

Agilent Q-TOF LC/MS と MassHunter データ処理 ソフトウェアによる 医薬品不純物の同定とプロファイリング

アプリケーションノート

著者

Siji Joseph
Agilent Technologies
LSCI Bangalore, India
Yuqin Dai
Agilent Technologies, Inc.
Santa Clara, CA, USA

概要

このアプリケーションノートでは、高分解能精密質量 (HRAM) Q-TOF LC/MS システムを使用した医薬品原料 (API) 不純物の同定およびプロファイリングのための効率的なソフトウェア支援ワークフローについて説明します。このワークフローには、オンライン LC-UV 検出と MS および 自動 MS/MS 分析と、Molecular Feature Extraction (MFE)、Molecular Formula Generation (MFG)、Molecular Structure Correlator (MSC) ソフトウェアなど高機能 MassHunter Qualitative Analysis データ処理アルゴリズムを使用した不純物の同定および構造解析の 2 つのステップが含まれます。Agilent 6540 Ultra High Definition Accurate Mass Q-TOF LC/MS システムは、製剤原料中の微量不純物の高感度 MS および MS/MS 分析を ppm 未満の質量精度で提供します。アテノロールと、アテノロール UV 検出領域の 0.02~0.07 % レベルで含まれる欧州薬局方 (EP) 指定の 8 種類の不純物 (遺伝毒性不純物 D、および不純物 F の 2 つの異性体を含む) を迅速に同定し、構造解析することにより、このワークフローを不純物プロファイリングで有効に使用する方法を説明します。



Agilent Technologies

はじめに

不純物の同定およびプロファイリングは、医薬品開発および API 製造ユニットで患者の安全性と医薬品の効能を保証するために非常に重要です。規制機関は、投薬量に応じた低いレベルでの不純物の同定を求める明確な厳しいガイドラインを確立しています。米国食品医薬品局 (FDA) の勧告によると、面積パーセンテージが API の 0.05 % を超える不純物を報告する必要があります。現時点では、医薬品不純物の同定と定量にさまざまな分析技術を使用することができます。ただし、多くの場合、従来の分析アプローチには複数の機器プラットフォームとサンプル前処理手順 (分取 LC とその後の凍結乾燥による特定の不純物の精製/収集や、多くの時間と労力を必要とする NMR 解析など) が必要のため、微量不純物の同定は困難です。

このアプリケーションノートの目的は、Agilent LC UV/Q-TOF MS システムを高度なデータ処理ソフトウェアと組み合わせ使用し、不純物を有効に同定するための合理化されたワークフローを開発することです。0.02~0.07 % レベルで含まれる 8 種類のアテノロール不純物の同定および構造解析の例を示します。

実験

図 1 に、不純物の同定およびプロファイリングの画期的なワークフローを示します。このワークフローは、高信頼性および高精度の同定と、複数のプラットフォームを必要とし、分析が何日間にもわたる従来の不純物プロファイリングよりも高速な構造解析を提供するように合理化されています。

機器

LC/MS システムは Agilent 6540 UHD Q-TOF と Jet Stream ソース、および次のモジュールからなる Agilent 1200 シリーズバイナリ LC システムで構成されています。Agilent 1200 シリーズ デガッサ (p/n G1379B)、Agilent 1200 シリーズバイナリポンプ (p/n G1312B)、Agilent 1200 シリーズ高性能オートサンプラ (p/n G1367D)、Agilent 1200 シリーズカラムコンパートメント (p/n G1316B)、Max-Light

フローセル付き Agilent 1290 Infinity ダイオードアレイ検出器 (G4212A) (容量 4.0 μ L、光路長 60 mm) (G4212 A)。ソフトウェアには、データ取り込みのための Agilent MassHunter ワークステーション (バージョン B.04.00)、データ解析のための MassHunter Qualitative Analysis ソフトウェア (B.04.00)、不純物の構造解析を容易にする MassHunter MSC ソフトウェア (バージョン B.05.00) が含まれます。

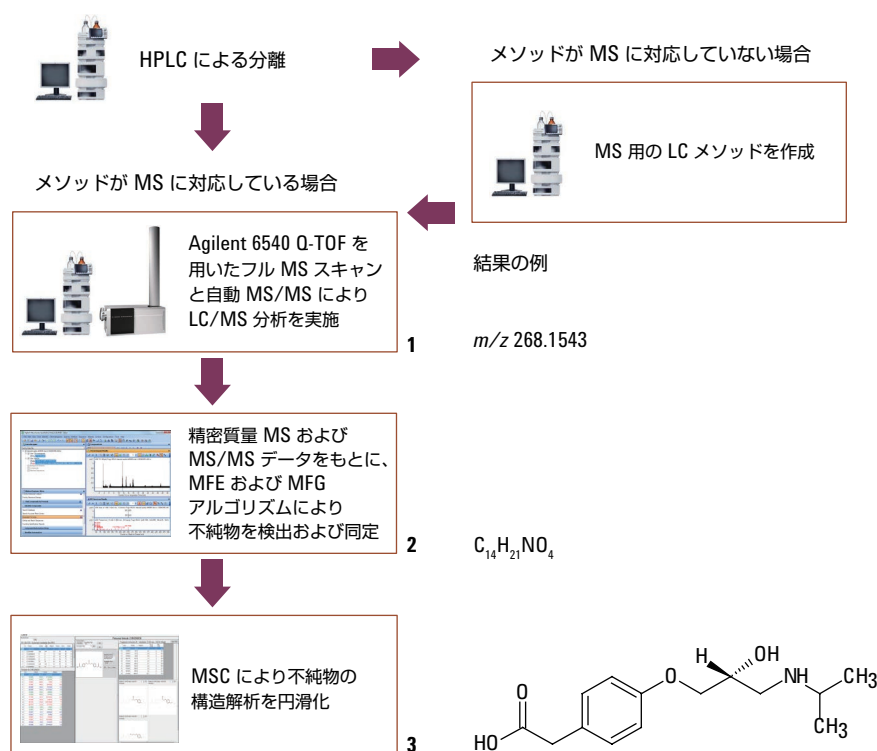


図 1. Agilent 6540 UHD Q-TOF LC/MS、MassHunter Qualitative Analysis、および MSC ソフトウェアを使用した医薬品不純物の同定およびプロファイリングのためのソフトウェア支援ワークフロー

試薬と試料

LC/MS グレードのメタノールおよびギ酸は Fluka (ドイツ) から購入しました。Milli Q システムの超純水 (Millipore Elix 10 モデル、米国) を移動相の調製に使用しました。アテノロールの薬局方 HPLC メソッドの実行に使用したその他のすべての試薬は Aldrich (インド) から購入しました。アテノロール API と 8 種類の不純物 (A~H) は LGC Promochem (ドイツ) から購入しました。アテノロールと 8 種類の不純物の構造を図 2 に、分子の詳細を表 1 に示します。

LC/MS 条件

LC/MS 条件を最適化し、表 2 および 3 にまとめました。

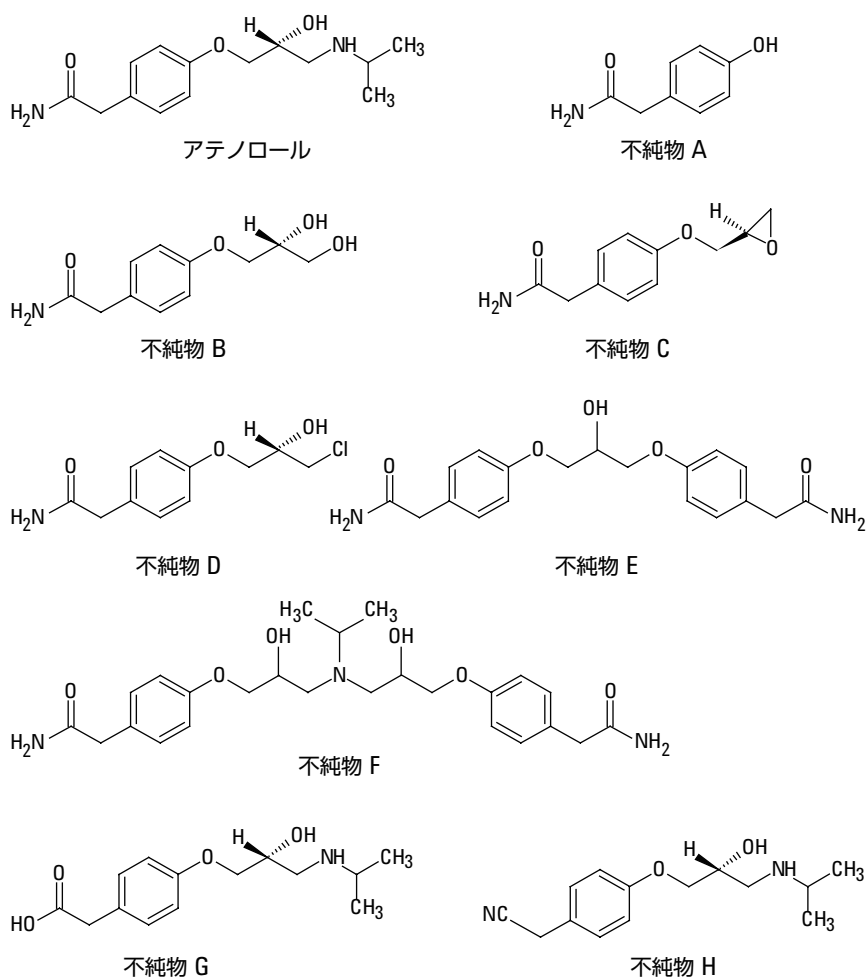


図 2. アテノロールと EP (6.0) 指定の 8 種類の不純物の分子構造

表 1. アテノロールと 8 種類の不純物の分子の詳細

化合物名	分子式	分子量	(M+H) ⁺
アテノロール	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	266.3361	267.1703
不純物 A	C ₈ H ₉ NO ₂	151.1626	152.0706
不純物 B	C ₁₁ H ₁₅ NO ₄	225.2411	226.1074
不純物 C	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	207.2258	208.0968
不純物 D	C ₁₇ H ₁₄ ClNO ₃	243.6868	244.0735
不純物 E	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₅	358.3884	359.1601
不純物 F	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₆	473.5619	474.2599
不純物 G	C ₁₄ H ₂₁ NO ₄	267.3208	268.1543
不純物 H	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	248.3208	249.1598

注: (M+H)⁺ 値は MassHunter Mass Calculator を使用して計算しました。

表 2. LC 条件

LC (MS に対応) 条件		LC (EP) 条件
カラム	Agilent Poroshell 120 EC-C18、 3.0 × 150 mm、2.7 μm (p/n 693975-302)	Agilent ZORBAX ODS 4.6 × 150 mm、5 μm (p/n 883952-702)
流速	0.4 mL/min	1 mL/min
移動相 A	0.1 % ギ酸水溶液	2:18:80 テトラヒドロフラン:メタノール:バッファ中に 1 g のオクタン酸ナトリウムスルホネート + 0.4 g の 硫酸水素テトラブチルアンモニウム バッファ : 3.4 g /L の KH ₂ PO ₄ 溶液、H ₃ PO ₄ で pH を 3.0 に調整
移動相 B	0.1 % ギ酸メタノール溶液	N/A
検出	226 nm	226 nm
注入量	2 μL	10 μL
ニードル洗浄	メタノールを使用して 5 秒間活性化	メタノールを使用して 6 秒間活性化
ポンプモード	グラジエント 時間 % B 0 11 25 30 26 30 36 11	アイソクラティック 100 % A で 0~30 分
ポストラン	5 分	N/A
カラム温度	43 °C	保持なし

表 3. Agilent 6540 UHD Q-TOF のパラメータ

Q-TOF MS および自動 MS/MS の条件	
イオン源	AJS ESI
取り込みモード	2 GHz、拡張ダイナミックレンジ
イオン極性	ポジティブモード
データ保存	セントロイドとプロファイルの両方
乾燥ガス温度	350 °C
乾燥ガス	10 L/min
ネブライザ	45 psig
シースガス温度	400 °C
シースガス流速	12 L/min
Vcap	4,000 V
ノズル電圧	500 V
フラグメンタ電圧	150 V
スキマ電圧	75 V
OCT 1RF Vpp	750 V
取り込み	MS の後に自動 MS/MS
MS 取り込みレート	5 スペクトル/秒
MS/MS 取り込みレート	4 スペクトル/秒
Isolation Width (選択幅)	中程度 (~4 m/z)
コリジョンエネルギー、式を使用	傾き 4、オフセット 10

サンプル前処理および分析

アテノロールを 8 種類の EP 指定の不純物とともにスパイクしました。スパイクしたサンプル中のアテノロールの濃度は約 2,000 ppm で、アテノロール中の不純物のパーセンテージは 0.02~0.07 % でした。スパイクしたサンプルを最初に EP メソッド² を使用して分析し、各不純物の面積 % を測定しました。薬局方 HPLC メソッドには質量分析 (MS) に対応していない不揮発性バッファが含まれているため、0.1 % のギ酸が移動相として含まれる水/メタノールを使用して MS に対応する LC メソッドを開発しました。オンライン UV 検出後に 6540 UHD Q-TOF LC/MS システムを使用したフル MS および自動 MS/MS 分析を使用してサンプルを分析しました。

結果と考察

LC-UV および LC-UV/6540 UHD Q-TOF MS 分析

スパイクしたアテノロールサンプルの EP メソッドを使用したクロマトグラフィーによる分離を図 3 に示します。図 4 に、MS に対応した LC メソッドを使用した同じサンプルの分離を示します。ここでは 8 種類のすべての不純物がよく分離されています。各不純物の溶出順序は LC/MS メソッドと EP メソッドで異なることがわかりましたが、すべての不純物のパーセンテージ面積はいずれのメソッドを使用した場合も同様でした。表 4 に、LC/MS メソッドにより観察されたアテノロールと不純物の面積 % をまとめています。

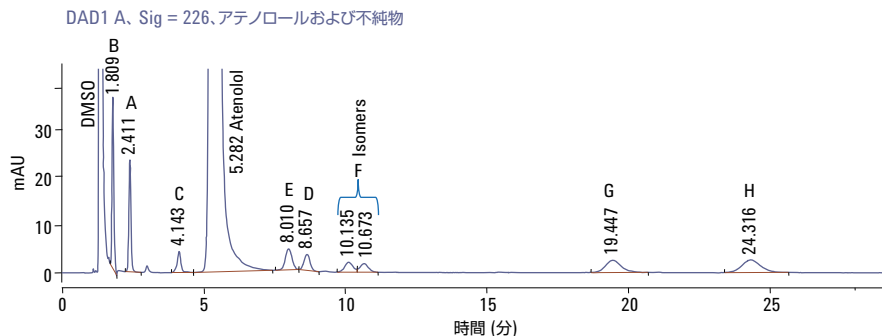


図 3. EP メソッドを使用したアテノロールと 8 種類の不純物のクロマトグラフィーによる分離

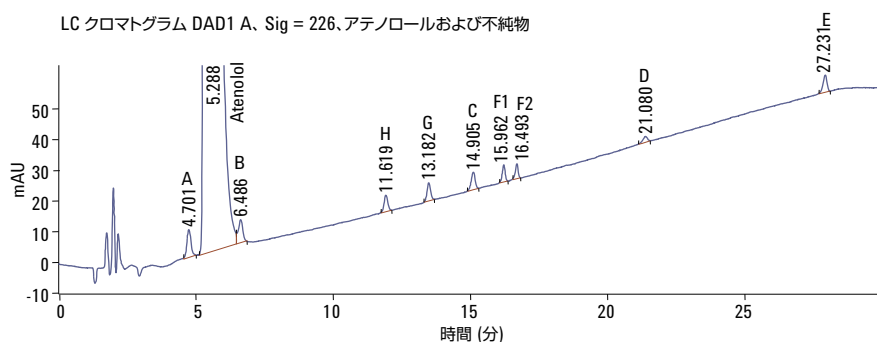


図 4. MS 対応メソッドを使用したアテノロールと 8 種類の不純物のクロマトグラフィーによる分離

表 4. UV 信号に基づくパーセンテージ面積

ピーク番号	時間	面積 %	化合物名
1	4.70	0.07	A
2	5.28	99.61	アテノロール API
3	6.48	0.07	B
4	11.61	0.04	H
5	13.18	0.04	G
6	14.90	0.04	C
7	15.96	0.03	F1
8	16.49	0.03	F2
9	21.08	0.02	D
10	27.23	0.05	E

図 5 に全イオンクロマトグラム (TIC) を示します。0~3.5 分および 5.5~6.0 分の LC 溶離液を廃棄しました。

Agilent MassHunter Qualitative Analysis ソフトウェアを使用したデータ解析

MassHunter Qualitative Analysis ソフトウェアの MFE および MFG アルゴリズムを用いてデータ解析を実施しました。MFE アルゴリズムでは、ノンターゲット方式ですべてのサンプル成分を自動的に検出し、微量不純物の関連するすべてのスペクトルおよびクロマトグラフィー情報を抽出できました。MFG アルゴリズムはデータの質量精度を最大限に活用します。サンプル組成に関する情報に基づいたユーザー入力 (使用可能な元素、偶数/奇数電子、電荷キャリア) の後、MFG は MS レベル (主要な同位体の質量、同位体の存在量、同位体の間隔) お

よび MS/MS レベル (MS/MS フラグメントイオンの質量およびニュートラル・ロス (ある場合)) の情報を分子式を生成するための計算に使用します。このすべての精密質量情報を使用することで、各物質について候補となる分子式がより小さい、より関連性の高いリストが得られ、相対的な確率 (最大スコアは 100 %) に従ってランク付けされます。

図 6 に、不純物 B の測定された同位体パターンと理論上のパターン (長方形で示す)、および各同位体の MFG スコアおよび質量精度を示します。質量、同位体存在量、および同位体間隔について 99 % を超えるマッチスコアにより高い同位体忠実度が証明されています。これらの結果では、信頼性の高い分子式生成および不純物同定が提供されています。

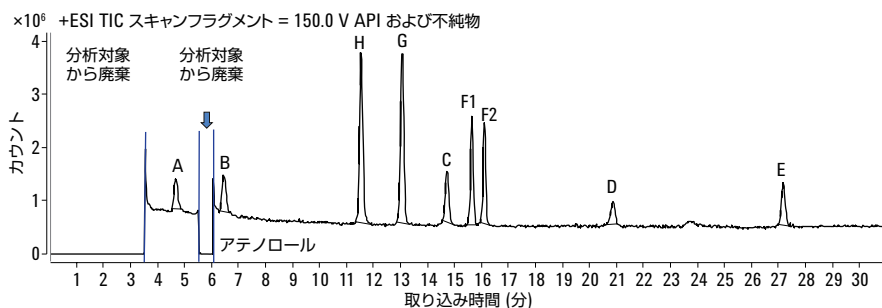
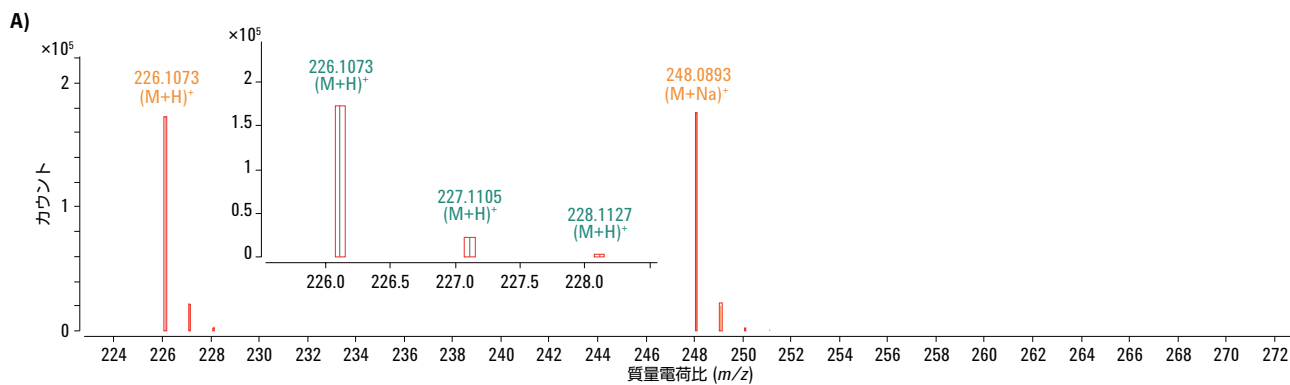


図 5. オンライン LC/UV 検出および 6540 UHD Q-TOF MS 分析を使用した全イオンクロマトグラム (TIC)



B)

Compound Identification Results: Cpd 7: C11 H15 N O4									
Best	ID Source	Formula	Score	Diff (ppm)	Score (MF)	Mass (MFG)	DBE		
	MFG	C11 H15 N O4	99.8	0.33	99.8	225.1001	5		
m/z	Species	Ion Formula	Score (MFG)	Score (MFG, MS/MS)	Score (MS)	Score (mass)	Score (iso. abund)	Score (iso. spacing)	Height
226.1074	(M+H)+	C11 H16 N O4	99.8	99.93	99.77	99.95	99.31	99.98	174362.9
m/z	m/z (Calc)	Diff (ppm)	Height	Height (Calc)	Height %	Height % (Calc)	Height Sum %	Height Sum% (Calc)	
226.1073	226.1074	0.31	172901.1	174362.9	100	100	86.9	87.6	
227.1105	227.1106	0.53	23126.7	21968	13.4	12.6	11.6	11	
228.1127	228.1127	-0.14	3006.9	2703.7	1.7	1.6	1.5	1.4	

図 6. (A) に不純物 B の MS スペクトル、(B) に不純物 B の MFE/MFG の結果を示します。

表 5 に、8 種類のすべての不純物とアテノロールについて MFE および MFG アルゴリズムで得られた結果をまとめています。化合物の番号は、リテンションタイム (RT) に基づく不純物の溶出順序に従って付けたものです。アテノロールについては 2 つのヒットが観察されました。これは、アテノロール主ピークの残りの部分の先頭と終わりを表しています。これらを廃棄しました。不純物 F の異性体はクロマトグラフィーによって分離されました。これらを不純物 F1 および F2 として示します。表 5 に示すように、観察された (M+H)⁺ 値は理論上の値 (M+H)⁺ と非常によく一致しており、同定されたすべての不純物の質量誤差は 1 ppm 未満でした。

Agilent MassHunter Molecular Structure Correlator (MSC) ソフトウェア

MSC ソフトウェアは、対象化合物の精密質量 MS/MS フラグメントイオンと、その化合物の 1 つまたは複数の推定分子構造を関連付けます。これは、体系的な結合解離アプローチを使用して、観察された各フラグメントイオンを推定構造と相関付けることにより行われます。総合的な相関スコアは、各フラグメントイオン信号の個々のスコアから計算されます。各フラグメントイオンについて 1 つまたは複数の構造の候補が提案され (図 8)、その構造を生成するために切断する必要がある結合の数とタイプに加えて、観察されたフラグメントイオ

ンの質量を説明するために加算または減算する必要がある水素元素の数に応じてペナルティが割り当てられます。たとえば、2 つの結合、または二重結合や芳香環を切断すると、1 つの単結合を切断する場合よりもペナルティが高くなります。総合的な相関スコアに影響を与える他の 2 つの要因は、観察されたフラグメントイオンの質量精度と、構造により説明できるフラグメントイオン強度の総合的なパーセンテージです。³ MSC ソフトウェアは、ユーザーが提案した化合物の構造を確認し、未知物質の同定を支援するために使用することができます。

表 5. MFE/ MFG の結果から得られた分子式

Cpd	EP から得られた式	MFG から得られた式	スコア (MFG)	理論上の (M+H) ⁺	実験で得られた (M+H) ⁺	質量誤差 (ppm)
1 不純物 A	C ₈ H ₉ NO ₂	C ₈ H ₉ NO ₂	99.78	152.0706	152.0706	0.00
2 アテノロール	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	98.68	267.1703	267.1704	0.37
3 アテノロール	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	99.48	267.1703	267.1705	0.75
4 不純物 B	C ₁₁ H ₁₅ NO ₄	C ₁₁ H ₁₅ NO ₄	99.42	226.1074	226.1073	0.44
5 不純物 H	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	99.79	249.1598	249.1599	0.40
6 不純物 G	C ₁₄ H ₂₁ NO ₄	C ₁₄ H ₂₁ NO ₄	99.39	268.1543	268.1545	0.75
7 不純物 C	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	99.01	208.0968	208.0966	0.96
8 不純物 F1	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₆	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₆	99.17	474.2599	474.2601	0.42
9 不純物 F2	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₆	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₆	98.35	474.2599	474.2599	0.00
10 不純物 D	C ₁₁ H ₁₄ ClNO ₃	C ₁₁ H ₁₄ ClNO ₃	98.23	244.0735	244.0736	0.41
11 不純物 D	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₅	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₅	98.36	359.1601	359.1604	0.84

不純物 E および F の構造解析で MSC を使用する方法を図 7 および 8 で説明します。

図 7 に未知不純物の同定の支援に MSC ソフトウェアを使用する方法を示します。不純物 F のプリカーサイオンおよびフラグメントイオンの精密質量を使用して最も可能性の高い分子式を計算しました。次に、これを ChemSpider データ

ベースで検索し、候補となるすべての構造を取得しました。複数の構造の候補が、計算された相関スコアとともに返されます。最高の相関スコア 99.14 % を持つ、MSC による 1 次推定構造は不純物 F の構造と厳密に一致しています。選択したプリカーサイオンの総合的な MFG スコア、MSC の推定構造のランク、および不純物 F の構造相関スコアを赤い丸でハイライト表示します。

図 8 に、MSC ソフトウェアを使用してユーザーが提案した構造を確認する方法を示します。不純物 E の MS/MS スペクトルデータが MSC ソフトウェアにアップロードされ、不純物 E の構造が “.mol” ファイルとしてインポートされました。図 9 に示すように、推定構造は 97.35 % の相関スコアで (赤い丸でハイライト) 不純物 E の MS/MS スペクトルとよく一致しています。

The screenshot displays the MSC software interface for precursor formula C25H35N3O6. It is divided into several panels:

- Panel A:** A table of precursor candidates from MFG. The first row is highlighted with a red circle, showing a precursor with formula C25H35N3O6 and an overall score of 100.
- Panel B:** A table of products for C25H35N3O6. The first row is highlighted with a red circle, showing a product with formula C14H21N2O4 and a score of 0.4.
- Panel C:** A list of chemical structures and their corresponding InChI keys and compatibility scores. The first entry is highlighted with a red circle, showing a structure with InChI key SYUQLMYOHVGLTC-UHFFFAOYSA-N and a compatibility score of 99.14.
- Panel D:** A table of fragments of structure #1. The first row is highlighted with a red circle, showing a fragment with mass 432.2128 and a best score of 99.6.
- Panel E:** A chemical structure of the precursor, C22H29N3O6+H, with a penalty of 1.0 and a score of 99.6.

図 7. 未知不純物 (不純物 F) を同定するための MSC の結果のスクリーンショット。不純物 F のプリカーサイオンの分子式候補 (A)、パネル A で選択したプリカーサ候補のプロダクトイオンについての MFG の結果 (B)、親化合物の候補構造 (C)、パネル C で選択した候補構造のフラグメントイオン (D)、およびパネル D で選択したフラグメントイオンについて割り当てられた構造 (E)

Precursor formula: C19H22N2O5

M = 358.1531; 12 precursor candidates from MFG

ID	Formula	Isomers	Tret. Gps	dM(ppm)	Product	Precur.	Overall
1	C19H22N2O5	2709	2044	-0.7	100	99	100
2	C20H18N6O	390	344	3.0	99	96	97
3	C12H22N8O3S	0	0	1.2	100	89	91
4	C11H26N4O7S	0	0	-2.5	97	84	87
5	C12H30N4O2S3	0	0	-0.1	98	77	81
6	C15H18N8O3	32	30	-8.2	90	79	81
7	C16H26N2O5S	189	166	8.7	85	72	74
8	C20H26N2S2	39	37	1.7	0	87	71

Products for C19H22N2O5

m/z	intensity	formula	dM(ppm)	
1	314.1389	4601.67	C18H20NO4	-0.6
2	190.0853	852.80	C11H12NO2	5.0
3	190.0853	852.80	C8H14O5	-9.1
4	107.0487	848.93	C7H7O	-3.7
5	107.0487	848.93	C2H7N2O3	-33.8
6	208.0969	516.03	C14H12N2	12.4
7	208.0969	516.03	C11H14NO3	-0.4
8	150.0539	229.40	C8H8NO2	7.0
9	150.0539	229.40	C5H10O5	-10.9
10	147.0794	193.18	C9H11N2O3	-20.4
11	147.0794	193.18	C10H11O	6.9
12	269.1153	161.38	C12H17N2O5	-7.7
13	269.1153	161.38	C17H17O3	7.3
14	122.0592	89.86	C7H8NO	7.0
15	122.0592	89.86	C4H10O4	-15.0
16	145.0647	81.73	C9H9N2O3	-26.8
17	145.0647	81.73	C10H9O	0.9
18	178.0851	55.74	C7H14O5	-9.8
19	178.0851	55.74	C10H12NO2	6.3
20	166.0949	50.50	C10H14O2	23.4
21	166.0949	50.50	C9H14N2O4	-0.8

Fragments of structure #1 - elucidated: 78.6% ions, 100.0% Weight

Mass	Intensity	Weight(%)	No. of candid.	Best score	
1	166.0949	50.50	0.0	3	59.7
2	178.0851	55.74	0.0	2	93.8
3	145.0647	81.73	0.0	2	85.4
4	122.0592	89.86	0.0	5	44.6
5	269.1153	161.38	1.3	3	82.0
6	147.0794	193.18	0.0	2	89.4
7	150.0539	229.40	0.1	1	94.9
8	208.0969	516.03	0.9	3	98.5
9	107.0487	848.93	0.0	2	97.1
10	190.0853	852.80	0.9	3	91.5
11	314.1389	4601.67	96.7	1	97.6

図 8. 推定構造 (不純物 E) を確認するための MSC の結果のスクリーンショット

このアプローチを使用し、残りのすべての化合物/不純物の構造を解析しました。MSC ソフトウェアを使用して得られたアテノロール不純物の分子構造は薬局方のバリデーション済み構造と一致します (図 2)。表 6 に MSC の結果をまとめています。

表 6. アテノロール API とその不純物の MSC の結果

No.	物質	プリカーサ dM (ppm)	化合物の相関関係/ 互換性スコア (%)	重量 %*
1	アテノロール API	-1.1	94.97	100
2	不純物 A	-0.6	96.0	99.4
3	不純物 B	0.4	94.93	100
4	不純物 C	0.6	92.18	99.8
5	不純物 D	-2.1	90.83	98.7
6	不純物 E	-0.7	97.35	100
7	不純物 F	-0.5	99.14	100
8	不純物 G	-0.6	96.20	100
9	不純物 H	-0.6	97.73	100

* フラグメントイオンの質量によって測定した全イオン強度の % の説明 (質量が大きいフラグメントイオンの説明は確実性の高い証拠を示す)

図 9 にアテノロールおよび不純物 G の MS/MS スペクトルを示します。アテノロールと不純物 G のプリカーサーおよびフラグメントイオンの m/z 値を比較し、さらに MSC ソフトウェアによって各化合物について提案された構造を比較することで、不純物 G の分解部位を容易に決定することができます。

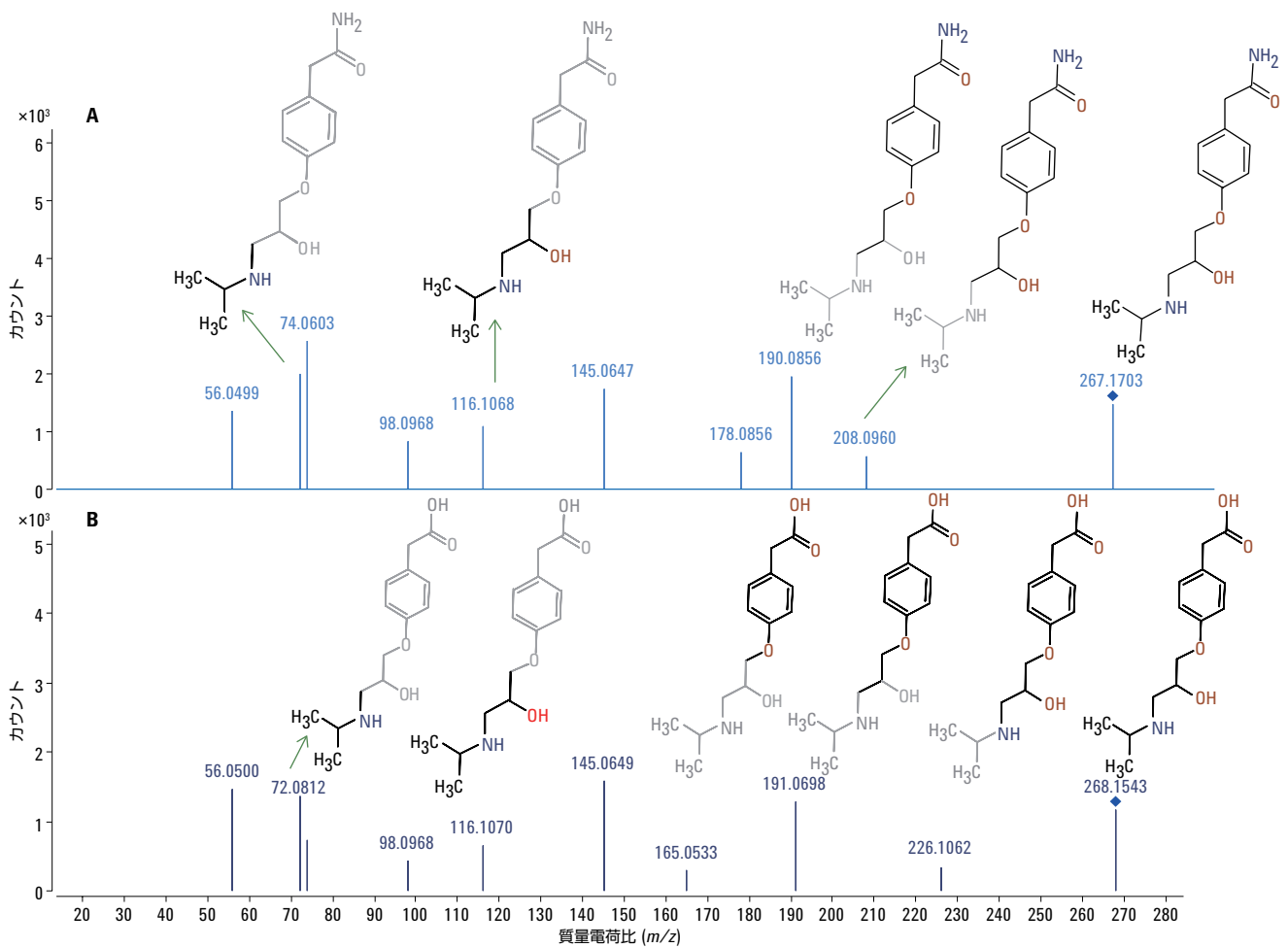


図 9. MSC ソフトウェアを使用した不純物 G の構造解析。アテノロール (A) および不純物 G (B) の MS/MS スペクトル

結論

Q-TOF 技術と高度なデータ処理ソフトウェアを組み合わせ使用し、微量医薬品不純物の同定およびプロファイリングのための効率的なワークフローを開発しました。Agilent 6540 UHD Q-TOF の広いスペクトル内ダイナミックレンジにより、アテノロール API サンプルの 8 種類のすべての微量不純物を同定することができました。98.0 を超える高い MFG スコアと 1 ppm 未満の質量誤差を達成し、高い信頼性で不純物を同定できました。MFE、MFG、および MSC は、不純物の高速かつ効率的な同定および構造解析のための必須のツールであることが証明されました。さらに、MSC を効率的に使用することで、候補となる未知不純物の構造の数を絞り込み、未知分子内に存在する可能性がある構造を探ることも、分子のクラスを提案することもできます。

参考文献

- 1.Guidance for Industry Q3A Impurities in New Drug Substances, June 2008, Revision 2.
- 2.European pharmacopoeia 6.0, (2008), Volume 2, page 1228-1229(4).
- 3.Agilent MassHunter Molecular Structure Correlator (MSC) Software Quick Start Guide, Agilent Publication G3335-90126.

www.agilent.com/chem/jp

本資料に記載の情報は、予告なしに変更されることがあります。

アジレント・テクノロジー株式会社
© Agilent Technologies, Inc. 2012
Published in Japan, December 14, 2012
5991-1375JAJP



Agilent Technologies