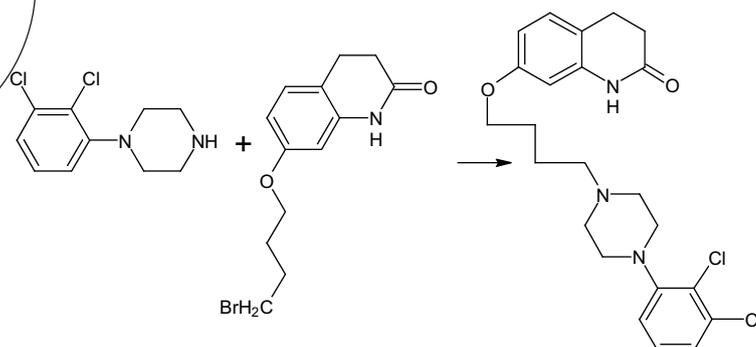
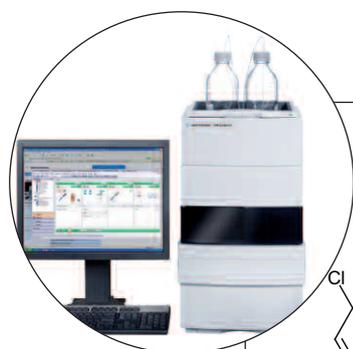


# Agilent 1120 Compact LCによる アリピプラゾール品質管理の システム適合性試験

アプリケーションノート

Siji Joseph,  
Patric Hörth



## 概要

Agilent 1120 Compact LCは、標準的な分析スケールの分析に最適な、使いやすく、高性能で、信頼性の高い一体型LCシステムです。保持時間やピーク面積の精度がきわめて高く、検出下限が低いことから、医薬品分析に適しています。本アプリケーションノートでは、以下のことを実証します：

- 相対標準偏差 (RSD) < 0.07% という優れた保持時間
- 優れたピーク面積精度 (RSD < 0.25%)
- 優れたピーク高さ精度 (RSD < 0.25%)

### アジレント装置

- Agilent 1120 Compact LC
- Agilent TC-C18(2)カラム

### アプリケーション分野

- 医薬品分析：QA/QC



Agilent Technologies

## はじめに

医薬品業界においては、液体クロマトグラフは各分析対象成分の分離に利用されている汎用的なツールです。HPLCによる分析は、創薬から製造までのすべての段階で高い信頼性と再現性を得られることから、これまでに無数の手法が開発されています。その結果、任意のHPLCシステムが許容範囲内の精度で稼動するかどうかを常に検証する必要性が生じています。

システム適合性試験 (SST) は、日常的な機器性能の測定手法です。

こうした試験は、使用するメソッドやHPLCシステムで得られる結果が許容範囲内の精度に収まっているかどうかを確認するためのものです。試験の基準は、分離能、保持時間やピーク面積およびピーク高の再現性、カラム効率、そしてこれらのパラメータの許容変動値 (標準偏差) といった主要なクロマトグラフ条件をもとに選択します。これらの基準値は、メソッドバリデーションの過程で決定します。

本アプリケーションノートでは、この最終的なバリデーション手順に注目し、アリピプラゾールとその前駆物質の分析におけるAgilent 1120 Compact LCシステムの適合性を評価しました。

## 実験手法

### 使用装置

以下を搭載したAgilent 1120 Compact LCシステム：

- 低圧グラジエントポンプ
- オートサンプラ
- カラム恒温槽
- 可変波長UV-Vis検出器 (VWD)

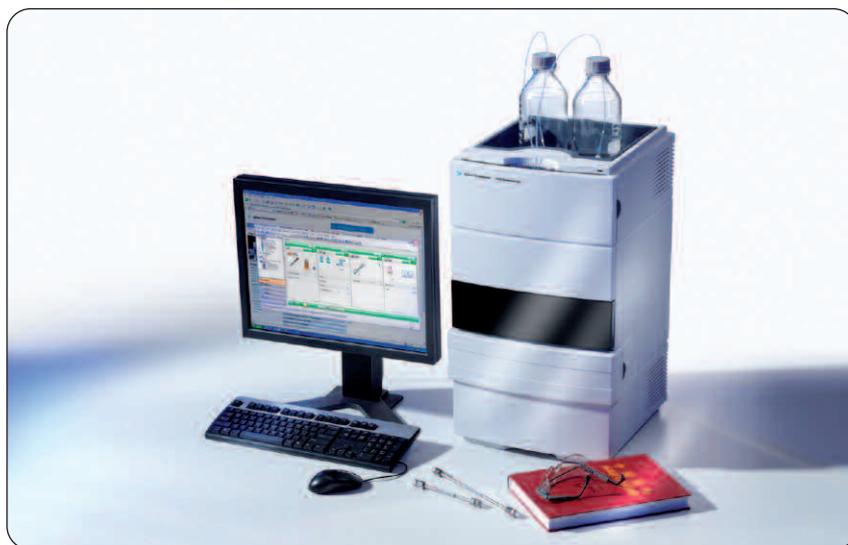


図1  
Agilent 1120 Compact LC.

カラムはAgilent TC (Typical Carbon Load) -C18 (2) カラム (150 x 4.6 mm、粒子径5 $\mu$ m) を使用しました。

装置のコントロールにはAgilent EZChrom Elite Compact (コンプライアンス対応オプション使用)ソフトウェアを用いました。

### 化合物

本研究には、抗精神病薬アリピプラゾールと2つの出発物質を使用しました。アリピプラゾールの合成に用いた2つの出発物質は、1-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン塩酸塩 (出発物質1) と7-(4-プロモプトキシ)-3,4-ジヒドロカルボスチリル (出発物質2) です。合成図を図2に示しています。本研究では、2つの出発物質を不純物として扱います。

### サンプル調製

原料調製：2mg/mLのアリピプラゾールと5mg/mLの出発物質1および2をそれぞれメタノールに溶解し、原液としました。これをメタノールで適宜希釈してサンプルとしました。

システム適合性サンプル：アリピプラゾール10 $\mu$ g/mLと不純物各5 $\mu$ g/mLにより、システム適合性試験用の混合液を調製しました。

### クロマトグラフ条件

すべての化合物がベースラインで分離されるようにクロマトグラフ条件を設定しました。条件は以下のとおりです：

- サンプル：1-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン塩酸塩、7-(4-プロモプトキシ)-3,4-ジヒドロカルボスチリル、アリピプラゾール
- カラム：Agilent TC-C18 (2)、150 x 4.6 mm、5 $\mu$ m
- 移動相：A = 水 + 0.2%トリフルオロ酢酸 (TFA)、B = アセトニトリル + 0.16%TFA
- 流速：1.0 mL/min
- グラジエント：0分で30%B、7分で70%B、その後2分間この比率を維持
- 注入量：10 $\mu$ L
- オートサンプラには、ニードル洗浄用の洗浄バイアル (アセトニトリルを使用) を装備しました
- 分析時間：9分

- ポストタイム：5分
- カラムオープン：40℃
- VWD：254 nm、  
ピーク幅 (PW) > 0.05分
- 希釈液／ブランク：アセトニトリル：  
水=60：40

### シーケンス表

ICHの推奨するシステム適合性試験の要件にもとづき、Agilent EZChrom Elite Compact ソフトウェアで表1に示すシーケンス表を設定しました。

## 結果と考察

図3のシステム適合性試験のクロマトグラムでは、優れた分離能が示されています。分離時間は9分でした。カラム再平衡化時間を含む総分析時間は14分以内でした。移動相にはトリフルオロ酢酸を添加しました。これにより、保持力とピーク形状が向上します。

UV検出により医薬品を分析する場合、保持時間の精度がもっとも重要な要素となります。システム適合性サンプルを10回にわたって注入し、保持時間とピーク面積の精度を測定しました。図4では、分析10回のクロマトグラムを重ねて表示しています。

本システム適合性試験で望ましいと思われる基準については、表2に記載しています。

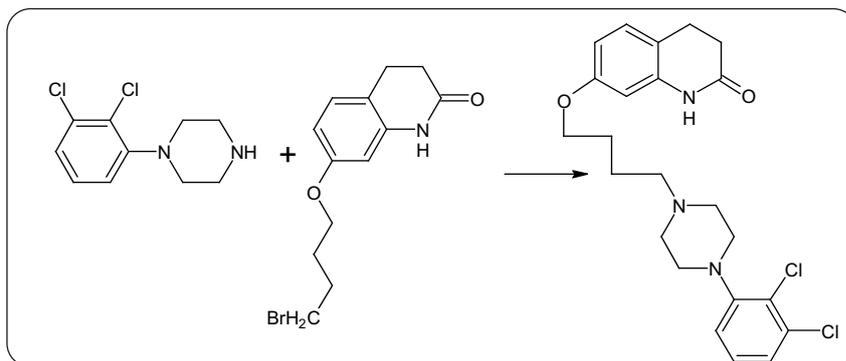


図2  
出発物質1および2からのアリピプラゾールの合成

ライン	ロケーション	サンプル名	注入回数	注入量(μL)
1	バイアル1	ブランク	3	10
2	バイアル2	システム適合性	10	10
3	バイアル3	ブランク	1	10

表1  
シーケンス表

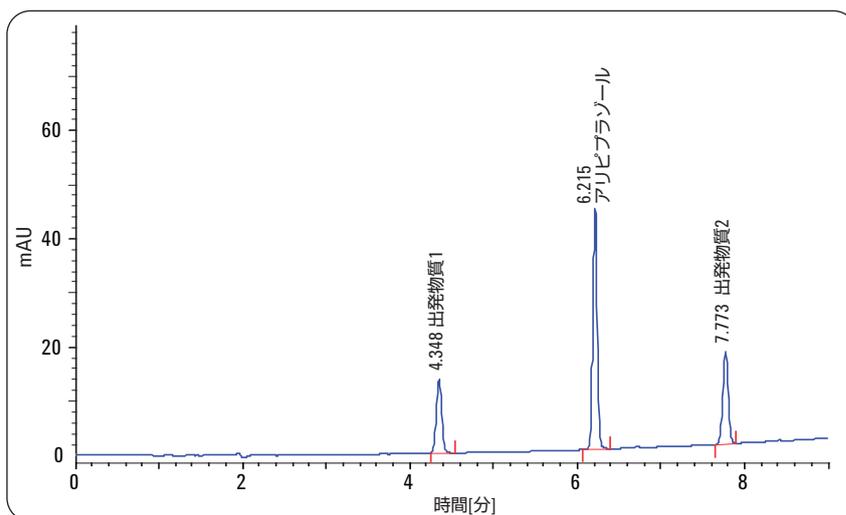


図3  
アリピプラゾールと不純物のクロマトグラム

パラメータ	限界値
保持時間 (RT) のRSD	< 0.07 %
ピーク面積のRSD	< 1.00 %
分離能	> 2.00
非対称性	< 2.00
理論段	> 2000
ピーク幅	< 0.08 min
ピーク高のRSD	< 0.50 %

表2  
望ましい基準

化合物	量 ( $\mu\text{g/mL}$ )	RTの RSD (%)	面積の RSD (%)	分離能	PW (min)	非対称性	理論段	ピーク高の RSD (%)	合否 (yes/no)
出発物質1	5.15	0.060	0.215	N/A*	0.07	0.99668	> 20500	0.197	Yes
アリピプラゾール	10.1	0.042	0.101	16.96	0.06	1.00471	> 60000	0.219	Yes
出発物質2	5.4	0.019	0.154	14.93	0.07	0.98137	> 60000	0.075	Yes

\*N/A =該当せず

表3  
システム適合性試験の結果

システム適合性試験の結果を図4と表3に示しています。

アリピプラゾールを用いた本システム適合性試験の結果では、Agilent 1120 Compact LCが医薬品QA/QC分析に求められる厳しい性能要件を満たすことが示されています。

## まとめ

医薬品業界での日常的なQA/QC分析では、精度が高い堅牢なLCシステムを使用することがきわめて重要です。こうしたシステムにより、信頼性の高い医薬品や不純物の分析が可能になります。実績のある堅牢なデザインにより、分析に必要とされるデータ品質を実現するAgilent 1120 Compact LCシステムは、このようなアプリケーションに最適なシステムということができます。

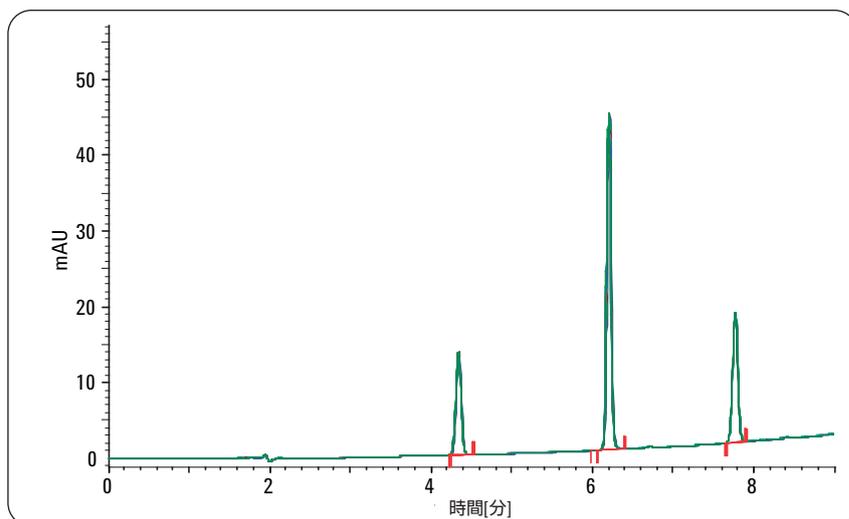


図4  
10回分析のクロマトグラムの重ね表示

Siji Josephは、Agilent Technologies ライフサイエンスセンター（インド）のアプリケーションサイエンティストです。Patric Hörthは、Agilent Technologies（ドイツ）のR&Dケミストです。

[www.agilent.com/chem/jp](http://www.agilent.com/chem/jp)

本文書掲載の機器類は薬事法に基づく登録を行っておりません。本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに変更されることがあります。

© 2008 Agilent Technologies Inc.  
Printed in Japan, Published April 1, 2008  
5989-8333JAJP