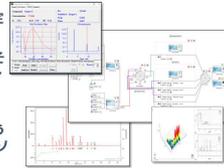


創薬研究における、HPLC分析メソッド開発の効率化

クロムソードジャパン株式会社

サマリー

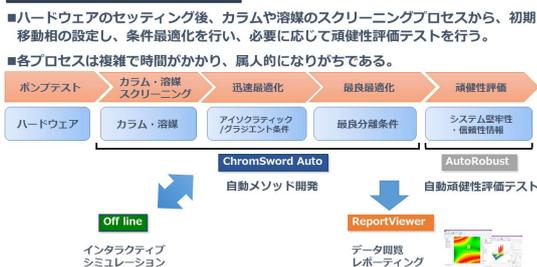
- HPLCの条件設定確立に効果的かつ大幅な時間短縮が可能である自動メソッド開発のトータルソリューションソフト、クロムソード (Offline, Auto, AutoRoust) を用いて、シミュレーションから、自動メソッド開発、自動頑健性評価テストを行った。
- ピリミジン誘導体合成におけるHPLCを用いた分析条件、さらには分取精製条件の確立に、OffLineによるクロマトグラム最適化シミュレーションから、最適なカラムや溶媒条件の絞り込みを行うことができた。
- Autoによる迅速最適化では、3~5回の自動測定により、無人でメソッド開発が可能であった。
- 煩わしかった頑健性評価も僅かな時間で設定、その後のHPLCでの組み合わせ測定から、デザインスペース構築までを自動で行うことができた。
- 新しくなったReport Viewerでは大量のHPLCデータの閲覧、解析を、迅速かつ簡便におこなうことができ、またQbD観点からより視覚的にメソッド開発のできる優れたツールであった。



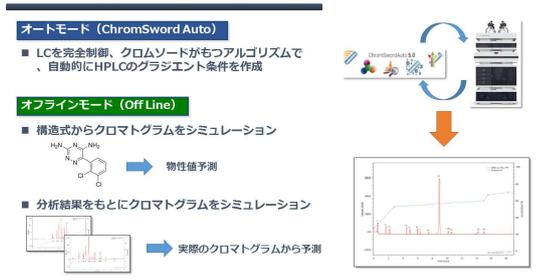
背景・目的

- 近年、医薬品ではもちろんのこと、農薬、化学物質、食品、環境衛生等の品質管理や安全性の確認、または製品の研究開発においても、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)およびLC/MSはもはや欠くことのできない分析機器のひとつとなっている。
- 昨今、創薬化学の分野でも同様に探索合成業務の効率化を行っており、合成後の目的化合物や副生成物の同定、合成反応の追跡、化合物ライブラリーの純度や成分分析、精製過程における分離条件の検討やその後の化合物精製など、HPLCやLC/MSの応用範囲はかなり広い。
- それらHPLCやLC/MSを有効に活用するにあたり、HPLCの分析メソッドの開発、すなわち、溶媒、カラム、流速、カラム温度、グラジエントといったパラメータが最適化された分離・分析条件の容易かつ迅速な確立は重要な課題とされている。
- そういった背景の中、HPLCの分析メソッド開発の重要性は高まりつつあり、我々は以前よりメソッド開発をより迅速かつ簡便に行うことを目的とし、自動メソッド開発のトータルソリューションソフトウェアを開発・提供し、本発表ではこれまで得られた事例をもとにそれら有用性を紹介する。

HPLCメソッド開発プロセス



メソッド開発の効率化ソリューション



方法

- ChromSword Auto 4.0 >> 自動メソッド開発
- ReportViewer 5.0 >> データ速報ブラウジング、解析、デザインスペース
- AutoRobust 3.5 >> 自動頑健性評価テスト

【基本測定条件】

- HPLC : Agilent 1200 method development system (Binary pump)
8 カラムスイッチングバルブ、多波長検出器 (MWD)
- カラム : Chromolith SpeedROD RP18e (50 mm, 4.6 mm)
- 移動相 : アセトニトリル/水

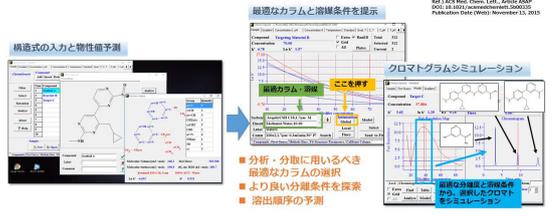
【サンプル】

- ① ピリミジン誘導体合成
- ② ラモトリギン + 未知不純物
- ③ 反応混合物 (API + 3ヘアの異性体)

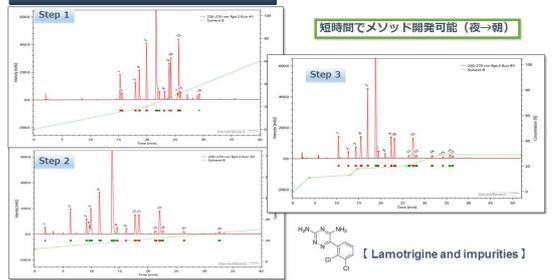


カラムセレクション

- 反応中の化合物の構造式から、物性値を予測
- 分離に最適なカラムを自動で選出
- さらに最適な溶媒条件をシミュレーション可。

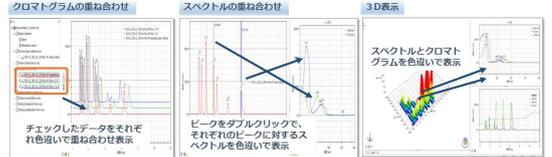


迅速最適化 <3~5回の実測>



重ね合わせ、2D 3D表示

- クロマトグラムはデータウィンドウのチェックを入れることで、スペクトルも同時に、異なる色で重ね合わせ表示可能となり容易に比較することができた
- 2D, 3Dともに、カーソルを合わせ、ダブルクリックすることで、それぞれにおけるスペクトル、クロマトグラムを異なった色で表示、より簡単にデータの比較・解析を行うことが可能であった



自動頑健性評価テスト/デザインスペース

- 条件設定、HPLCで測定、解析、デザインスペース構築まで一連を自動化できた。
- 1時間くらいかかるような設定をわずか10分足らずで設定できた。
- 設定ミスなどのヒューマンエラーの防止にもつながると期待している。
- デザインスペースでは、各パラメータの変化に対するクロマトグラムの予測を、QbDの観点からより視覚的にメソッド開発に活用できることがわかった。



海外活用例と得られる効果

- クロムソードを用いることで、メソッド開発における時間と労力的大幅削減が可能
- メソッド開発と頑健性評価の人の介入操作が、平均約60%削減
- HPLCのメソッド開発の時間が、平均約50%削減
- 手動メソッド開発と比較して、不純物や分解物の探索が約25%向上
- 平均30%、HPLCの稼働時間を削減

