



製品セレクションガイド

医薬品中の 抽出物および浸出物 (E&L) の分析



揮発性物質



半揮発性物質



不揮発性物質



元素不純物



Agilent Technologies

抽出物および浸出物 (E&L) の分析

医薬品の安全性と有効性の確保に向けた規制強化を背景に、医薬品、薬剤搬送システム、生物医学機器のメーカーに対するプレッシャーはますます高まっており、汚染物質のモニタリングと抑制が急務となっています。その一環として、各メーカーには、米国食品医薬品局 (FDA) 21 CFR 211.94(a) および欧州委員会指令 (2001/83/EC) に基づき、高感度かつ高精度の分析により抽出物および浸出物 (E&L) を検出、同定、定量することが義務付けられています。E&L は、それ自体が有毒である場合や、医薬品の汚染または医薬品との相互作用を引き起こす場合があり、患者の健康を脅かすおそれがあります。



薬剤搬送システムは、錠剤およびカプセルから、局所用クリーム、ゲルおよび軟膏、経皮パッチ、注射、吸入器まで多岐にわたり、そのすべての化合物や元素不純物を測定するための包括的なアプローチを作り上げるのは決して容易ではありません。投与経路によって用いられる容器施栓系は異なり、それぞれが医薬品の汚染源になる可能性があります。



抽出物および浸出物 (E&L) の分析手法:

抽出物および浸出物の分析は、複数のステップからなるプロセスです。まず、各試験物または化合物に関する情報を収集し、続いてリスク評価によって分析および報告の閾値を決定します。その後、最終的な医薬品を用い、想定される使用条件と保管期間で浸出物の分析を行います。

抽出物および浸出物 (E&L) 分析に対するアプローチ

E&L は、複数の化学物質クラスのさまざまな無機元素にわたり、幅広い分子量および物理化学的特性を持つことから、すべての E&L に最適な分析手法というものはありません。そのため、E&L の試験では、多数の分析技術を補完的に用いることに重点が置かれます。

スカウティング



FT-IR



揮発性物質



DHS-GC/MS



半揮発性物質



GC/Q-TOF



不揮発性物質



LC/Q-TOF



元素不純物



ICP-MS



アジレントでは、E&L の分析ニーズに応える幅広い機器を提供しています。

- GC/MS システムは、インク、接着剤、接着剤の可塑剤、防腐剤などの揮発性物質および半揮発性物質の分析に最適です。
- LC/MS システムは、オリゴマーや酸化防止剤など多様な不揮発性物質の分析に有効です。
- ICP-OES および ICP-MS システムは、元素分析に適しています。
- FT-IR または UV-Vis 分光光度計は、スカウティングアプリケーションにおける不揮発性有機化合物の分析に役立ちます。

高度なデータ解析と同定

統計解析

- 再帰的フィーチャー抽出
- 倍率変化およびアバンダンスによるフィルタリング

ライブラリ検索

- 専用のデータベースライブラリ
- NIST、Wiley

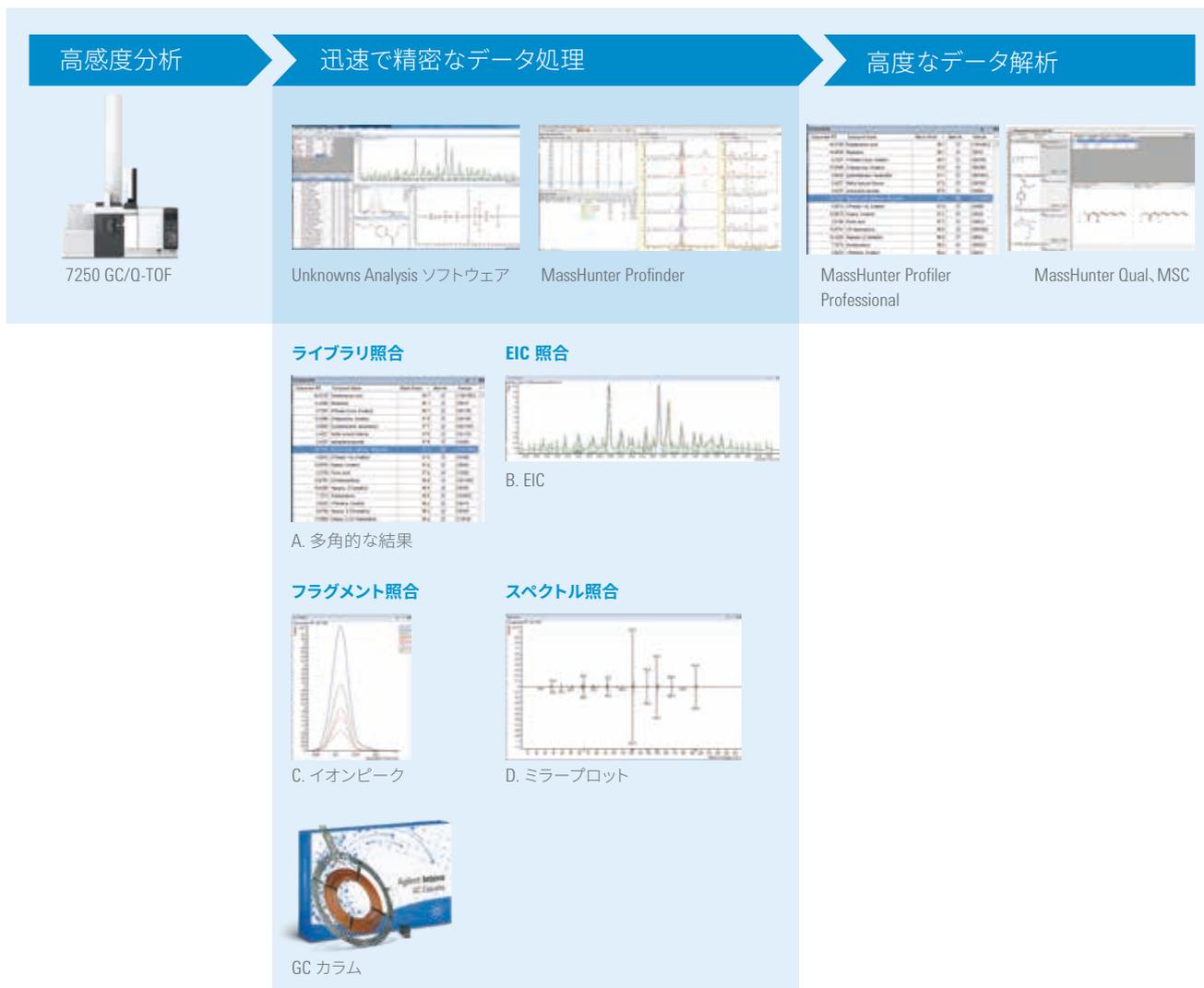
未知化合物の同定

- 分子式の生成
- データベース/ライブラリ
- 構造の予測

揮発性物質および半揮発性物質の分析

アジレントは、揮発性および半揮発性の E&L の検出、同定、定量ワークフローのあらゆる段階をサポートする幅広い分析機器を提供しています。精査されたデータベースとライブラリもご利用いただけるため、信頼性の高い化合物同定が可能です。

ヘッドスペース GC/MS ワークフロー



ヘッドスペースサンプリングによる容易なサンプル注入

- Agilent Intuvo 9000 GC システムは生産性向上への新たな道を切り開きます。最新技術により、効率的な GC 分析とシンプルな操作を実現し、運用やメンテナンスに伴うコストを削減します。
- 7697A ヘッドスペースサンプラと 7890A GC および 5977A/B シリーズ GC/MSD を組み合わせたシステムは、揮発性有機化合物や高泳動性化学種の検出と定量に最適なソリューションです。

ヘッドスペースガスクロマトグラフィーでは、GC システムにセットされたサンプル容器のヘッドスペースから選択的かつ容易に揮発性物質を導入することができます。通常、不揮発性マトリックスから揮発性物質を分離するには、時間のかかるサンプル前処理が必要ですが、この処理が不要になります。

Agilent 7250 四重極飛行時間型 (Q-TOF) GC/MS システムでは、広いダイナミックレンジにより、フルスペクトルの高分解能精密質量データが得られます。GC に適した化合物の同定、定量、調査に最適です。

半揮発性物質のオーソゴナルな分析ソリューション

- 7010B トリプル四重極 GC/MS は、超高感度で選択性に優れたトリプル四重極ソリューションです。ターゲットアプローチによる微量濃度の半揮発性有機化合物の定量に適しています。
- 7250 GC/Q-TOF システムは、高分解能のスペクトルデータを生成するハイエンド GC/MS/MS ソリューションです。
- オプションのソフトイオン化技術と衝突誘起解離 (CID) を組み合わせ、さらに MassHunter Mass Profiler Professional ソフトウェアと化合物データベースを使用することで、ノンターゲットワークフローで E&L を検出、同定、半定量するための非常に強力なツールとなります。

アジレントのウルトライナートライナ、ウルトライナートカラム、検出器は、きわめて不活性な GC 流路を作り上げ、新たな業界基準を打ち立てます。特に微量分析において優れた分析感度、精度、再現性を実現します。

ライブラリ	化合物数
NIST GC/MS SQ 2014	242,466
Wiley GC/MS SQ 10th NIST 2014	最大 766,000



Intuvo 9000 GC と 7010B トリプル四重極 GC/MS



7890B GC と 5977B GC/MSD



7250 GC/Q-TOF



Intuvo 9000 と 7697A ヘッドスペースサンプラ



7890B GC と 7000D トリプル四重極 GC/MS

不揮発性化合物の分析

アジレントは、E&L 分析のあらゆる段階のニーズに応える独自の LC/MS ソリューションを幅広く提供しています。

ノンターゲットスクリーニングや存在が疑われる化合物のスクリーニングにはアジレントの LC/Q-TOF システム、ターゲット分析には LC-QQQ が最適です。また、GxP 環境における QC リリーステストには、アジレントの LC/MS (SQ) 製品と OpenLAB CDS ソフトウェアをご利用いただくことで、信頼性の高い結果をすばやく引き出し、最高水準のデータインテグリティを確保できます。



UHPLC の新たなベンチマーク

ルーチン分析から最先端の研究まで、Agilent InfinityLab LC シリーズは、さまざまな液体クロマトグラフィーソリューションを提供し、ニーズに応じた最高の運用効率を支援します。InfinityLab LC シリーズは InfinityLab LC カラムおよび消耗品と組み合わせることにより、液体クロマトグラフィーのワークフローの最適化を図ることができます。

比類のない分離能力を発揮する 2D-LC

InfinityLab 2D-LC ソリューションでは、どの 2D 分離モードにも容易にアクセスできます。マルチハートカットおよびハートカット、高分離能サンプリング、コンプリヘンシブ 2D-LC の中から、アプリケーションに最適な分離能力をお選びいただけます。

UHPLC の分析感度を活かした SFC

1260 Infinity II SFC システムは、超臨界流体クロマトグラフィーのための使いやすいソリューションです。UHPLC のパワーレンジにより優れた分析感度を実現するため、キラルおよびアキラル化合物を含む低濃度の不純物の分析に最適な機器です。

精密質量がもたらす卓越した信頼性

未知不純物を同定するために構造解析が必要な場合は、6500 シリーズ Q-TOF LC/MS システムが最適です。比類のない質量精度、質量分解能、分析感度、ダイナミックレンジ、分析スピードを兼ね備え、確かな同定および定量結果をもたらします。ppm 以下という優れた質量精度が不確実性を大幅に解消します。また、偽陽性を最小限に抑えながらデータベース検索で未知化合物を高いスコアで同定し、より正確な分子式を導き出します。

既知の浸出物をすばやく同定

アジレントは、抽出物のプロファイリング LC/MS データから既知の浸出物をすばやく同定することを目的とした初の市販ライブラリを提供しています。このデータベースには、精査された高分解能分子量、リテンションタイム、MS/MS スペクトルに加え、化合物名、中国名、CAS、Chemspider ID、その他の役立つ情報がメタデータとして登録されています。データベースの化合物をターゲットとしたスクリーニングメソッドの開発に利用できる LC/MS メソッドも公開しています。ELSIE および Swiss DB の参考文献も収録されているため、相互参照することにより初回通過リスク評価が行えます。

ライブラリ	化合物数
NIST GC/MS SQ 2014	242,466
Wiley GC/MS SQ 10th NIST 2014	最大 766,000



1290 Infinity II LC と 6545 Q-TOF LC/MS

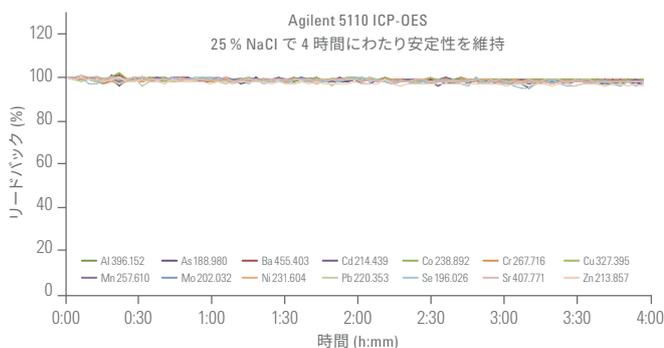
InfinityLab LC シリーズは未来を体現する UHPLC です。上の写真は、左から 1260 Infinity II LC、InfinityLab Poroshell 120 カラム、1260 Infinity II ハイスループットシステム、1290 Infinity II ハイスループットシステムです。

元素分析

米国薬局方 (USP) と医薬品規制調和国際会議 (ICH) のガイドラインでは、医薬品について 24 種類の元素不純物を分析することが定められています。これらの元素不純物には、毒性元素であるヒ素、鉛、カドミウム、水銀の他、原材料、製造プロセス、または医薬品容器に由来する触媒元素やその他の汚染物質が含まれます。E&L 試験では、容器 (ポリマーやガラスバイアルなど)、ラベル (接着剤、インク)、離型剤などから医薬品に混入する可能性のある元素を同定、定量します。このような医薬品および関連サンプル中の元素不純物分析には、多元素 ICP システムが最適です。

どの ICP テクニックを選ぶべきか

USP/ICH メソッドに基づく医薬品中の元素不純物の測定から、微量金属の組成に対する包装および保管条件の影響の評価など新たなアプリケーションまで、アジレントは市場最高レベルの ICP-MS ソリューションを多数提供し、業界を先導してきました。



25 % NaCl 溶液中にスパイクした多元素の安定性を示しています。4 時間以上にわたり、すべての元素において、内標準補正なしで 1.3 % を下回る RSD を実現しています。

ICP-MS の利点

Agilent 7800 および 7900 四重極 ICP-MS システムは、低い検出下限と干渉物質の効果的な抑制により、ワークフローベースのシンプルな操作で 24 種類の規制対象元素すべてを測定できます。また、包括的な自動最適化ルーチン、組み込みのシステム性能チェック、プリセットメソッドにより、医薬品に含まれるあらゆる元素不純物を正確に分析します。

ICP-OES の利点

ICP-OES には、高マトリックスの負荷下でも高い分析感度を維持でき、操作が容易でサンプルスループットが高いという利点があります。Agilent 5110 ICP-OES は、簡単にセットアップでき、幅広い自動機器テストにより分析前に機器の性能を確認することができます。

Agilent ICP-MS システム

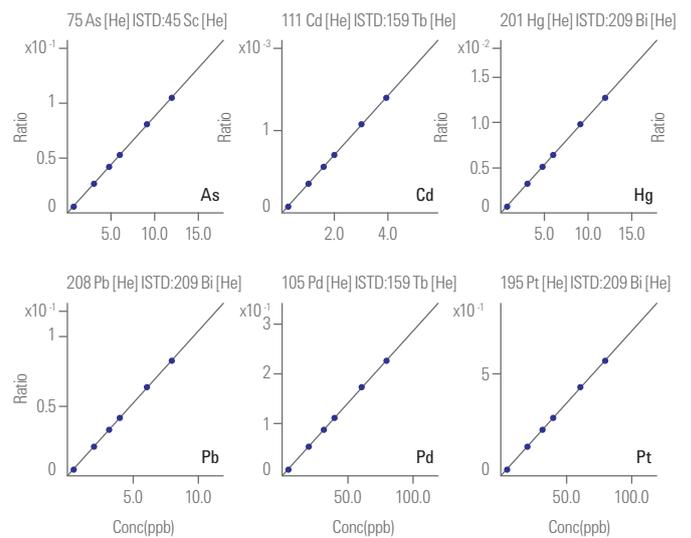
アジレントのシングル四重極およびトリプル四重極 ICP-MS システムは、卓越した選択性を実現し、スペクトル干渉をほぼ完全に排除できるため、きわめて複雑なサンプルでも正確に分析することができます。

- Agilent 7800 ICP-MS は、微量金属のルーチン分析に最適なシステムです。スタートアップツール、詳細な操作手順書、およびメソッドウィザードにより効率的な分析を実現し、きわめてシンプルな操作で高い性能を発揮します。
- Agilent 7900 ICP-MS システムは、市場最高レベルの性能を備え、ルーチン分析から研究アプリケーションまで柔軟に対応できます。
- Agilent 8900 トリプル四重極 ICP-MS システムは、MS/MS により化学反応を制御して干渉を抑制し、卓越した精度と性能を実現します。

コンプライアンス

アジレントは、ワークステーションから大規模な企業環境にまで対応できる安全なデータストレージソリューションを提供しています。企業レベルの情報管理には OpenLAB ECM を、また小規模なラボのデータ管理には OpenLAB サーバーをご利用いただけます。Agilent Spectroscopy Database Administrator (SDA) は、Agilent ICP-OES および ICP-MS システム用の安全なデータストレージです。ICP-OES の場合は ICP Expert ソフトウェアと、ICP-MS の場合は MassHunter ソフトウェアとシームレスに連携し、ICP-OES または ICP-MS と一体化したシンプルなコンプライアンスソリューションとして機能します。アジレントのフレキシブルでマルチレベルの ICP-MS ユーザーアクセス管理ソフトウェアとアジレントのコンプライアンスソフトウェアを

統合すれば、規制項目をすべて遵守するために不可欠な ICP-MS データの安全性、完全性、トレーサビリティを確保できます。アジレントは、メーカー品質証明書や包括的な据付時および稼動時適格性評価など、規制対象ラボを総合的にサポートする幅広いコンプライアンスサービスを提供しています。



He モードで測定した As、Cd、Hg、Pb、Pd、Pt の検量線。検出下限は 1 ng/L 以下で、HCl での安定化を必要とする Hg、Pd、Pt を含むどの元素についても優れた感度と直線性を示しています。



7800 および 7900 ICP-MS は、実証された堅牢なハードウェアに、自動最適化ツールと、ルーチン分析を容易にするプリセットメソッドを搭載したシステムです。



8900 ICP-MS は、幅広いシステム構成により、ルーチン分析から高度な研究まで、多様なアプリケーションで威力を発揮します。



5110 ICP-OES は、シンプルでコスト効率の高いソリューションです。

データの差分解析と統計解析

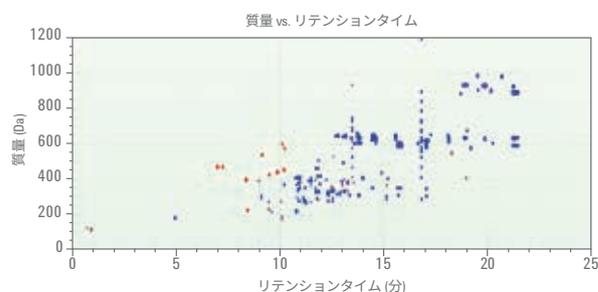
再帰的フィーチャー抽出、差分解析、統計解析用のソフトウェアツールは、数百ものサンプルとコントロールの解析が必要となる抽出物のプロファイリングなどにおいて、きわめて大きな貢献を果たします。

アジレントのデータ解析ツール

MassHunter Mass Profiler Professional は、MS データを解析するための包括的な生物統計および視覚化ツールです。このソフトウェアがあれば、大量のサンプルセットから得られたデータを整理し、正規化し、比較し、表示することができます。メタデータ解析により、複雑なサンプルデータにおいても関連性を見つけ出すこともできます。また、ANOVA、PCA、相関クラスタリング、クラス予測、またはカスタム R スクリプトを用いれば、統計的有意差を発見できます。MassHunter Mass Profiler Professional は、Agilent シングル四重極、飛行時間型または四重極質量分析計 (イオンモビリティシステムを含む) で生成された 1 つまたは 2 つのデータセットを包括的に解析します。比較解析結果がグラフ形式と表形式で表示されるため、フィーチャー (リテンションタイムと質量で定義される個々の分子) の統計的な有意差を同じグループ内または 2 つのグループ間ですばやく突き止めることができます。Mass Profiler では、利用可能な任意の Agilent パーソナル化合物データベースライブラリを直接照会できます。

差分解析による抽出物のプロファイリング

MassHunter Profiler Professional の Molecular Feature Extractor を使用すると、バックグラウンドノイズや偽陽性に惑わされることなく、サンプルに関連するフィーチャーのみに集中できます。次に示す LC/MS APCI データの例には、イオン源内で生じたフラグメンテーションが現れています。ご覧のように、Mass Profiler Professional の解析結果では、フラグメントイオンが同じリテンションタイムに整列し、これらのイオンが一目でわかります。また、サンプルごとにデータを色分けして表示する機能もあるため、差異を容易に特定できます。

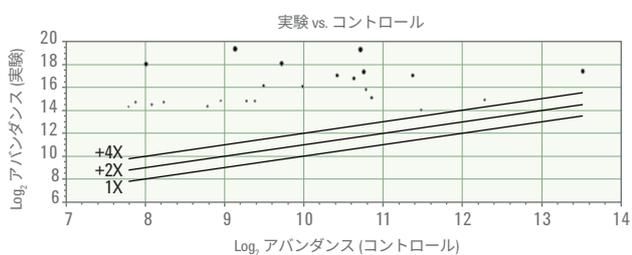


Mass Profiler Professional によりゴム栓およびホイルのサンプル抽出物を比較した解析結果。このデータは、LC/MS Q-TOF で APCI イオンソースを使用してポジティブイオンモードで取り込まれたものです。



アバダンスの対数プロット

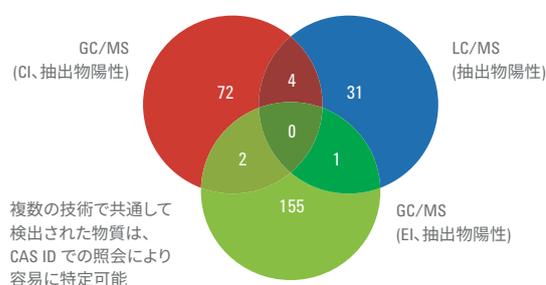
コントロールとブランクで検出された化合物が、抽出物としても存在することがあります。この場合、従来のブランク減算では、抽出物まで除外されてしまいます。抽出物とそのブランク間の倍率変化解析を行うことにより、ブランクの汚染物質のみを除外することができます。



Mass Profiler Professional の結果。データベース検索により同定された化合物 (上) と、サンプルおよびブランク中のアバダンスを比較した対数プロット (下) が示されています。4 倍の倍率変化を示すアバダンス線は、溶媒ブランクコントロールに対する実験サンプル中の化合物のアバダンス閾値を示しています。

結果の視覚化

Mass Profiler Professional ソフトウェアは、E&L 分析の大きな弱点をカバーする効果的なツールです。複数のデータセットを比較し、サンプルセット間で共通している E&L 化合物を割り出すことができます。



Mass Profiler Professional による結果の視覚化

スカウティング手法

UV-Vis や FT-IR などの分光分析法による非特異的分析は、抽出物について総合的な情報をもたらし、E&L プロファイルに関する貴重な知識の構築に役立ちます。

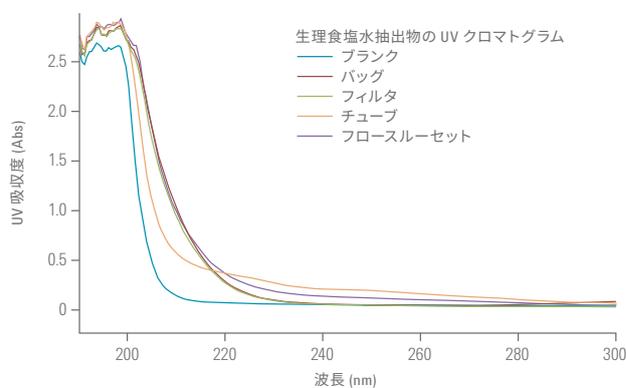
アジレントの UV-Vis 分光光度計

アジレントの UV-Vis システムは、独自のハードウェア構造を採用し、使いやすいアクセサリが用意されているほか、ワークステーションまたはサーバーベースの 21 CFR Part 11 ソフトウェアによってアプリケーションアクセスを制限し、コンプライアンス記録用の安全なデータストレージを利用できるため、分析ワークフローの効率化やラボの生産性向上が実現します。

- Agilent Cary 8454 UV-Vis は、きわめて信頼性の高い機器に、高速のデータ取り込み機能と高度なデータ処理機能を搭載した業界標準の UV-Vis システムです。
- Agilent Cary 60 UV-Vis は、卓越した性能を備えています。超長寿命ランプが再バリデーションに伴うダウンタイムとコストを最小化し、所有コストの削減に貢献します。また、優れた室内光耐性が誤差を最小限に抑えます。

アジレントの FTIR 分光光度計

アジレントのベンチトップ型 FT-IR システムは、多様な物質調査アプリケーションにおいて業界最高レベルの分析感度と分析効率を発揮します。FT-IR の強みは、迅速な同定が可能なことです。反応中間生成物の他、混和物や不純物の発生源の測定に活用いただけます。また、21 CFR Part 11 準拠の MicroLab ソフトウェアは、医薬品業界で必要となるデータセキュリティとログ機能を提供します。



紫外可視発色団を持つ化学種*



Cary 60 UV-Vis



Cary 630 と透過アタッチメント

より高度な分析を可能にする ソリューション

アジレントでは、イオン化を促進するエレクトロスプレーイオン化と、均質なレスポンスが得られる蒸発光散乱検出器を組み合わせ、さらに高い検出性能を実現する技術を提供しています。

イオンモビリティ質量分析計

イオンモビリティ質量分析計 (IMMS) では、ドリフト時間の違いをもとに化合物を分離し、その結果を確認と構造に関連付けることができます。例として、IMMS システムの選択性を活かし、共溶出する PEG 界面活性剤と没食子酸オクチル (酸化防止剤) の 2 種類の化合物の分離に使用できます。これらの化合物の質量差はわずか 21 mDa です。m/z に対するドリフト時間の 2D プロットを分析すれば、2 つの化合物を明確に区別することができます。質量スペクトルデータをドリフト時間の関数として抽出することにより、元素組成を決定し、これを Agilent E&L PCDL で検索することができます。

蒸発光散乱検出器

蒸発光散乱検出器 (ELSD) は、化合物の光学的特性に依存しないため、UV 吸収のない分析対象物の検出に最適です。Agilent 1290 Infinity II ELSD は、約 20 年にわたる ELSD の設計、製造経験が活かされた高性能検出器です。熱に不安定な分析対象物を室温以下でこれほど確実に検出できるのは、このタイプの検出器では 1290 Infinity ELSD だけです。あらゆる化合物の分析のために設計された 1290 Infinity II ELSD は、沸点 10 °C までの化合物に対応し、揮発性の高い沸点 30 °C 以下の化合物を非常に高い感度で分析できます。



1290 Infinity II ELSD は、従来の ELSD と比べ、より直線的な応答と 10 倍広いダイナミックレンジを有します。

アジレントバリュープロミス: 製品の価値を 10 年間保証

10 年間にわたり価値を保証しているのはアジレントだけです。アジレントバリュープロミスは、ご購入日から 10 年間、製品の性能を保証するものです。アップグレードの際には、製品の残存価値に見合った導入プランをご提案します。アジレントはご購入時の安心を保証するだけでなく、将来にわたってその投資の価値を確信していただけるよう努めております。

ホームページ

www.agilent.com/chem/jp

カスタムコンタクトセンタ

0120-477-111

email_japan@agilent.com

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、医薬品医療機器等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。

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2017

Printed in Japan, October 13, 2017

5991-8343JAJP



Agilent Technologies