

使用 LabSolutions MD 优化药品中的离子分析条件

井星 大雅

使用者效益

- ◆ 能够通过使用软件，轻松而全面地改变各参数，高效地开发分析方法。
- ◆ 能够直观地评价分离度和分析参数的关系，掌握有效的参数区域。

前言

由于作为药品有效成分的物化性质和药代动力学性质会因抗衡离子的不同而异，因此我们会在药品开发阶段研究多种抗衡离子，并选择最优的盐。此外，合成阶段使用的催化剂和离子等无机杂质残留会影响产品的安全性、溶解性和稳定性等性质，因此将离子作为杂质进行分析也非常重要。

本文将介绍使用离子排阻色谱法，对经常被用作药品抗衡离子有机酸的甲酸、乙酸、富马酸和马来酸进行分析的示例。此次，我们使用分析方法开发支持软件 LabSolutions™ MD 和一体型高效液相色谱仪 LC-2050C 3D，通过绘制设计空间，将各成分在综合改变各种参数时的变化进行可视化，并对分析条件进行了优化。

分析条件

在离子排阻模式下，成分的保留行为取决于色谱柱温度和流动相中的酸浓度。此外，还存在保留时间会因分析条件的不同而发生很大变化的因素，因此需要研究一种能够良好分离分析对象的分析条件。

此次我们使用 LabSolutions MD 研究了能够良好分离甲酸、乙酸、富马酸和马来酸 4 种成分的分析条件。各成分的分析研究所使用的分析条件如表 1 所示。

除会影响分离的流动相的酸浓度外，我们还通过改变柱温箱温度，全面研究了 4 种有机酸的分离。以 1 mmol/L 为单位，在 1~5 mmol/L 的范围内改变酸浓度，并以 5°C 为单位，在 30°C~50°C 的范围内改变了柱温箱温度。

表 1 分离研究条件

| | |
|----------------|--|
| Mobile phase A | :Water |
| Mobile phase B | :10 mmol/L Perchloric acid |
| Column | : Shim-pack™ Fast-OA (100 mm x7.8 mm I.D., 5 μm)×2 : Shim-pack Fast-OA (G)(10 mm x4.0 mm I.D., 5 μm)² |
| B Conc. | : 10, 20, 30, 40, 50% (5 patterns) |
| Column Temp. | : 30, 35, 40, 45, 50 °C (5 patterns) |
| Flow rate | : 0.8 mL/min |
| Vial | : SHIMADZU LabTotal™ for LC 1.5 mL, Glass³ |
| Injection Vol. | : 10 μL |
| Detection | : PDA at 210 nm |

*1 P/N: S228-59942-41
*2 P/N: S228-59942-42
*3 P/N: 227-34001-01

谱峰自动跟踪

LabSolutions MD 具有通过使用多个参数来鉴定峰的功能。此次，我们针对每个成分，通过组合使用高度百分比和峰洗脱顺序的两个参数来鉴定每个峰，进行了峰的跟踪 (图 1)。

由此可知，与其他峰相比，富马酸的保留时间会因酸浓度和柱温箱温度的不同而显著变化。此次仅针对洗脱顺序不变的马来酸，通过峰高百分比和洗脱顺序进行筛选，其他成分则仅使用峰高，即使对于峰洗脱顺序发生变化的富马酸，也自动成功地鉴定出了每个峰。

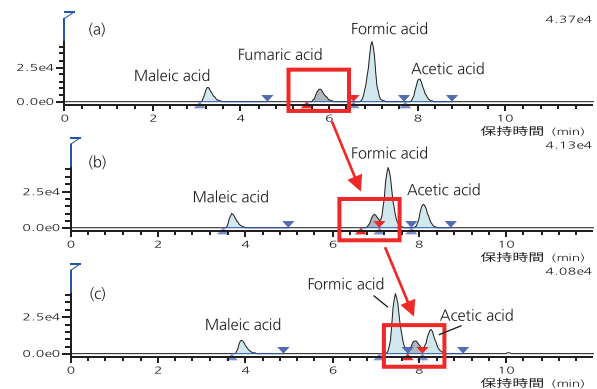


图 1 各分析条件下的色谱图

- Column Temp.: 50°C, B Conc.: 10%
- Column Temp.: 50°C, B Conc.: 30%
- Column Temp.: 35°C, B Conc.: 40%

通过设计空间对分离度进行可视化

LabSolutions MD 能够绘制设计空间，能够可视化分析条件和分离的关系并进行评价。基于鉴定的保留时间信息，纵轴取流动相 B 浓度、横轴取柱温箱温度，在高度方向绘制各峰具有最小分离度的设计空间 (图 2)。暖色区域表示高响应和最小分离度，由此直观地判断了有效的分析条件。

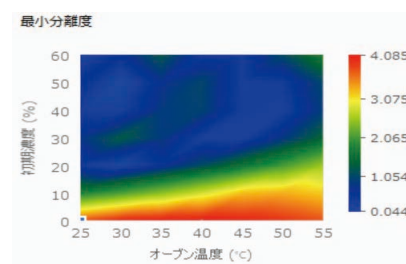


图 2 有关参数和响应的设计空间

此外, LabSolutions MD 还能够绘制集中于特定化合物的设计空间。将甲酸和乙酸的分离度下限值设为 1.5 时的设计空间如图 3 所示。根据该图可知, 甲酸在左上角可见分离度 ≥ 1.5 的区域, 但乙酸在该区域与其他成分的分离不佳。由此, 还可对每种成分进行分离和分析条件的评价。此外, 通过以 2D 等轮廓线与分离度重叠, 可以从多个视点对有效区域进行评价。此次, 我们直观地确认了分离度 ≥ 1.5 的有效区域与每种成分之间的关系 (图 4)。

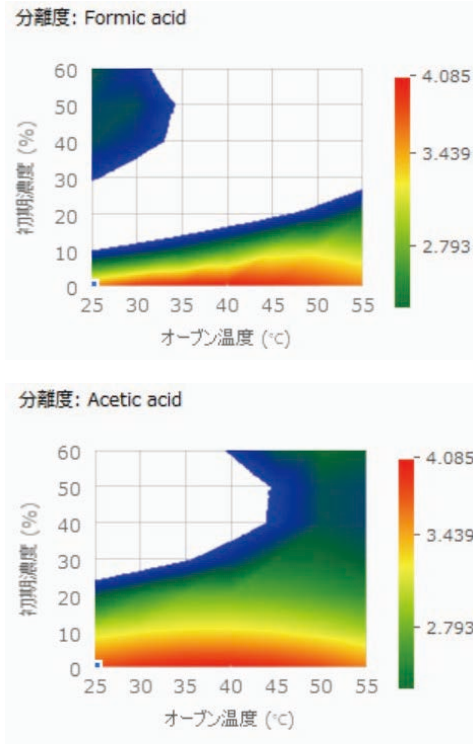


图 3 各成分分离度相关的设计空间

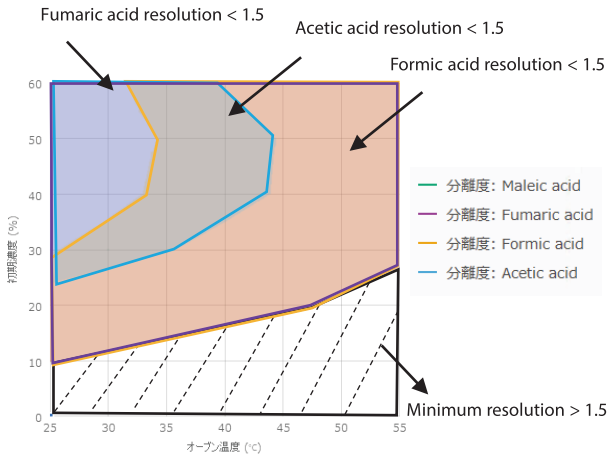


图 4 2D 等轮廓线重叠

给出最佳分析条件

LabSolutions MD 具有根据模型分析结果来搜索最佳条件的功能。通过使用本功能, 能够在各种分析参数的整个变化区域内给出分离良好且具有高稳健性的分析条件。此次, 我们研究了最小分离度的最优点, 并确认了相关参数 (图 5)。

根据给出的分析参数预测出的色谱图和实测色谱图分别如图 6 所示。确认了各种成分的分离和保留时间没有显著偏差。

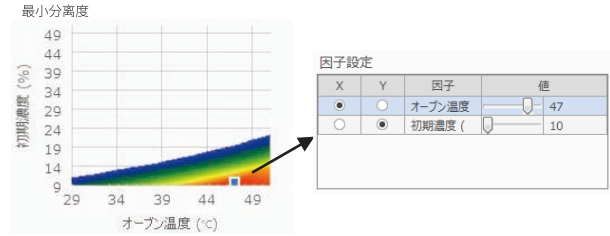


图 5 给出的最佳分析参数

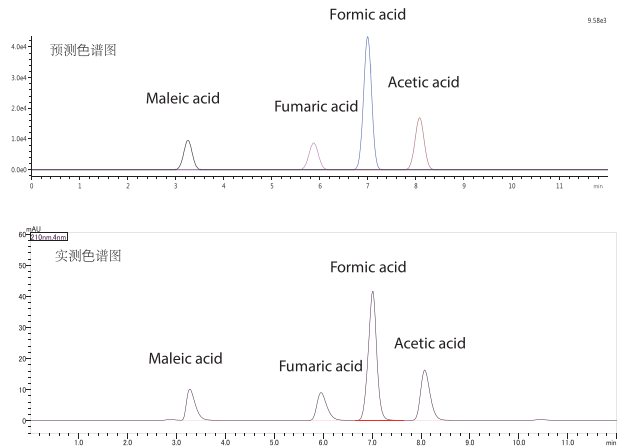


图 6 预测色谱图和实测色谱图

总结

我们使用 LabSolutions MD 研究了 4 种有机酸的分析条件。通过使用多个参数, 峰洗脱顺序发生变化的成分也自动完成了峰的鉴定。此外, 通过绘制设计空间, 能够直观掌握各种参数变化对分离度的影响, 并可确认最佳分析条件。因此, 可以根据科学依据对分析条件进行优化, 而无需依赖分析员的经验和直觉。

岛津应用云

