



**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
SZERVETLEN ÉS ANALITIKAI KÉMIA TANSZÉK**

Modellező szoftver szerepe a Quality by Design elv folyadékkromatográfiás alkalmazásában

Tézisfüzet

Készítette:

Kormány Róbert



Egis Gyógyszergyár Zrt.

Témavezető:

Prof. Dr. Fekete Jenő

BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

Budapest, 2015

Bevezetés

Napjainkra a folyadékkromatográfia számos területen nélkülözhetetlen analitikai módszerré vált. Ez különösen igaz a gyógyszeripar minden területére úgy, mint az új gyógyszermolekulák kutatására, a belőlük nyert termékek előállítására és a minőségbiztosítására is. Folyadékkromatográfias vizsgálati módszerek fejlesztése a gyógyszermolekulák (*API*) és szennyezőinek elválasztása meglehetősen összetett feladat, hiszen egyszerre lehet jelen az *API*-hoz hasonló és eltérő szerkezetű szennyező és bomlástermék. A megfelelő kromatográfias körülmények megadása, amit módszerfejlesztésnek nevezünk, sokparaméteres. Ennek következtében sok idő és költség ráfordítást igényel. Ennek ellenére, így is sokszor előfordul, hogy a módszert nem lehet egyik laborból a másikba átvinni, vagy problémát jelent a kolonnáról-kolonnára történő adaptálás. Ennek oka, hogy a folyadékkromatográfiaiban a szelektivitás és az elválasztás sok változótól függ. Tovább bonyolítja a helyzetet, hogy ezek között kölcsönhatások is felléphetnek.

Ahhoz, hogy a folyadékkromatográfia fontos, előrevivő szerepet töltsön be a modern gyógyszerfejlesztésben, az elemzési időt nagymértékben csökkenteni kellett. A dolgozatban behatóan foglalkozom az új kolonna technológiákkal kapcsolatos elméleti és gyakorlati kérdésekkel, nevezetesen a 2 μm szemcseátmérő alatti és a héjszerű töltetekkel, másrészt a hatékony működtetésükhöz szükséges készülékekkel, továbbá tervező és optimalizáló szoftver (DryLab) használatával a módszerfejlesztésben.

A gyógyszeripari hatóságok elvárják, hogy a gyártásnál és a folyamatok ellenőrzésénél minden olyan paramétert, amely az eredményeket befolyásolja, a tudományos ismeretek alapján előre jelzett legyen. Ezt a megközelítést nevezik Quality by Design (*QbD*) elvnek. Ez vonatkozik a gyártást ellenőrző analitikai eljárásokra is, így a legtöbbit alkalmazott hagyományos nagy hatékonyságú folyadékkromatográfias (*HPLC*) és a 2004-ben bevezetett ultra-nagy hatékonyságú folyadékkromatográfias (*UHPLC*) módszerekre is.

Dolgozatomban célul tűztem ki olyan folyadékkromatográfias módszerfejlesztési stratégia kidolgozását *UHPLC* technika és DryLab szoftver együttes használatával, amely gyors és hatékony módszerfejlesztést tesz lehetővé, valamint a kísérletek tervezésekor és az eredmények értékelésekor figyelembe veszi a *QbD* szemléletet. További céлом volt olyan folyadékkromatográfias problémák megoldása, mint az alternatív állófázis keresés, valamint a folyadékkromatográfias módszertranszfer eltérő típusú készülékeket és eltérő dimenziójú állófázisokat használva.

Irodalmi háttér

Az UHPLC készülékek kis rendszertérfogata lehetővé tette a kolonna méretének jelentős csökkentését. Napjainkban, e technika alkalmazása mellett az 50 x 2,1 mm-es kolonna méret használata a leggyakoribb, 2 μm -nél kisebb szemcseátmérőjű töltettel. Ez a kolonnaméret csökkentés egyben az elemzési idő csökkentést is jelenti. A hagyományos HPLC-ben a kolonna dimenziók 100-250 mm között változnak. Az elemzési idő ennek megfelelően a néhány tíz perctől akár a két órát is elérheti. Amennyiben a kolonna hosszakat lecsökkentjük 20-50 mm-re, jelentősen csökkenthető az elemzési ideje is. Ezzel ugyan a gyorsasági kritérium teljesül, mert az elemzési időt jelentősen csökkentettük, de ez együtt jár a felbontás csökkenésével, hiszen a kinetikai hatékonyság (elméleti tányérmagasság, H) és az elérhető elméleti tányérszám (N) a kolonna hosszától is függenek. Ahhoz, hogy ne változzon az elválasztás minősége, a kisméretű kolonnák kinetikai hatékonyságát jelentősen meg kell növelni. Ezt úgy érhetjük el, ha lecsökkentjük a töltetek szemcseátmérőjét [1].

A szakirodalom elsődlegesen a kis szemcseátmérőt hangsúlyozza az elválasztások hatékonyságával kapcsolatban, holott a kis rendszertérfogat szorosan összefügg a gyorsasággal és a csúcsmaximumban mért koncentrációval is. A kisebb térfogat kisebb komponenshígulást jelent, amely eredménye a kisebb kimutatási határ, vagy másképpen megfogalmazva, nagyobb lesz az érzékenység [2].

Egy másik kérdéskör, ami szorosan kapcsolódik az készülék térfogathoz, az ún. gradiens késési vagy gradiens késleltetési idő/térfogat. Manapság a legtöbb folyadék-kromatográfias elválasztást gradiens elúciós módban végzik. Gradiens elválasztásoknál döntő jelentősége lehet a készülék gradiens késési térfogatának (dwell volume, V_D). A V_D nagyan függ az alkalmazott pumparendszertől.

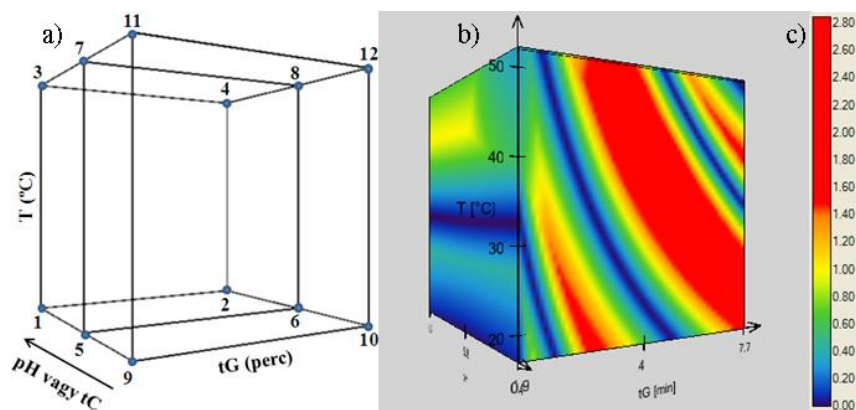
Kromatográfias módszerek átadásakor sokszor okoz gondot a különböző rendszerek és kolonnák közötti módszertranszfer. Gyakori probléma, hogy régebbi, meglevő konvencionális HPLC módszereket transzferálunk UHPLC módszerré vagy éppen az ellenkezője, hogy az UHPLC módszereket kell hagyományos oszlopra/készülékre átdolgozni, mert az átvevő laboratóriumban csak az áll a rendelkezésre. Minden módszertranszfernél figyelembe kell venni az átadó és az átvevő készülékek kolonnán kívüli térfogatait [3].

A kísérlettervezés (Design of Experiment, *DoE*) célja, hogy méréseinkből valamilyen információt nyerjünk vagy következtetéseket vonjunk le, illetve hogy a körülmények megfelelő megválasztásával a kísérletek lefolyását optimalizáljuk. További cél, hogy az adott információ megszerzéséhez a lehető legkevesebb kísérletet kelljen elvégeznünk. A *DoE*-ben a faktornak (független változó) nevezzük az olyan mérhető, változó mennyiséget, amely adott időpontban meghatározott értéket vesz fel, és segítségével a vizsgált objektum működése befolyásolható. A *DoE* legjellemzőbb vonása, hogy egyszerre több faktor szintjét változtatjuk [4].

Az International Conference on Harmonization (ICH) Q8(R2) és Q11 irányelvei a gyógyszer hatóanyagok és készítmények fejlesztési irányait egyértelműen megfogalmazzák [5]. Ez azt jelenti, 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 legtöbbet alkalmazott hagyományos *HPLC*-s és a modernebb *UHPLC*-s módszerekre is.

1986-ban DryLab név alatt elindult egy számítógépes folyadékkromatográfias módszermodellezés, amely kezdetben a retenciós idők (t_R), a visszatartási tényező (k) és a kritikus felbontás ($R_{S,krit}$) egy dimenziós számításából indult, közben kromatogramokat vizualizálva, negyed századdal később eljutott a három mért és nyolc számított dimenzióig. A szakirodalom ezt a három dimenziós modellt „Cube”-nak vagyis *kockának* nevezi [6]. A szoftver a Horváth Csaba és munkatársai által kidolgozott szolvofób elméleten alapszik, mely a víz fontos, retenciót szabályozó szerepét magyarázza fordított fázisú körülmények között [7].

A DryLab *kocka* felépítése (1. ábra) a modell alapú kísérlettervezés első szakasza (*DoE*). Faktorok a hőmérséklet (T), a gradiens idő (t_G), a pH vagy a terner mozgófázis összetétel (t_C). Két típusú *kocka* elkészítésére van lehetőség. A t_G - T - pH *kocka* protonfunkciós csoportot tartalmazó komponensek elválasztásánál ad fontos információt a komponensek pH függésére, míg a t_G - T - t_C *kocka*val a terner elegy szelektivitást befolyásoló hatását vizsgálhatjuk.



1. ábra: a) A kocka modelljének felépítése, ahol az egyes pontok az alapkromatogramokat szimbolizálják. b) Miután minden egyes kromatogram különböző komponens retenciót mutat, ahol a kromatográfiai szelektivitás különböző, így a kockával a szelektivitási változásokat kitűnően lehet tanulmányozni. c) A színekódolásból kiolvashatjuk, mely tartományokban dolgozhatunk a kritikus felbontás érték megtartásával.

Az 1. a) ábrán lévő körök a kocka sarkain ill. élein jelzik a mérési pontokat. Az 1, 5, 9, 3, 7 és 11 pontok tartoznak a rövid-, míg a 2, 6, 10, 4, 8 és 12 pontok a hosszú gradiens időhöz (t_G -hez). Az 1, 5, 9, 2, 6 és 10 pontok tartoznak az alacsony, míg a 3, 7, 11, 4, 8 és 12 pontok a magas hőmérséklethez (T -hez).

A három különböző pH -jú vagy terner összetételű (t_C) mozgófázishoz három különböző, ún. t_G - T -sík tartozik. Az azonos pH -hoz/ t_C -hez tartozó t_G - T -síkok a következők: (1, 2, 3 és 4); (5, 6, 7 és 8); a (9, 10, 11 és 12).

A szoftver a 3 mért t_G - T -sík mellé kiszámít további 97-et, ami által a kocka teljessé válik (1. b) ábra). A modellben minden ponthoz rendelhető egy kromatogram, dimenzióként ~ 100 pont képzelhető el, ami azt jelenti, hogy a háromdimenziós modellből 12 kísérlet alapján $\sim 10^6$ szimulált kromatogramot lehet kinyerni. A pirossal jelzett helyek (Design Space, DS) jelölik azokat a pontokat, melyek alkalmasak lehetnek az elválasztásra a megkívánt felbontás (általában $R_S > 1,5$) értékkel. Az 1. c) ábrán látható színkódolás segít tájékozódni a kockában a megfelelő mérési pont kiválasztásához.

- [1] M. E. Swartz, *J. Liq. Chromatogr. R. T.*, **2005**, 28, 1253
- [2] D. V. McCally, U. D. Neue, *J. Chromatogr. A*, **2008**, 1192, 225
- [3] A. P. Schellinger, P. W. Carr, *J. Chromatogr. A*, **2005**, 1077, 110.
- [4] ICH Guidance for industry *Q8(R2)*, **2009**, *Q11*, **2012**
- [5] D. B. Hibbert, *J. Chromatogr. B*, **2012**, 910, 2.
- [6] I. Molnár, K. E. Monks, *Chromatographia*, **2011**, 73, 5
- [7] Cs. Horváth, W. Melander, I. Molnár, *J. Chromatogr.*, **1976**, 125, 129

Kísérleti módszerek

A kísérletekhez használt vegyszerek nagy tisztaságúak, HPLC minőségűek voltak. A dolgozatban használt készülékeket és azok kolonnán kívüli térfogatait az 1. táblázat tartalmazza, míg az állófázisokat és azok legfontosabb tulajdonságait a 2. táblázat foglalja össze. A számítógépes szimuláció DryLab 2010 és DryLab 4 szoftverekkel történt.

A folyadékromatográfiás módszerfejlesztésekhez az Egis Gyógyszergyár Zrt. által is forgalmazott (amlodipin, bisoprolol és loratadin) vagy fejlesztés alatt álló gyógyszer hatóanyagokat és azok szennyezőit választottam modellvegyületeknek.

1. táblázat: A dolgozatban használt készülékek és azok kolonnán kívüli térfogatai.

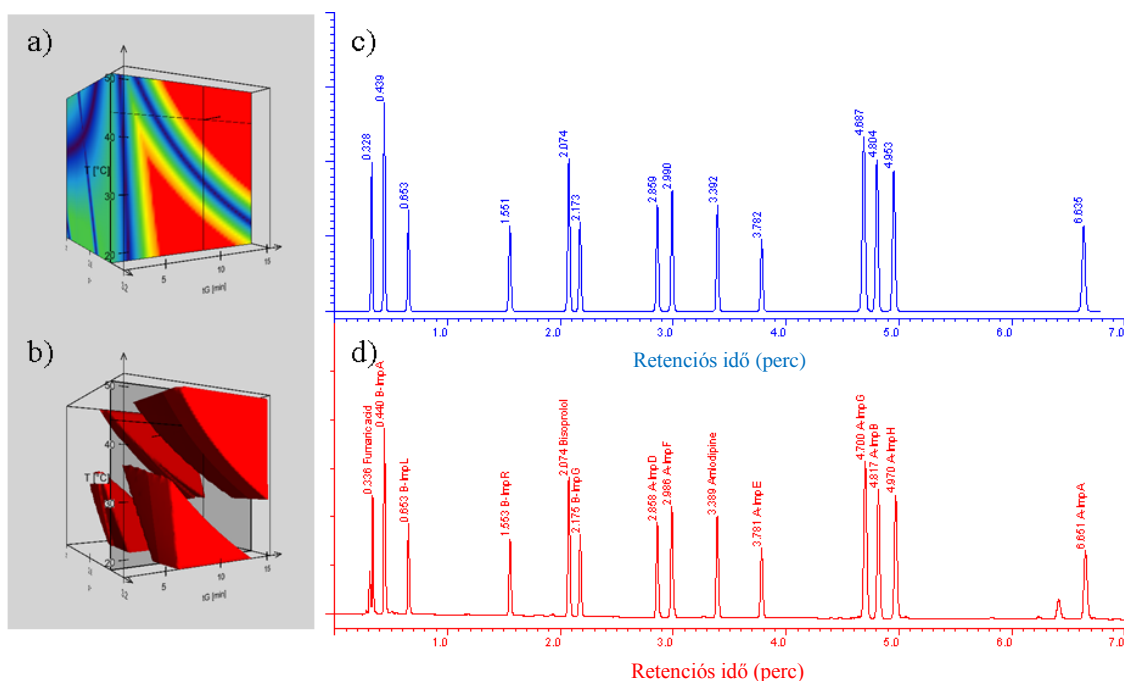
Rendszer	Rendszer térfogat (µL)	Késleltetési térfogat (mL)
Acquity UPLC	13	0,12
Acquity UPLC I-Class	8	0,1
Acquity UPLC H-Class	12	0,4
Alliance e2695 HPLC	30	1,0

2. táblázat: A dolgozatban használt kolonnák tulajdonságai.

Állófázisok	Gyártó	Hossz (mm)	I.D. (mm)	Szemcse- átmérő (µm)	Szemcse szerkezet
Acquity BEH C18	Waters	50	2,1	1,7	Teljesen porózus hibrid
Acquity BEH Shield RP 18	Waters	50	2,1	1,7	Teljesen porózus hibrid
Acquity BEH C8	Waters	50	2,1	1,7	Teljesen porózus hibrid
Acquity BEH Phenyl	Waters	50	2,1	1,7	Teljesen porózus hibrid
Acquity CSH C18	Waters	50	2,1	1,7	Teljesen porózus hibrid
Acquity CSH Phenyl-Hexyl	Waters	50	2,1	1,7	Teljesen porózus hibrid
Acquity CSH Fluoro-Phenyl	Waters	50	2,1	1,7	Teljesen porózus hibrid
Acquity HSS C18	Waters	50	2,1	1,8	Teljesen porózus
Acquity HSS C18 SB	Waters	50	2,1	1,8	Teljesen porózus
Acquity HSS T3	Waters	50	2,1	1,8	Teljesen porózus
Acquity HSS PFP	Waters	50	2,1	1,8	Teljesen porózus
Acquity HSS CN	Waters	50	2,1	1,8	Teljesen porózus
Triart C18	YMC	50	2,0	1,9	Teljesen porózus hibrid
Cortecs C18	Waters	50	2,1	1,6	Héjszerű
Cortecs C18+	Waters	50	2,1	1,6	Héjszerű
Aeris PEPTIDE XB-C18	Phenomenex	50	2,1	1,7	Héjszerű
Kinetex XB-C18	Phenomenex	50	2,1	1,7	Héjszerű
Kinetex C18	Phenomenex	50	2,1	1,3	Héjszerű
Kinetex C18	Phenomenex	50	2,1	1,7	Héjszerű
Kinetex C18	Phenomenex	50	2,1	2,6	Héjszerű
Kinetex C18	Phenomenex	100	3	2,6	Héjszerű
Kinetex C18	Phenomenex	150	4,6	5	Héjszerű
Kinetex C8	Phenomenex	50	2,1	1,7	Héjszerű
Kinetex Phenyl-Hexyl	Phenomenex	50	2,1	1,7	Héjszerű
Kinetex PFP	Phenomenex	50	2,1	1,7	Héjszerű
Zorbax SB-C18	Agilent	50	2,1	1,8	Teljesen porózus
Zorbax SB-C8	Agilent	50	2,1	1,8	Teljesen porózus
Zorbax SB-Phenyl	Agilent	50	2,1	1,8	Teljesen porózus
Hypersil GOLD C18	Thermo	50	2,1	1,9	Teljesen porózus
Hypersil GOLD C8	Thermo	50	2,1	1,9	Teljesen porózus
Hypersil GOLD CN	Thermo	50	2,1	1,9	Teljesen porózus

Eredmények

Kutatásaim egyik meghatározó része, annak bizonyítása, hogy az általam használt tervező és optimalizáló DryLab szoftver mennyire alkalmazható hatékonyan a gyakorlatban, mennyire megbízhatóak a szoftver által számolt eredmények. Modellvegyületekként az amlodipin és bisoprolol hatóanyag kombinációt és azok Európai Gyógyszerkönyvben (*Ph.Eur.*) előforduló szennyezőit alkalmaztam. A számítógépes modellezés az optimális mérési pont meghatározásán kívül kiterjedt a szimulált robusztusság vizsgálatra, valamint annak hatékonyságára is. A szimulált és mért retenciós idők (t_R) közötti különbségek gyakorlatilag elhanyagolhatóak, a legnagyobb eltérés 0,03 perc. A vizsgált komponensek száma 14, az elemzési idő 7 perc. A szimulált és mért kritikus felbontás ($R_{S,krit}$) értékek közötti különbség 0,03 vagy annál kisebb. A tervezéshez használt *kocka* és a mérési eredmények az 2. ábrán láthatók [A].



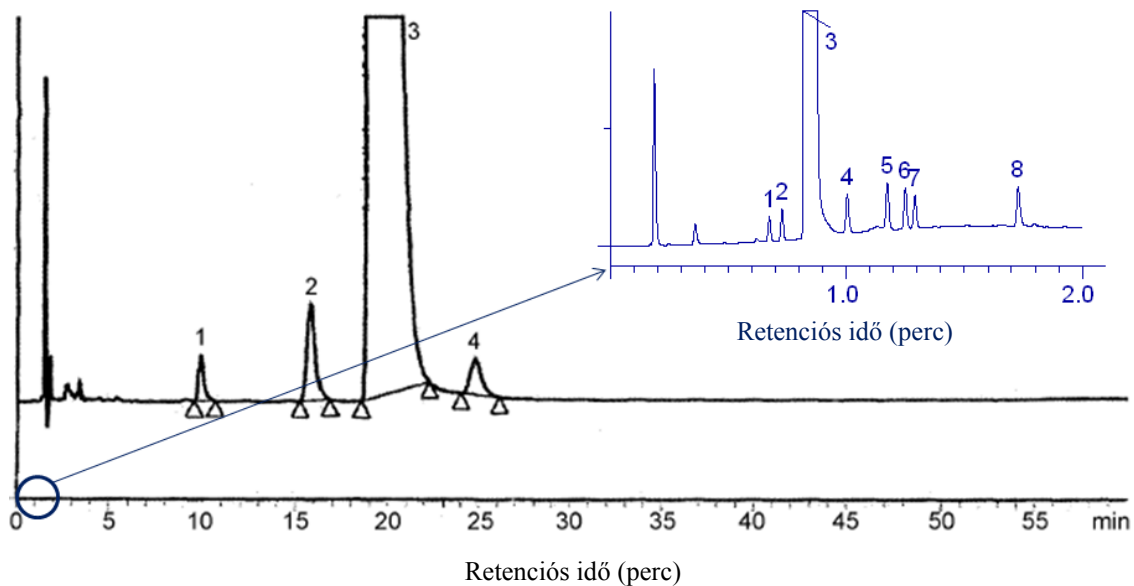
2.ábra: DryLab modell a mérési ponttal a), DryLab robusztus mérési tartományok b), szimulált kromatogram c), mért kromatogram d).

A szoftveres szimuláció hatékonyságának bizonyítása után 27 különböző felületi módosítással rendelkező állófázison ugyanazt a háromdimenziós modellt készítettem el, hogy igazoljam az állófázistól való függetlenséget is. Az állófázisok 50 mm hosszú 2,1 mm átmérőjű, 2 μ m alatti szemcséket tartalmazó kolonnák voltak (2. táblázat). Modellvegyületekként az amlodipint és a *Ph.Eur.*-ban előforduló szennyezőit alkalmaztam.

A 27 modellnél megkerestem azt a mérési pontot, ahol a legnagyobb a felbontás értéke a kritikus csúcspárra nézve. Ezen a ponton vettem össze a szimulált és a mért kromatogramok közötti különbséget. Az átlag retenciós idők közötti különbség egyik esetben sem volt nagyobb 0,04 percnél, az elemzésidő minden esetben 6 perc alatt volt. Azt is megállapítottam, hogy a felületmódosítás típusa nem befolyásolja a szimuláció hatékonyságát, vagyis fordított fázisú körülmények között, bármilyen állófázist használhatunk a DryLab szimulációhoz. Ezzel az eredménnyel is igazoltam a „szolvofób elmélet” és a „lineáris oldószer erősség (LSS) modell” gyakorlati alkalmazhatóságát [F].

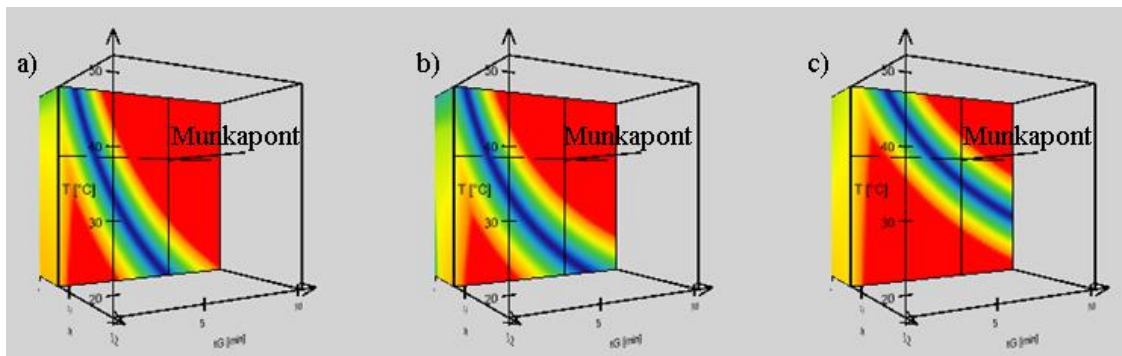
A modell alkalmazhatóságának bizonyítása után a gyakorlati felhasználhatóságra helyeztem a hangsúlyt. Négy gyakori folyadékkromatográfias laboratóriumi probléma megoldására dolgoztam ki könnyen kivitelezhető, jól működő módszert.

1. A *Ph.Eur.*-ban az amlodipin tisztaságvizsgálatára egy 60 perces vizsgálati módszer van megadva, amely három szennyezőt specifikál. A DryLab 3D modell és az *UHPLC* technológia együttes alkalmazásával, kihasználva a terner eluens összetétel szelektivitást befolyásoló hatását, sikerült két percre csökkenteni az elemzési időt (3. ábra). A módszer alkalmas hét szennyező komponens meghatározására a hatóanyag mellett. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy (az injektálások időigényét is figyelembe véve) 20 x annyi elemzést tudunk elvégezni adott idő alatt a modernebb *UHPLC* módszerrel [E].



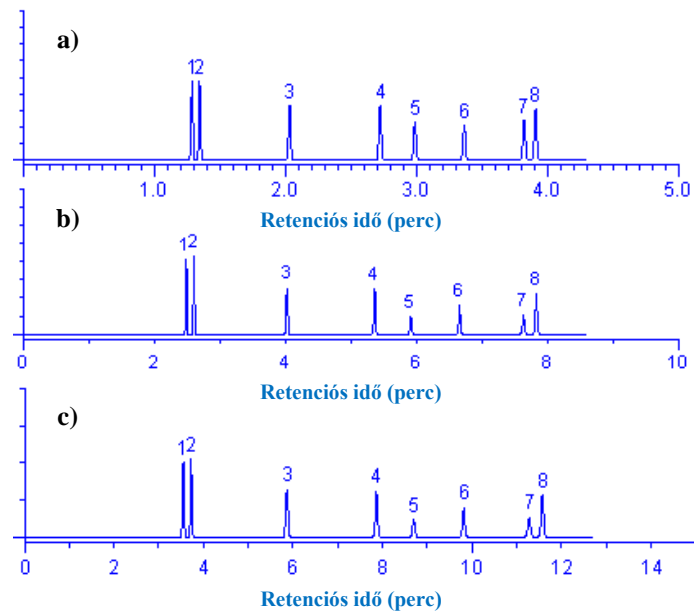
3.ábra: *Ph.Eur.* kromatogram (fekete) és *QbD* elvvel készült kromatogram (kék) az amlodipin elemzéséhez.
Retenciós sorrend: *ImpD*, *ImpF*, amlodipin, *ImpE*, *ImpG*, *ImpB*, *ImpH*, *ImpA*

2. A gyógyszeriparban a folyadékkromatográfiai mérésekhez célszerű megadni egy helyettesítő kolonnát, amely ugyanolyan szelektivitással rendelkezik, mint az eredeti. Erre kínál megoldást a szimulált kolonna felcserélhetőség vizsgálat. A módszer lényege, hogy több, hasonló szelektivitással rendelkező állófázison (ebben segítségünkre lehet a Snyder és Dolan féle „hidrofób szubsztrakciós” adatbázis) felépítjük ugyanazt a DryLab 3D modellt. Amennyiben a különböző állófázisokon elkészített *kockák* hasonlítanak egymáshoz (hasonló *DS*, 4. ábra), nagy esély van rá, hogy megtaláljuk a megfelelő helyettesítő kolonnát. Az amlodipin és *Ph.Eur.* szennyezői elválasztására a 4. ábrán kijelölt munkaponton a Hypersil GOLD megfelelő helyettesítő fázisa az Acquity BEH C18-nak, míg az Acquity HSS C18 esetében a munkapont nem teljesíti a kritikus felbontás értéket [D].



4. ábra: DryLab modell különböző típusú kolonnákon.
Acquity BEH C18 a), Hypersil GOLD b), Acquity HSS C18 c)

3. A folyadékkromatográfiai módszerek átadásakor sokszor okoz gondot a különböző rendszerek és kolonnák közötti módszerátadás. Ezen probléma megoldására nagyon jó megoldást nyújt a szimulált módszertranszfer. A módszer lényege, hogy a *kockában* választott mérési pontot az ún. geometriai és injektálási szabályok, valamint a késleltetési térfogatok figyelembevételével a DryLab szoftverben modelleztem eltérő dimenziójú készülékekre és állófázisra. Az eredeti módszerhez (5. ábra a)) hasonló szelektivitású, de eltérő elemzési idejű kromatogramokat kaptam az eltérő rendszerek esetén (5. ábra b) és c)). A készülékek jellemző paraméterei az 1. táblázatban, míg az állófázisok tulajdonságai az 2. táblázatban találhatóak. Modellvegyületként a loratadin és a *Ph.Eur.*-ban megtalálható szennyezői szerepeltek [C].



5.ábra: Szimulált módszertranszfer.

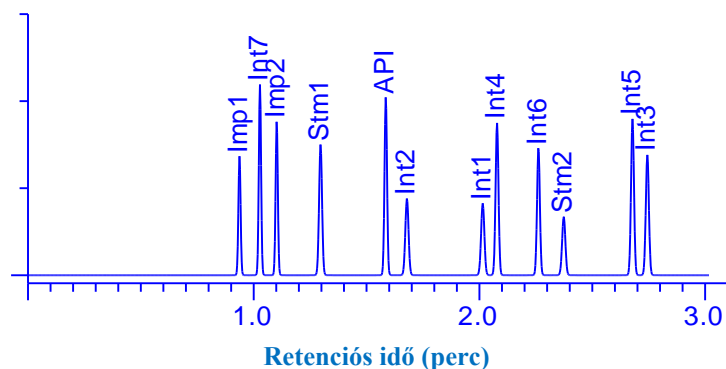
Retencióssorrend: *ImpD*, *ImpG*, *ImpB*, *loratadin*, *ImpE*, *ImpF*, *ImpA*, *ImpC*

a) Készülék: *Acquity UPLC I-Class* / Állófázis: 50 x 2,1 mm *Kinetex C18*, 1,7 μm

b) Készülék: *Acquity UPLC H-Class* / Állófázis: 100 x 3 mm *Kinetex C18*, 2,6 μm

c) Készülék: *Alliance 2965 HPLC* / Állófázis: 150 x 4,6 mm *Kinetex C18*, 5 μm

4. A modern gyógyszeripari preparatív kutatólaboratóriumok munkáját az analitika csak nagyon gyors, hatékony és megbízható módszerekkel tudja kiszolgálni. A lehető legjobb mérési paraméterek megtalálásához célszerű a kiterjesztett *pH* és hőmérséklet-függést vizsgáló módszerkidolgozás. Az így kidolgozott modellekben a *kockák* mérési pontjai átfedésben vannak egymással. A módszerfejlesztéshez hat megtervezett *kockát* készítettem, ahol 60°C (20°C – 80°C) hőmérséklet és 3,6-os *pH* tartományban (*pH*=2,8–6,4) vizsgáltam a kromatográfias rendszert, 1,5 és 4,5 perces gradienseket futtatva. A *kockákból* meghatározott legideálisabb mérési pont analízis ideje három perc (6. ábra). A modellvegyületek egy új *API* szintézishez tartozó kiindulási anyagok (*Stm*), köztitermékek (*Int*) és bomlástermékek (*Imp*) voltak. A módszer a végső minősítésen kívül kitűnően alkalmazható a szintézis során előállított köztitermékek vizsgálatára is [B].



6.ábra: Szimulált kromatogram *API* és szennyezői elválasztására.

Tézispontok

1. Gyors és robusztus folyadékkromatográfiás módszerfejlesztési stratégiát dolgoztam ki az UHPLC technológia és a DryLab módszeroptimalizáló szoftver együttes alkalmazásával. Az irodalomban először vettem össze a szimulált és a kísérletileg meghatározott adatokat egymással. Elmondható, hogy az állófázis típusától függetlenül a mérési paraméterek és a robusztusság vizsgálat szimulációja 1%-nál kisebb hibával elvégezhető [A, F].
2. Gyors folyadékkromatográfiás módszert fejlesztettem meglévő Európai Gyógyszerkönyvi módszer helyett a Quality by Design szemlélet alkalmazásával. Az elemzési időt sikerült 60 percről 2 percre csökkenteni, ami már néhány minta esetén is jelentős idő és oldószer megtakarítást jelent [E].
3. Elsőként alkalmaztam a szimulált kolonna felcserélhetőség vizsgálatot a folyadékkromatográfiában DryLab szoftver segítségével. A fejlesztési stratégia alkalmazásával könnyedén eldönthető, hogy két különböző kolonna alkalmas-e adott mérési körülmények között egymás helyettesítésére [D].
4. Elsőként alkalmaztam a szimulált módszertranszfert a folyadékkromatográfiában DryLab szoftver segítségével. A modellezés során a szükséges paraméterek beállításával modellezhetjük a transzferált kromatogramot, ezzel megkönnyítve az analitikai módszerátadást eltérő típusú készülékek és különböző méretű kolonnák között [C].
5. Gyors folyadékkromatográfiás fejlesztési technikát dolgoztam ki gyógyszer hatóanyag szintézis teljes vizsgálatára. A kiterjesztett pH és hőmérsékletfüggést vizsgáló módszerkidolgozás időigénye 1 nap. Az analízis ideje néhány perc, így a vizsgálati módszer a végső minősítésen kívül kitűnően alkalmazható a preparatív kutató laboratóriumokban, valamint gyártásközi ellenőrzések során [B].

Alkalmazás

Az eredményekben és a tézispontokban szereplő fejlesztési stratégiákat sikeresen alkalmazzuk az Egis Gyógyszergyáz Zrt. analitikai fejlesztő laboratóriumaiban.

Közlemények és előadások a dolgozat témájában

Folyóiratcikkek

- [A] R. Kormány, I. Molnár, J. Fekete, D. Guillarme, Sz. Fekete, *Chromatographia*, **2014**, 77, 1119-1127
Impact Factor: 1,37 (2013/2014)
Független hivatkozás: -
- [B] R. Kormány, I. Molnár, J. Fekete, *LCGC North America*, **2014**, 32/5, 354-363,
LCGC Europe, **2014**, 27/5, 240-248
Impact Factor: *LCGC North America*: 0,356 (2013/2014)
LCGC Europe: 0,655 (2013/2014)
Független hivatkozás: 1
- [C] R. Kormány, J. Fekete, D. Guillarme, Sz. Fekete, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2014**, 94, 188-195
Impact Factor: 2,829 (2013/2014)
Független hivatkozás: 2
- [D] R. Kormány, J. Fekete, D. Guillarme, Sz. Fekete, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2014**, 89, 67-75
Impact Factor: 2,829 (2013/2014)
Független hivatkozás: 4
- [E] R. Kormány, H.-J. Rieger, I. Molnár, *LCGC North America*, **2013**, 31/S4a, 2-8,
LCGC Europe, **2013**, 26/10/Suppl., 14-19
Impact Factor: *LCGC North America*: 0,356 (2013/2014)
LCGC Europe: 0,655 (2013/2014)
Független hivatkozás: 1
- [F] R. Kormány, I. Molnár, H.-J. Rieger, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2013**, 80, 79-88
Impact Factor: 2,829 (2013/2014)
Független hivatkozás: 5

Könyv

A folyadékkromatográfia fejlesztési irányai, gyors folyadékkromatográfia

Fekete Jenő, Kormány Róbert, Fekete Szabolcs

Merck Kft., 2014 ISBN 978 963 08 9407 4

Szóbeli előadások

Folyadékkromatográfias módszerek szimulált tervezése

Kormány Róbert, Fekete Jenő, Fekete Szabolcs

Elválasztástudományi Vándorgyűlés 2014, Egerszalók, 2014.11.12-14

Szimulált szelektivitás és robusztusság vizsgálat

Kormány Róbert

XLV. Kromatográfias Továbbképző Tanfolyam, Szeged, 2014.01.27-29

DryLab 3-dimenziós modell alkalmazási lehetőségei

Kormány Róbert

XLIV. Kromatográfias Továbbképző Tanfolyam, Szeged, 2013.01.28-30

Folyadékkromatográfias módszerfejlesztés számítógépes szimulációval

Kormány Róbert

Elválasztástudományi Vándorgyűlés 2012, Hajdúszoboszló, 2012.11.07-09

Poszter előadások

Robust UHPLC Method Development Using Computer Modeling

Róbert Kormány, Imre Molnár, Jenő Fekete

9th Balaton Symposium, 2013.09.04-06

Quality by Design in UHPLC Method Development

Róbert Kormány, Imre Molnár, Hans-Jürgen Rieger

HPLC2013 Amsterdam, 2013.06.16-20