

AIアルゴリズムによるグラジエント条件の自動最適化

-不純物分析への適用-

藤崎 真一

ユーザーベネフィット

- ◆ LabSolutions MDのAIアルゴリズムによりグラジエント条件を自動で最適化でき、LCメソッド開発にかかる作業を大幅に省力化できます。
- ◆ クロマトグラフィーに関する知見の有無によらず誰でもグラジエント条件の最適化が可能です。
- ◆ 任意のピーク（主成分とその不純物など）に対して、設定した分離度のクライテリアを満たす条件を自動で探索します。

■はじめに

一般的なLCのメソッド開発では、移動相やカラムの設置、分析スケジュールの作成といった「準備」を行い、「分析」を開始します。その後、得られたデータの「解析」を実施し、次の分析のための「準備」を再度行い、再び「分析」を仕掛けます。この作業の繰り返しでメソッド開発は進行しますが、分析者にとっては、繰り返しの分析スケジュールの作成に膨大な時間を要するだけでなく、得られたデータの解析結果に基づき最適条件を探索する過程では、クロマトグラフィーに対する知見も要求されます。つまり、通常のメソッド開発においては「人」による介入が必須であり、一連のメソッド開発の無人化・自動化による作業の省力化が望まれています。本稿では、医薬品であるmontelukastおよび類縁物質をモデルサンプルとし、これらの分離度のクライテリアを満たすグラジエント条件を、分析法開発支援ソフトウェアLabSolutions MD ([Technical Report C190-0577](#)) にて自動探索した事例についてご紹介いたします。

■分析条件および対象成分

分析条件および対象成分を表1に示します。本稿では、montelukastおよび類縁物質に対して、分離度および最終ピークの溶出時間のクライテリアを設定し、これらを満たすグラジエント条件をLabSolutions MDにより自動探索しました。

表1 分析条件および対象成分

System : Nexera™ X3	
Sample : montelukast	
Mobile phase	
Pump A :	0.15% formic acid in water
Pump B :	0.1% formic acid in acetonitrile
Column : Shim-pack Scepter™ Phenyl-120 (100 mm × 3.0 mmI.D., 1.9 μm)*1	
Analytical conditions	
B Conc.	: 5%(0 min)→95%(X ² ~X+2 min) →5%(X+2~X+7 min) *2 : X = 8, 9, 10, 11, 12 (5 patterns)
Column Temp.	: 30 °C
Flow rate	: 0.5 mL/min
Injection Vol.	: 10 μL
Detection	: 238 nm (SPD-M40, UHPLC cell)
Criteria of automatic optimization of gradient conditions	
Resolution	: > 3.0 (montelukast and Impurities)
Time of last eluting peak	: < 15 min

*1 P/N : 227-31064-03 (島津GLC 製品番号)

■グラジエント条件の自動最適化

LabSolutions MDのグラジエント条件の自動最適化ワークフローを図1に示します。LabSolutions MDは、独自のAIアルゴリズムを搭載しており、初期分析の結果に基づき、「AIによるグラジエント条件の改良（条件探索）」および「改良された条件での分析（補正分析）」を繰り返すことでクライテリアを満たす条件を自動で探索します。クライテリアに関しては、「任意のピークに対する分離度」、および「最終ピークの溶出時間」について設定可能です。今回は、montelukast（最大面積値のピークとして指定）と類縁物質に対する最小分離度を3.0、最終ピークの溶出時間を15分未満として、分析時間の短縮も考慮してグラジエント条件を自動探索しました（図2）。



図1 LabSolutions MDのグラジエント条件自動最適化のワークフロー

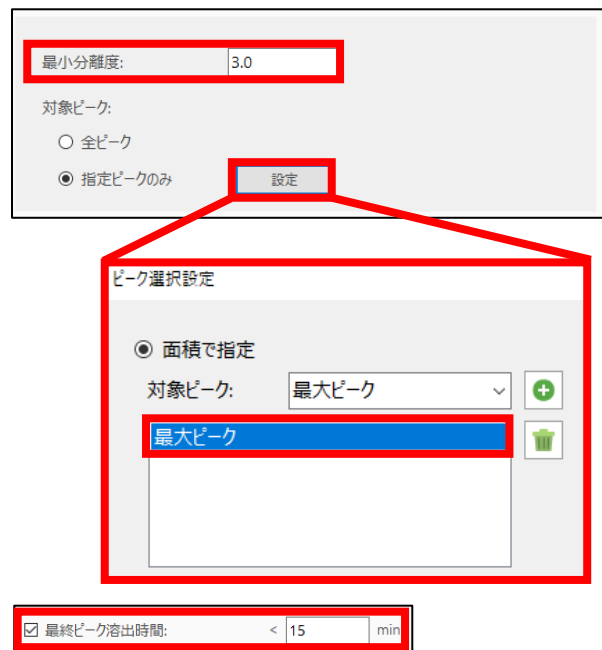


図2 グラジエント条件自動最適化におけるクライテリアの設定

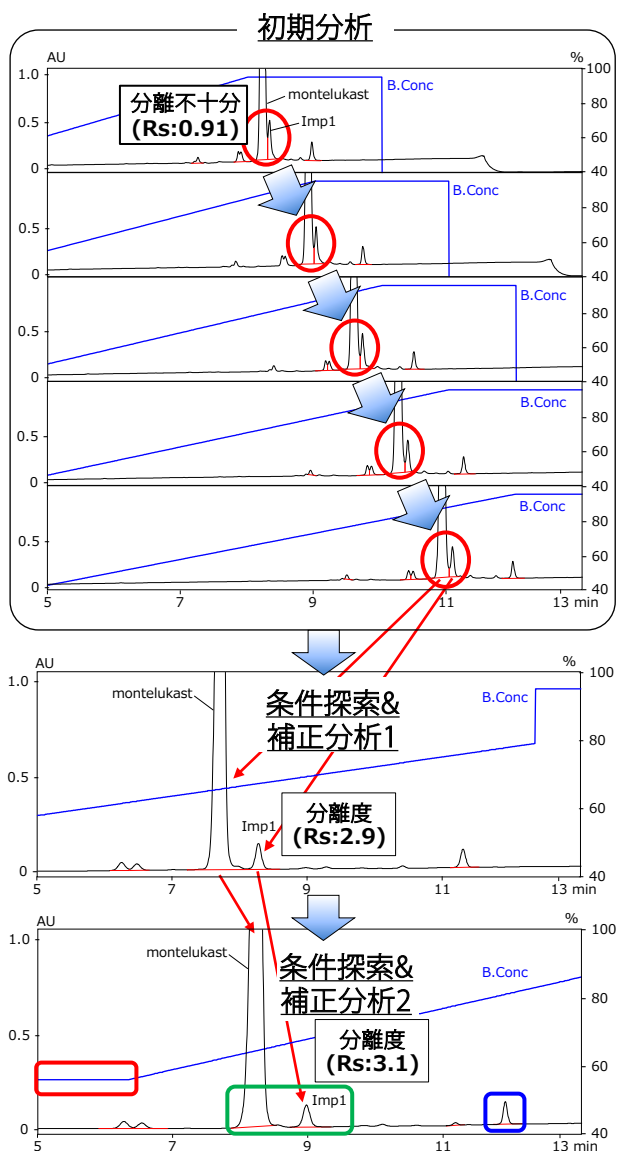


図3 グラジエント条件の自動最適化
*図中青線はグラジエント条件

グラジエント条件を自動探索した結果を図3に示します。5パターンのグラジエント条件（表1）で初期分析が実施された後に、2回の補正分析を経て、montelukastと類縁物質の分離が自動で最適化されました。初期分析結果においては、montelukastおよび類縁物質（Imp1）の分離が不十分（図3初期分析の赤丸内）であることが分かります。AIアルゴリズムによる補正分析の繰り返しにより、最終的にはクライテリアを満たすグラジエント条件が自動探索されました（補正分析2）。補正分析2においては、一定組成（アイソクラティック）の領域（赤枠内）を設けることで分離度のクライテリア（分離度：3.0）を達成（緑枠内）できました。また、最終ピーク（青枠内）の保持時間もクライテリアである15分以内を満たすことができました。

■まとめ

montelukastおよび類縁物質をモデルサンプルとし、LabSolutions MDのAIアルゴリズムにより、グラジエント条件の自動最適化を実施しました。その結果、クライテリア（「montelukastと類縁物質の最小分離度3.0」かつ「最終ピークの溶出時間を15分未満」）を満たすグラジエント条件が自動で探索されることを確認しました。LabSolutions MDを用いることで、任意のピーク（主成分とその不純物など）に対して、設定した分離度のクライテリアを満たす条件が自動で探索されるため、メソッド開発に対する大幅な省力化が期待できることが示されました。本稿では、メソッド開発におけるグラジエント条件の自動最適化事例についてご紹介しましたが、LabSolutions MDは、スクリーニングフェーズおよび頑健性評価フェーズまで含めた一連のメソッド開発のワークフローの効率化も支援します。詳細はテクニカルレポート「[Analytical Quality by Designアプローチに基づく頑健な分析法開発の効率化（C190-0551）](#)」をご参照ください。

LabSolutions、Nexera、およびShim-pack Scepterは、株式会社島津製作所またはその関係会社の日本およびその他の国における商標です。

株式会社 島津製作所 分析計測事業部
<https://www.an.shimadzu.co.jp/>

01-00767-JP 初版発行：2024年 9月

島津コールセンター ☎ 0120-131691

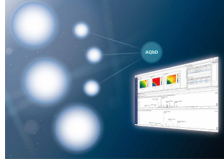
本資料は発行時の情報に基づいて作成されており、予告なく改訂することがあります。
本文中に記載されている会社名、製品名、サービスマークおよびロゴは、各社の商標および登録商標です。
本文中では「TM」、「®」を明記していません。

▶ アンケート

関連製品 一部の製品は新しいモデルにアップデートされている場合があります。



▶ Nexera™シリーズ
超高速液体クロマトグラフ



▶ 分析法開発支援システム
分析法開発支援ソフトウェア

関連分野

▶ 医薬・バイオ医薬品

▶ 低分子医薬品

▶ 価格お問い合わせ

▶ 製品お問い合わせ

▶ 技術お問い合わせ

▶ その他お問い合わせ