

Application News

No. L523

高效液相色谱法

使用集成型 LC 系统 Nexera-i MT 对厄贝沙坦进行分析

近年来,超高效液相色谱法(以下简称 UHPLC)的应用越来越广泛,今后被药典收录的 UHPLC 分析方法也势必会越来越多但是,目前情况 UHPLC 尚未全面地应用到质量管理等制造部门,占 UHPLC 市场整体的比例为 9%(研究开发为 38%)¹⁾。因此,认为有时在质量管理部门难以直接应用药典中收录的分析条件。

由于第十七次修订日本药典第一增补内容中新收录的厄贝沙坦·苯磺酸氨氯地平片²⁾使用填充粒径为 2.2 μ m 的色谱柱,所以使用 UHPLC。因此,由于仪器耐压等问题,可能无法直接采用药典的方法进行分析。

其中,厚生劳动省医药·生活卫生局的通知(药生审查发 0331 第 1 号)中记载了下列内容:“对于符合本品目的药物,能在修改该药物各条的前提下,基于适当的分析批准资料,使用常规的(以往型的)液体色谱法进行试验条件的设定,并申请批准。”将药典收录条件变更为常规(以下简称 HPLC)条件应该也得到了批准。

在此,关于第十七次修订日本药典第一增补内容中新收录的厄贝沙坦·苯磺酸氨氯地平片的厄贝沙坦定量法,将介绍使用本公司集成型 LC 系统 NexeraTM-i MT(以下,简称 Nexera-i MT)的系统适合性试验、以及分析条件向 HPLC 分析转变的事例。

Y. Osaka

■ 系统适合性试验

厄贝沙坦·苯磺酸氨氯地平片的定量法中的系统适合性试验的分析条件如表 1 所示,结果的色谱如图 1 所示。此外,系统适合性试验的结果如表 2 所示,已确认满足系统适合性试验要求。

表 1 厄贝沙坦·苯磺酸氨氯地平片的定量法分析条件

Column	: Shim-pack TM XR-ODSII 75 mmL. \times 3.0 mmI.D., 2.2 μ m
Mobile phase	: Methanol / 0.02 mmol/L (Sodium) Phosphate Buffer (pH3.0) = 3 / 2
Flow rate	: 0.8 mL/min
Column temp.	: 40 $^{\circ}$ C
Injection volume	: 5 μ L
Detection	: UV 237 nm (Semimicro Cell)
Sample	: Irbesartan and Amlodipine Besilate

表 2 系统适合性试验的结果

Test item	Criteria	Result	Judgement
Resolution (between Amlodipine Besilate and Irbesartan)	≥ 5	14.50	PASSED
Relative standard deviation of Area (N=6)	$\leq 1.0\%$	0.145	PASSED

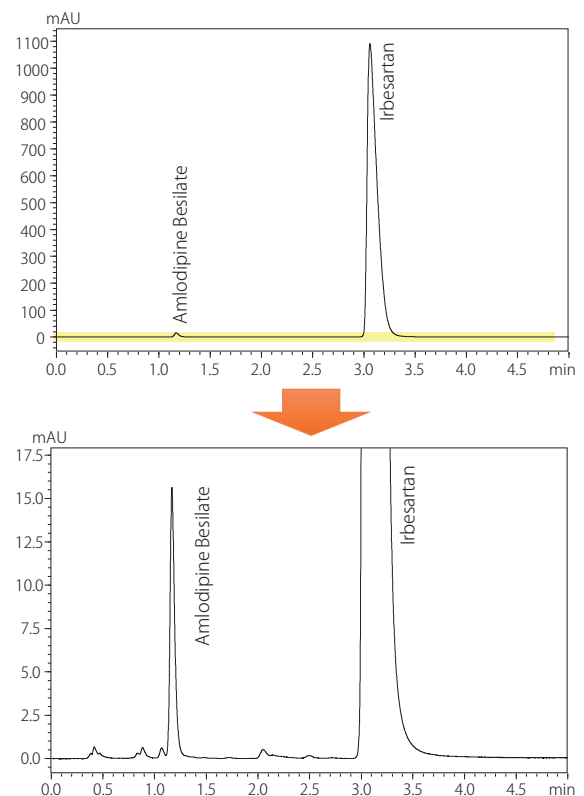


表 1 厄贝沙坦(以及苯磺酸氨氯地平)的分析结果

■ 分析条件向 HPLC 转变

Nexera-iMT 在 1 台系统中独立搭载 HPLC 流路和 UHPLC 流路 2 个流路。能分别设置适合的色谱柱,从 UHPLC 转变到 HPLC 时,不需要每次更换色谱柱。

2018 年 1 月,日本药典未明确记载不需要再批准的分析条件的变更相关的允许范围。但是,日本药典(JP)、美国药典(USP)、欧洲药典(EP)3 部药典试图在一定允许范围内调整为统一的分析条件。在此,基于 2017 年 7 月发行的国际调整计划³⁾尝试变更了分析条件。另外,关于国际调整计划可能与最终采用的内容不同。

■ 等度洗脱的变更允许范围

国际调整计划中详细描述了等度洗脱允许的调整范围3)在此, 仅摘选其中的要点。

色谱柱型号: 关于粒径以及长度, 圆柱长度(L)与粒径(dp)的比 L/dp 在 -25~+50% 的范围内。另外, 关于表面多孔性粒子的色谱柱有其他规定。

流速: 变更粒径时流速也需要变更。根据以下公式进行变更。

$$F_2 = F_1 \times [(dc_2^2 \times dp_1)/(dc_1^2 \times dp_2)] \dots (A)$$

F_1 : 文件中指定的流速 (mL/分钟)

F_2 : 变更后的流速 (mL/分钟)

dc_1 : 文件中所述的色谱柱内径 (mm)

dc_2 : 使用的色谱柱内径 (mm)

dp_1 : 文件中所述的色谱柱粒径 (μm)

dp_2 : 使用的色谱柱粒径 (μm)

此外, 将粒径从小于 $3\mu\text{m}$ 增大到 $3\mu\text{m}$ 或者更大时, 为了避免超过 20% 的柱效下降, 需要进一步减少线速度(流量)。由于改变了色谱柱的尺寸, 还可以进行流速 $\pm 50\%$ 的变化。

根据以上内容, 将厄贝沙坦 苯磺酸氨氯地平片的定量法转化为了 HPLC 分析条件。其内容如表 3 所示。

表 3 基于国际调整计划的分析条件的变更

	Based on JP	Transfer (HPLC)	note
Column length (L) (mm)	75	150	User choice
Column diameter (dc) (mm)	3.0	4.6	User choice
Particle size (dp) (μm)	2.2	5.0	User choice
L/dp	34.1	30.0	-12 %
Flow rate (mL/min)	0.8	1.0	*1

* 1 根据公式 (A) 约为 0.83mL/min, 但是, 根据这里允许 $\pm 50\%$ 的变更, 所以, 最终采取了 1.0mL/min。

■ HPLC 的分析结果

详细的分析条件如表 4 所示。分析结果的色谱如图 2 所示。根据日本药典中记载的系统适合性试验的结果如表 5 所示。在撰写本文时未认定该分析条件的变更不需要重新批准, 但是, 已确认得到了满足日本药典所要求的系统适合性试验的规格值的结果。

表 4 HPLC 分析条件

Column	: Shim-pack™ VP-ODS 150 mmL × 4.6 mmID, 5.0 μm
Mobile phase	: Methanol / 0.02 mmol/L (Sodium) Phosphate Buffer (pH3.0) = 3 / 2
Flow rate	: 1.0 mL/min
Column temp.	: 40 °C
Injection volume	: 10 μL
Detection	: UV 237 nm (Semimicro Cell)
Sample	: Irbesartan and Amlodipine

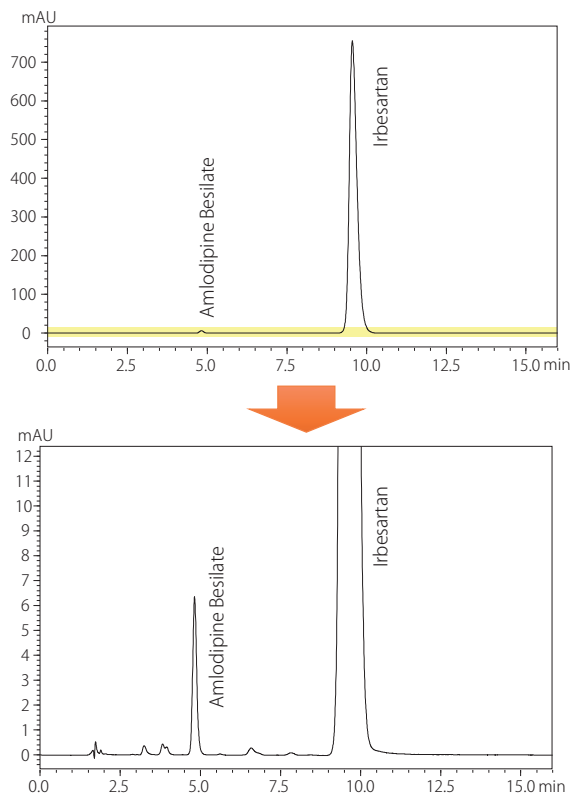


图 2 厄贝沙坦 (以及苯磺酸氨氯地平) 的 HPLC 分析结果

表 5 系统适合性试验的结果

Test item	Criteria	Result	Judgement
Resolution (between Amlodipine Besilate and Irbesartan)	≥ 5	13.9	PASSED
Relative standard deviation of Area (N=6)	$\leq 1.0\%$	0.212	PASSED

[参考文献]

- 1) Strategic Directions International, Inc. Ultra-High Performance Liquid Chromatography (UHPLC) Published May 2016
- 2) 第十七次修订日本药典第一增补版本 42-44
- 3) 国际调整计划 (Stage4)、独立行政法人 药物医疗设备综合机构 (<http://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/jp/pub-comments/pdg/0033.html>)

Nexera 以及 Shim-pack 是岛津制作所株式会社的商标。



岛津企业管理 (中国) 有限公司
岛津 (香港) 有限公司

<http://www.shimadzu.com.cn>

用户服务热线电话: 800-810-0439
400-650-0439

免责声明:

* 本资料未经许可不得擅自修改、转载、销售;
* 本资料中的所有信息仅供参考, 不予任何保证。
如有变动, 恕不另行通知。

第一版发行日: 2018 年 2 月