

エソメプラゾールマグネシウム分析の高速化 ～国際調和案に基づく条件変更～

U200917A

超高速液体クロマトグラフィー(UHPLC)は、分析時間の短縮や溶媒使用量の削減などにより、分析業務の効率化やコストの削減が可能で製薬分野にも広く普及しています。

薬局方においては、多くの医薬品において汎用的なカラムサイズを用いた試験法が規定されていますが、UHPLCに対応するため、米国薬局方(USP)や日米欧三薬局方国際調和案には、システム適合性を満たす範囲内での分析条件変更を許容する記載があります。

ここでは、日米欧三薬局方国際調和案における分析条件変更許容範囲と、それに基づきUSPのEsomeprazole Magnesium [ORGANIC IMPURITIES] を高速化した分析例を示します。

国際調和案にて許容される変更範囲 (アイソクラティック)

日米欧三薬局方国際調和案 (Stage 4) に記載されている分析条件の変更許容範囲を、以下に示します。

【カラム】

官能基	変更不可
粒子径(dp)	L/dpが-25～50%の範囲で変更可能
長さ(L)	

【移動相条件】

pH	±0.2
緩衝液の塩濃度	±10%
組成比	マイナーな溶媒成分の量を相対的に±30%または絶対的に2%の、より大きいほうの値まで調整可能

【分析条件】

流量	$F_2 = F_1 \times [(dc_2^2 \times dp_1) / (dc_1^2 \times dp_2)]$ $V_{inj2} = V_{inj1} \times [(L_2 \times dc_2^2) / (L_1 \times dc_1^2)]$ <p> F_1: 変更前の流量 F_2: 変更後の流量 dc_1: 変更前のカラム内径 dc_2: 変更後のカラム内径 dp_1: 変更前のカラム粒子径 dp_2: 変更後のカラム粒子径 粒子径$\geq 3 \mu\text{m}$から$< 3 \mu\text{m}$への変更の場合、カラム効率が20%以上低下しなければF_2を±50%の範囲内で変更可能 </p>
温度	±10°C
検出波長	変更不可
注入量	<p>カラムの大きさを変更する場合は、以下の式に従って変更可能</p> $V_{inj2} = V_{inj1} \times [(L_2 \times dc_2^2) / (L_1 \times dc_1^2)]$ <p> V_{inj1}: 変更前の注入量 V_{inj2}: 変更後の注入量 L_1: 変更前のカラム長さ L_2: 変更後のカラム長さ dc_1: 変更前のカラム内径 dc_2: 変更後のカラム内径 カラムの大きさを変更しない場合でも、システム適合性を満たす範囲内で変更可能 </p>

詳細は原文(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)をご確認ください。

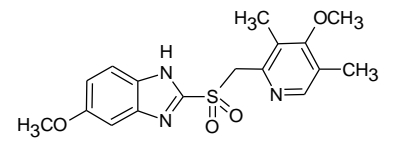
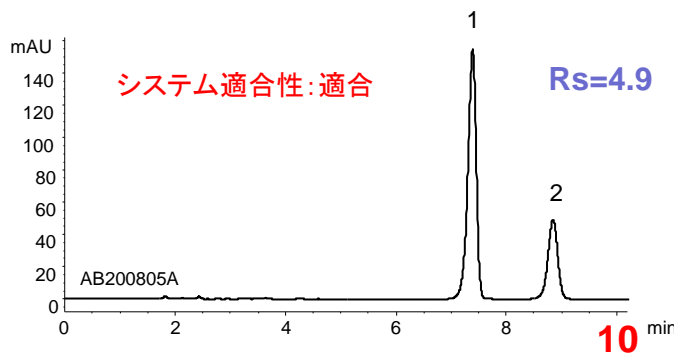
USP Esomeprazole Magnesium分析の高速化

USP 42に記載されているEsomeprazole Magnesium [ORGANIC IMPURITIES]のHPLC分析について、USP準拠の条件および高速化条件で分析しました。カラムはL7が規定されているので、有機シリカハイブリッドカラム YMC-Triart C8を用いました。USP準拠の条件では、粒子径5 μm、カラムサイズ150 X 4.6 mmI.D.を、高速化の検討は、粒子径3 μmと1.9 μmでL/dpが許容範囲(22,500 ≤ L/dp ≤ 45,000)を満たすカラムサイズで実施しました。

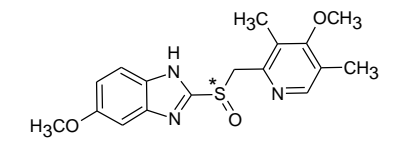
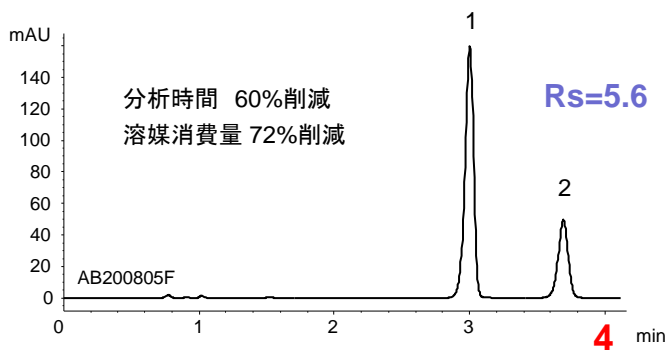
	USP	USP準拠	高速化(HPLC)	高速化(UHPLC)
Column	125 X 4.0 or 150 X 4.6 mmI.D.; 5 μm, packing L7	YMC-Triart C8 5 μm, 150 X 4.6 mmI.D. (L/dp=30,000)	YMC-Triart C8 3 μm, 100 X 3.0 mmI.D. (L/dp=33,300)	YMC-Triart C8 1.9 μm, 50 X 2.0 mmI.D. (L/dp=26,300)
Eluent	acetonitrile/solution A* (11/29) <i>*Dissolve 0.725 g of NaH₂PO₄·2H₂O and 4.472 g of Na₂HPO₄ in 300 mL of water, and dilute with water to 1000 mL. Dilute 250 mL of this solution with water to 1000 mL. If necessary, adjust with H₃PO₄ to a pH of 7.6.</i>			
Flow rate	0.8-1 mL/min	1.0 mL/min	0.7 mL/min	0.5 mL/min
Temperature	Not indicate	45°C		
Detection	UV at 280 nm			
Injection	50 μL	20 μL**	6 μL	1 μL
System suitability requirement	Rs (1, 2) ≥ 3.0			

**使用装置の最大注入量

【USP準拠】
Triart C8 5 μm
150 X 4.6 mmI.D.
1.0 mL/min
(レスポンス: 1 sec)

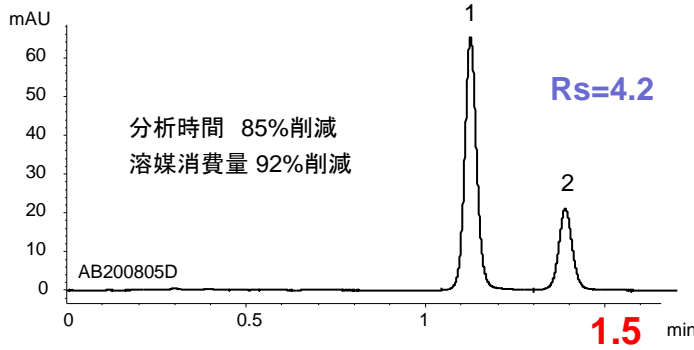


【高速化(HPLC)】
Triart C8 3 μm
100 X 3.0 mmI.D.
0.7 mL/min
(レスポンス: 1 sec)



粒子径3 μm、内径3 mmに変更し、カラム長はL/dpが変更許容範囲内である100 mmとしました。
システム適合性を満たし、分析時間を60%短縮、溶媒消費量を70%削減できました。

【高速化(UHPLC)】
Triart C8 1.9 μm
50 X 2.0 mmI.D.
0.5 mL/min
(レスポンス: 0.13 sec)



粒子径1.9 μm、50 X 2.0 mmI.D.を用いたUHPLC条件において、システム適合性を満たし、同等の分離を維持したまま分析時間および溶媒使用量を約85~90%削減できました。
なお、UHPLC分析では、分析システムのシステムボリュームを小さくし、データ取り込み速度などの検出条件を最適化することが重要です。

Esomeprazole Magnesiumの分析において、USP準拠の条件と高速化条件のいずれもシステム適合性を満たしました。YMC-Triartは粒子径によらず、ピーク形状や選択性が同一であるため、このようにHPLCからUHPLCへのメソッド移行を容易に行うことができます。