVA-3	797 VA Computrace, 863 Compact VA Autosampler ve otomatik yardımcı çözelti eklemeleri için 2 adet 800 Dosino 'dan oluşan tam otomatik VA Computrace sistem paketi. 18 adete kadar örneğin otomatik işlenmesine olanak tanır.

Yakın-kızılötesi spektroskopisi – laboratuvar, atline

2.922.0010	NIRS DS2500 Analyzer
2.921.1110	NIRS XDS RapidContent Analyzer
2.921.1120	NIRS XDS RapidContent Analyzer – Katılar
2.921.1210	NIRS XDS MultiVial Analyzer
2.921.1310	NIRS XDS MasterLab Analyzer
2.921.1410	NIRS XDS RapidLiquid Analyzer
2.921.1520	NIRS XDS Interactance Optiprobe Analyzer
2.921.1520	NIRS XDS Transmission Optiprobe Analyzer
2.291.1530	NIRS XDS Transmission Optiprobe Analyzer – Isıtılmalı Vialler
2.291.1610	NIRS XDS SmartProbe Analyzer – 2 m fiber
2.291.1620	NIRS XDS SmartProbe Analyzer – 3 m fiber

Yakın-kızılötesi spektroskopisi – Proses

2.928.0210	NIRS XDS Process Analyzer – SingleFiber SinglePoint
2.928.0220	NIRS XDS Process Analyzer – SingleFiber 4 Kanal
2.928.0230	NIRS XDS Process Analyzer – SingleFiber 9 Kanal
2.928.0110	NIRS XDS Process Analyzer – Microbundle SinglePoint
2.928.0120	NIRS XDS Process Analyzer – Microbundle 4 Kanal
2.928.0130	NIRS XDS Process Analyzer – Microbundle 9 Kanal
2.928.0310	NIRS XDS Process Analyzer – DirectLight/NonContact
2.928.1110	NIRS Analyzer PRO – ContactReflection
2.928.1120	NIRS Analyzer PRO – FiberSystem
2.928.1130	NIRS Analyzer PRO – DirectLight/NonContact



pharma.metrohm.com