

## アプリケーションノート

# 統計ソフトウェアとクオリティ・バイ・デザインアプローチを用いた、アスピリンおよび類縁物質の分析のための頑健な分析法の開発

---

Margaret Maziarz, Paul D. Rainville, Tran Pham

Waters Corporation



---

要約

アスピリンは、関節炎、発熱、軽度から中等度の疼痛の治療、および心血管イベントの予防のために、処方薬または市販薬（OTC）として使用できる薬剤です。本研究では、アスピリンの医薬品有効成分（API）およびその類縁物質の分析のための、ソフトウェア支援の HPLC 分析法開発が説明されています。開発した分析法では、MS 適合条件下ですべての対象分析種が分離され、質量分析（MS）による既知成分および未知成分の同定に適しています。この新しい分析法により、錠剤処方でのアスピリンおよび類縁物質の迅速で信頼性の高い分析が提供されます。

## アプリケーションのメリット

- 実験データをモデリングした統計ソフトウェアを使用して、開発した分析法の頑健性を向上
- 1 回の実験分析でカラムおよび溶媒をスクリーニングするための ACQUITY Arc システムを用いた、分析法開発の効率向上
- ACQUITY QDa 検出器からの質量スペクトルデータと UV データとを組み合わせて使用して、サンプル成分の迅速で正確な同定を促進

---

## はじめに

分析法は、医薬品のライフサイクルのすべての段階で極めて重要な役割を果たします。分析法で生成されたデータは、医薬品の品質、有効性、安全性の評価に使用されるため、分析法はその目的に対して、頑健、高精度、正確、高信頼性であることが不可欠です<sup>1,2</sup>。

分析法の開発は、頑健で再現性のある分離条件を見つけるための、一連のステップを中心に構築された複雑なプロセスです。さまざまなパラメーター（カラムケミストリー、有機溶媒、pH、グラジエントの勾配、流速、温度）のクロマトグラフィー分離に及ぼす影響が、このプロセスの間に調査されます。一度に 1 つの要因を変える方法（OFAT）では多くの場合、頑健ではない性能がもたらされますが、クオリティ・バイ・デザイン（QbD）ベースのアプローチにより、頑健な分析法の迅速で効率的な開発が可能になります。QbD の概念は、最初に医薬品の製剤開発に導入されましたが、分析手順の開発に拡張され、今では分析のクオリティ・バイ・デザイン（AQbD）と呼ばれています<sup>1-3</sup>。AQbD は、分析法開発での体系的アプローチであり、分析法の性能での相互作用の影響を調査するためのリスク評価と実験計画法（DoE）が組み込まれています。DoE の出力により、デザインスペースと呼ばれる分析法の頑健な分析条件の領域が特定されます<sup>1</sup>。DoE およびデータモデリングのための統計ツールを使用して AQbD ベースのアプローチを適用することにより、目的に適合した高度に頑健な分析法開発が改善されます。これにより、分析法のバリデーションおよび移管の成功確率が増加します。

アスピリンは、軽度の痛み、疼痛、発熱を軽減する一般的な薬剤です。心臓発作や軽度な脳卒中の予防にも使用されます<sup>5</sup>。アスピリンは経口投与用の錠剤として入手でき、1 錠あたり 81 ~ 650 mg のアスピリンが含まれています。これまで、アスピリンとその 6 つの類縁物質を同時に分離する分析法が文献に 1 件だけ見つっていますが、この分析法は MS に対応しない条件下で行われます<sup>6</sup>。米国薬局方では、アスピリン錠剤の USP モノグラフに指定されているのは、1 種類の不純物のみです<sup>7</sup>。

このアプリケーションノートでは、Fusion QbD (S-Matrix Corporation、Eureka、CA、USA による) 分析法開発ソフトウェアを使用して、アスピリン API およびその類縁物質を対象とする MS 対応分析法を開発します。Fusion QbD 分析法開発ソフトウェアは、最適で頑健な分析法の DoE 試験、統計的データ分析、数学モデリングを実行するために適用されます。実験は、データクロマトグラフィソフトウェア (CDS) によってコントロールされる、PDA および ACQUITY QDa 検出器と統合された ACQUITY Arc システムで実行されます。最終分析法では、MS 対応移動相を使用して、すべての対象分析種が分離され、アスピリン錠剤処方への分析に適しています。

## 実験方法

### サンプルの説明

#### アスピリンおよび類縁物質の混合物

類縁物質およびアスピリン API を含むそれぞれのストック溶液は、希釈液 (0.1% ギ酸含有水/アセトニトリル (60:40)) 中に、それぞれ 1.0 mg/mL および 5.0 mg/mL で調製しました。API のストック溶液は、希釈液で 0.1 mg/mL に希釈し、類縁物質を 10% 濃度でスパイクしました。この試験で使用したアスピリンおよび欧州薬局方<sup>6</sup>で指定されている類縁物質が、表 1 にリストされています。

化合物	名前	分子式	モノイソトピック質量 (Da)	構造
アスピリン API	2-アセトキシ安息香酸、 O-アセチルサリチル酸	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	180.04	
不純物 A	p-サリチル酸、4-ヒドロキシ安息香酸	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	138.03	
不純物 B	4-ヒドロキシ-1,3-ベンゼンジカルボン酸、 4-ヒドロキシイソフタル酸	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	182.02	
不純物 C	サリチル酸、2-ヒドロキシ安息香酸、o- ヒドロキシ安息香酸	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	138.03	
不純物 D	アセチルサリチル酸、 2- (アセチルオキシ) 安息香酸	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	300.06	
不純物 E	2- ( (2-ヒドロキシベンゾイル) オキシ) 安息香酸、サルサレート	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	258.05	
不純物 F	2-アセトキシ安息香酸無水物、 O-アセチルサリチル酸無水物、	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>	342.07	

表 1. 分析法開発に用いる化合物のリスト

### アスピリン錠剤

粉碎した錠剤を、希釈液（0.1% ギ酸含有水/アセトニトリル（60:40））中でアスピリン 1.6 mg/mL で溶解し、10 分間超音波処理しました。抽出後、サンプル試験溶液を 3,000 rpm で 10 分間遠心分離し、希釈液で 0.1 mg/mL に希釈しました。溶液は、分析前に 0.2  $\mu$ m ナイロンシリンジ（ウォーターズ製品番号 [WAT200524 < https://www.waters.com/nextgen/us/en/shop/sample-preparation--filtration/wat200524-acrodisc-syringe-filter-nylon-13-mm-02--m-aqueous-100-pk.html >](https://www.waters.com/nextgen/us/en/shop/sample-preparation--filtration/wat200524-acrodisc-syringe-filter-nylon-13-mm-02--m-aqueous-100-pk.html)）フィルターにより、ろ過しました。

## 分析条件

LC システム:	ACQUITY Arc システム、パンププレヒーター付き カラムヒーター/クーラー
検出:	PDA および ACQUITY QDa
バイアル:	LCMS マキシマムリカバリー 2 mL バイアル、製品 番号 600000670CV

## 分析法開発条件

カラム:	すべてのカラムは 4.6 $\times$ 100 mm、2.5 $\mu$ m XSelect HSS T3 XSelect BEH C <sub>18</sub> XSelect CSH C <sub>18</sub> XSelect HSS PFP
カラム温度:	40 °C
サンプル温度:	10 °C
注入量:	10 ~ 15 $\mu$ L
流速:	1 ~ 1.5 mL/分
移動相:	A: アセトニトリル B: メタノール C: 100 mM ギ酸水溶液 D: 100 mM 水酸化アンモニウム水溶液

グラジエント:	5 ~ 95% 有機溶媒
洗浄溶媒:	パージ/サンプル洗浄: 水/アセトニトリル (60:40) シール洗浄: 水/アセトニトリル (90:10)
検出器の設定:	PDA: 210 ~ 400 nm (237 nm で抽出)

## 最終分析法条件

カラム:	XSelect HSS T3、4.6 × 100 mm、2.5 μm
カラム温度:	40 °C
サンプル温度:	10 °C
注入量:	10 μL
移動相:	A: 0.1% ギ酸水溶液 B: 0.1% ギ酸アセトニトリル溶液
洗浄溶媒:	パージ/サンプル洗浄: 水/アセトニトリル (60:40) シール洗浄: 水/アセトニトリル (90:10)
検出器の設定:	PDA: 210 ~ 400 nm (237 nm で抽出)

## グラジエントテーブル

時間 (分)	流速 (mL/分)	%A	%B	曲線
初期条件	1.3	95.0	5.0	6
0.10	1.3	95.0	5.0	6
7.00	1.3	5.0	95.0	6
8.50	1.3	5.0	95.0	6
8.60	1.3	95.0	5.0	6
12.00	1.3	95.0	5.0	6

## MS 条件

MS 検出器: ACQUITY QDa (パフォーマンス)

イオン化モード: ESI-

取り込み範囲: 50~450 m/z

キャピラリー電圧: -0.6 kV

コーン電圧: 2 V

データ: セントロイド

## ソフトウェア

クロマトグラフィーデータシステム (CDS) : Empower 3 FR4 SR2

分析法開発ソフトウェア: S-Matrix Corporation 社 Fusion QbD ソフトウェア  
、バージョン 9.9.0.650 SR2b

---

## 結果および考察

この試験で使用した分析法開発アプローチでは、分析法性能の目標の定義および重要な分析法パラメーターのリスク評価の実施から始まり、続いてスクリーニングと最適化 DoE 試験を行います（図 1）。

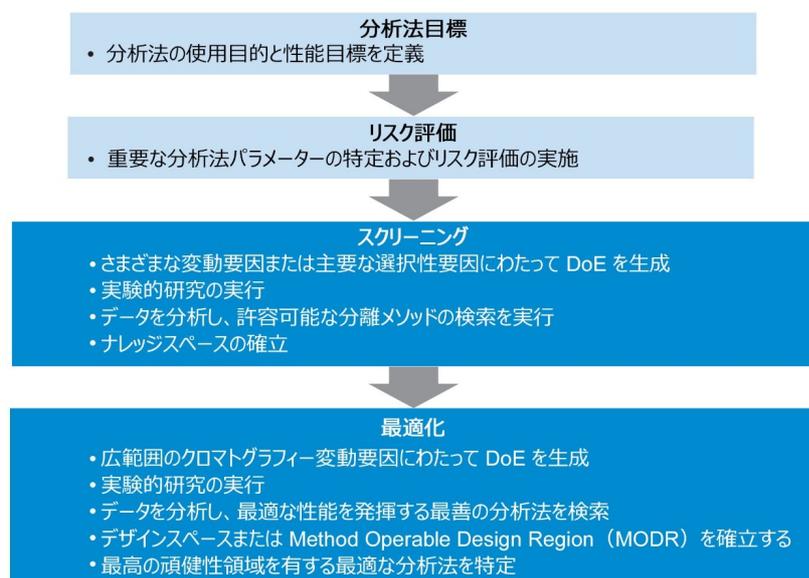


図 1. 試験の分析法開発アプローチ

## 分析法の目標

分析法の目標は、分析法の意図する目的、測定対象、測定の性能基準を説明する、分析目的のセットです。アスピリンおよび類縁物質の場合、以下の分析法性能目標が含まれます。

- 分析法では、アスピリンの医薬品有効成分（API）および類縁物質が、すべての分析種の間で USP 分離度 2.5 以上で分離される必要があります。
- 分析法は、質量分析計で同定するために、MS 対応の条件で動作する必要があります。
- 分析法は、以下のシステム適合性基準を満たしている必要があります。
  - USP ピークテーリング係数  $\leq 1.2$
  - ピーク面積 %RSD  $\leq 2.0$
  - 保持時間 %RSD  $\leq 1.0$
- 分析法は、アスピリン錠剤の USP モノグラフに指定されている分析法許容基準 90.0 ~ 110.0%<sup>7</sup>、および繰り返し調製の精度 RSD 5% 未満を満たす必要があります。

## リスクアセスメント

リスク評価では、重要な分析法パラメーター（CMP）が特定され、分析法によって生成されるデータの品質への最も大きな影響について評価されます<sup>1</sup>。分析法の目標達成能力に影響する可能性がある高リスクパラメーターを、

堅実なクロマトグラフィー科学、過去の知識、経験に基づいて評価します。

アスピリンおよび類縁物質の場合、リスク評価のための分析法パラメーターの選択は、文献および科学的経験中に見つかる分析種の情報に基づきました。この場合、カラムケミストリー、移動相の pH、バッファー、溶媒の種類が、選択性、保持性、ピーク形状に最も大きな影響を与える重要な分析法パラメーターとして特定されました（図 2）。そのため、これらについて分析法開発のスクリーニング段階で詳しく調査しました。流速、グラジエント時間、勾配、注入量などのその他のクロマトグラフィーパラメーターが、分析種間の分離度に影響することがあります。これらのパラメーターは簡単にコントロールできるため、重要とは見なされませんでした。サンプル前処理では、原薬および製剤に用いる溶媒および抽出手順の選択が、分析手順によって生成される測定の正確度と精度、およびサンプル溶液の安定性に大きな影響を与えられられました。

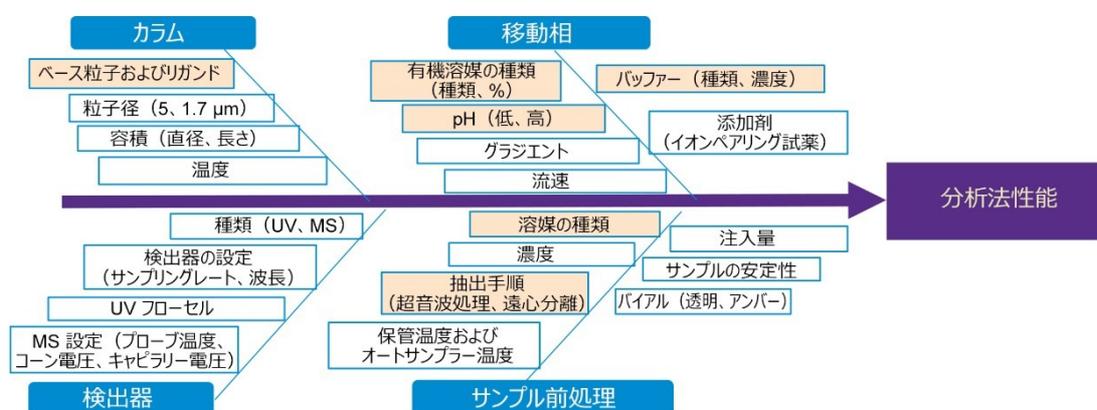


図 2. 分析法パラメーターのリスク評価のためのフィッシュボーン図。重要なパラメーターは黄色で示されています。

## 実験計画法 (DoE)

Fusion QbD ソフトウェアを使用して、スクリーニング段階用および最適化段階用に別個の DoE 試験を作成しました。Fusion QbD 分析法開発ソフトウェアにより、部分要因を使用して、実験スペース全体からランダムな点を均一に選択し、完全要因より少ない分析回数とより短い時間で行える最も効率的な実験デザインを作成しました<sup>8-10</sup>。各段階の DoE は、Empower ソフトウェアにエクスポートされ、これによって、DoE の実行全体の装置メソッド、平衡化、カラムコンディショニングステップが含まれているサンプルセット分析法（注入の順序）が自動的に生成されました。分析が完了すると、解析済みデータが Fusion QbD にインポートされ、統計分析と最適条件の数値検索が行われました。

## スクリーニングの DoE

スクリーニングの目的は、アスピリン API および関連する類縁物質の許容される分離に最適な条件を特定することでした。カラムケミストリー、有機溶媒、pH、グラジエント時間など、選択性に最も大きい影響を与えるパラメーターをスクリーニングしました。広い選択性範囲を反映するため、充填剤やリガンドが異なるカラムを使用しまし

た。カラムマネージャーを使用して、カラムを手動で切り替えることなく、すべてのカラムを、アセトニトリルとメタノールを用いた1回のクロマトグラフィー分析でスクリーニングしました。分析種が酸性であることから、0.1% ギ酸と0.1% 水酸化アンモニウムを混合した低 pH 移動相を選択しました。Fusion QbD ソフトウェアによる DoE スクリーニング試験の変動要因およびその範囲には、以下が含まれます。

- カラム： CSH C<sub>18</sub>、 BEH C<sub>18</sub>、 HSS T3、 HSS PFP
- 溶媒： アセトニトリルおよびメタノール
- 移動相 pH： 2.74、 3.40、 4.97
- グラジエント時間： 7～13 分（5～95% 有機）

流速（1 mL/分）、注入量（10 μL）、カラム温度（40 °C）などの分析法パラメーターは一定に維持されました。Empower の結果およびクロマトグラフィートレースデータは、トレンドレスポンスを生成し、ユーザー定義の分離目標に基づいて最適な分析法を数値検索するために、Fusion QbD ソフトウェアにインポートされました。

Fusion QbD ソフトウェアで入力した分析法のレスポンス目標の設定には、以下が含まれます。

- USP 分離度が 2.5 以上のピーク数： 5～6 で最大化
- USP テーリングが 1.2 以下のピーク数： 6～7 で最大化
- 最初のピーク - 保持係数 ( $k^*$ )： 2.0～3.0 で最大化
- 最後のピーク - 保持時間： 6～8 で最小化

数値検索により、最適な分離は、アセトニトリル、8.3 分のグラジエントの 0.1% ギ酸水溶液（pH 2.74）、HSS T3 カラムを使用して達成できると判断されました。これらの条件でのクロマトグラフィートレースの実行により、すべてのピークでベースライン分離が得られました（図 3）。

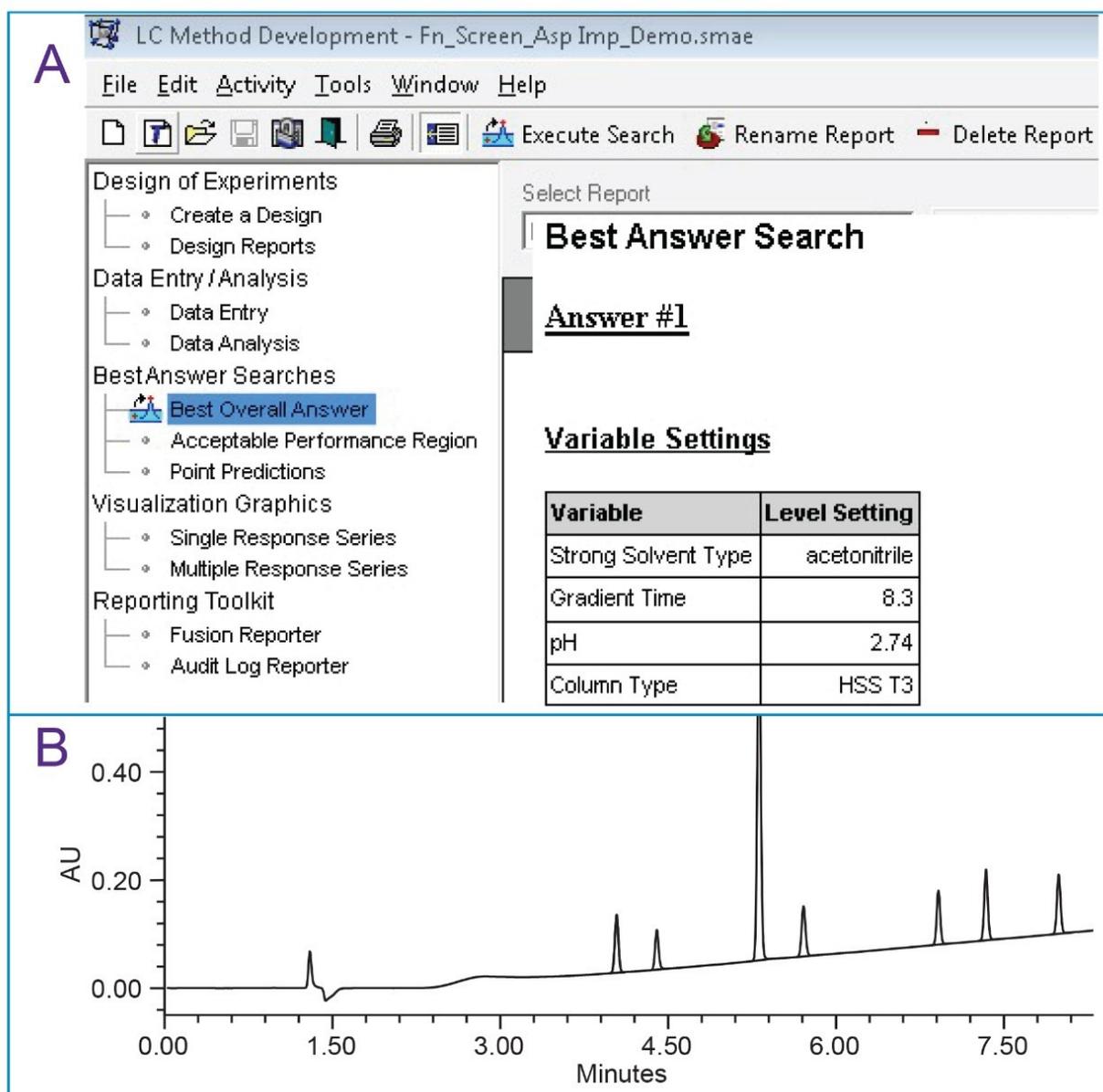


図 3. スクリーニングの結果。Fusion QbD ソフトウェアによる最適な分析法条件の数値検索 (A)、および Empower で 237 nm でのクロマトグラフィー分離 (B)。

## 最適化の DoE

スクリーニングステップの分析法によって許容可能なクロマトグラフィー分離が得られた一方で、この条件をさらに最適化し、分離目標設定を満たしつつ、分析時間を短縮し、注入量を増加して不純物に対する感度を高めました。最適化では、グラジエント時間、注入量、流速、カラム温度の影響を調べました。Fusion QbD ソフトウェアによる DoE 最適化の範囲：

- グラジエント時間：6～8分

- 注入量: 10 ~ 25  $\mu$ L
- 流速: 1.0 ~ 1.5 mL/分
- カラム温度: 40 ~ 44  $^{\circ}$ C

Empower から Fusion に結果をインポートした後、最適な分析法は、流速 1.3 mL/分 で 7 分、注入量 10  $\mu$ L、カラム温度 40  $^{\circ}$ C であることが特定されました。これらの条件は、許容性能領域のボックス内の中心点 (T) にあります (図 4)。四角形の周囲の予測ポイント (A ~ D) は、分析法が USP 分離度、ピークテーリング、 $k^*$ 、および最後のピークの保持時間の目標に適合する信頼限界を表しました。この四角形内の領域は、デザインスペースまたは Method Operable Design Region (MORD) と呼ばれ、許容可能で頑健な分析法性能の領域を表します。全般的に、影が付いていない領域は、分析法がすべての分離目標設定を満たしている条件を示し、影付きの領域は許容できない性能領域を示します。

図 4 の予測ポイント (A ~ D) の条件は Fusion から Empower にエクスポートされ、流速およびグラジエント時間の変更による影響を受けないままであることが、実験的に確認されました。クロマトグラフィーデータによって、一連の試験条件で分離が許容できることが示されました (図 5)。さらに、レスポンス表面プロットは視覚的に評価され、USP 分離度やピークテーリングなどのレスポンスでの分析法の変動要因の複合効果が調べられました。たとえば、グラジエント時間および流速の影響により、グラジエント時間 7 分で最高の分解能が得られ (図 6A)、流量約 1.3 mL/分 でピークテーリングが最小であることが実証されました (図 6B)。これらは赤色と緩やかな傾斜で示されています。

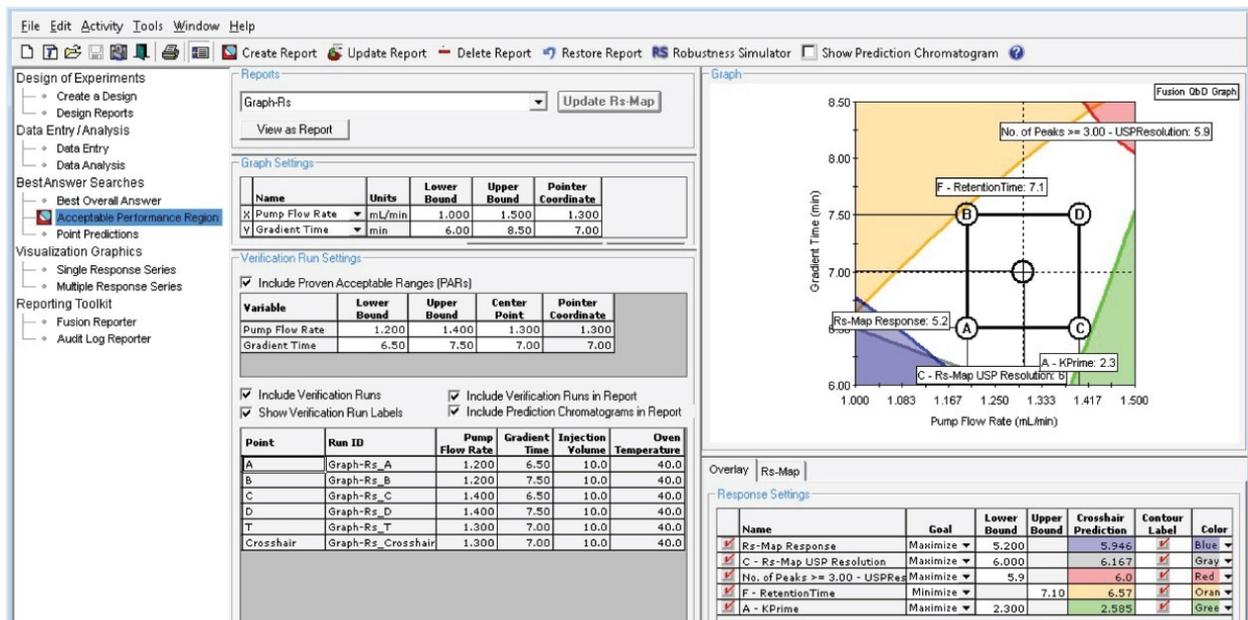


図 4. Fusion QbD ソフトウェアによって決定された分析法の許容性能範囲。証明済みの許容範囲 (PAR) の四角形またはデザインスペース (分析法の許容性能の頑健な範囲を含む)。

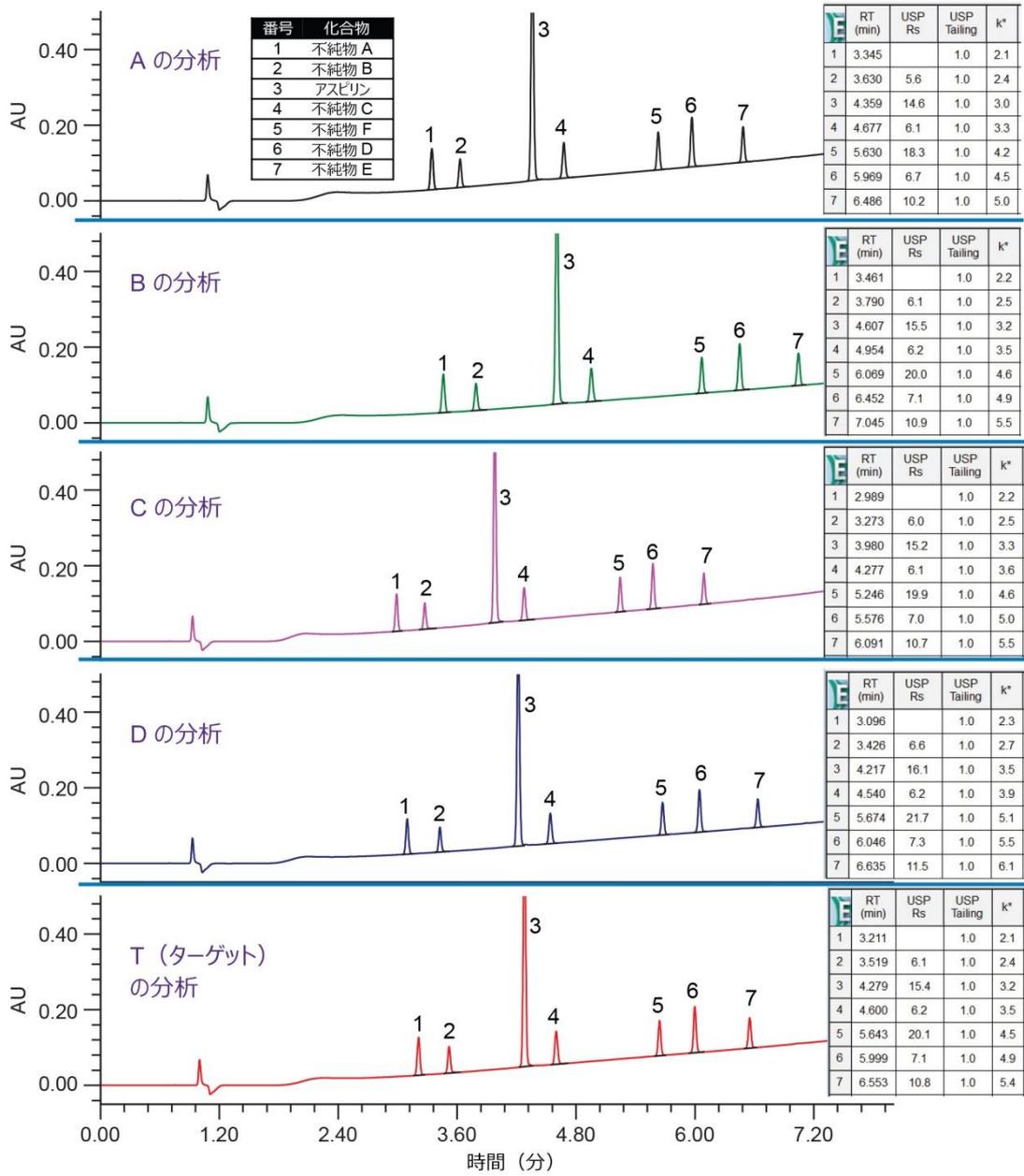
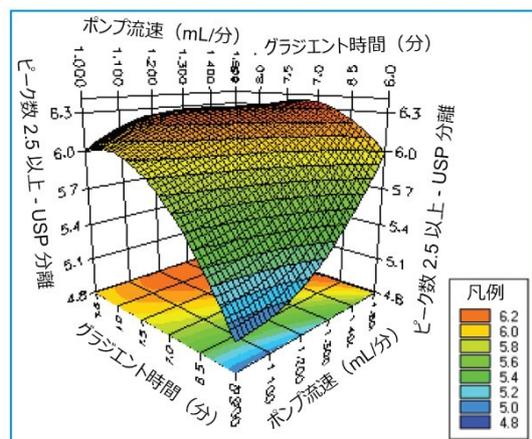


図 5. デザインスペースの周囲の予測点 (A ~ D) および中心の最終分析法 (分析 T) の検証

A. ピーク数 2.5 以上 - USP 分離度レスポンス表面  
 注入量 = 10.0、オープン温度 = 40.0



B. ピーク数 1.2 以下 - USP 分離度レスポンス表面  
 注入量 = 10.0、オープン温度 = 40.0

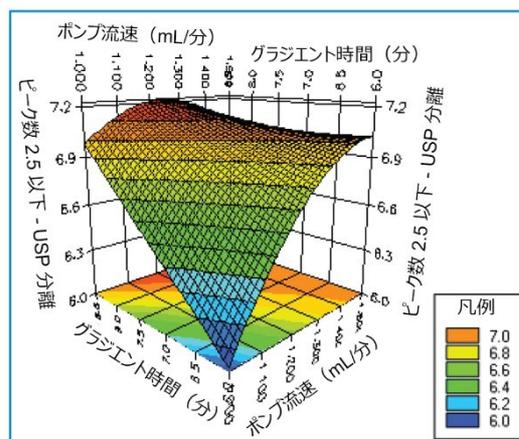
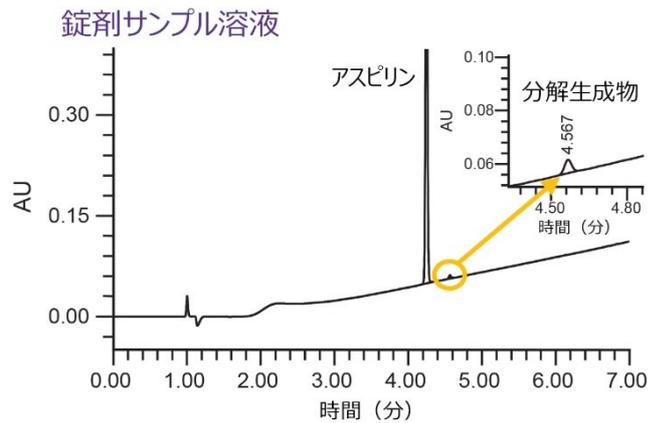


図 6. Fusion QbD ソフトウェアのレスポンス表面グラフ。USP 分離度 (A) および USP ピークテーリング係数での変動要因の相互作用を示す。

## サンプル希釈液の最適化

この分析法開発中に、アスピリンの溶液中での溶解性と安定性を確認するために、さまざまな希釈液の適合性を評価しました。水/メタノール (80:20) が含まれている希釈液中で、アスピリンが分解していることが確認されました。以前に発表された研究により、アスピリンは水系の条件下で加水分解を受けてサリチル酸 (不純物 C) になることがわかっています<sup>11</sup>。この場合、さまざまな水と有機溶媒の比率が含まれている希釈液中でのアスピリンの分解を調査する試験を行いました。この試験では、アスピリン錠剤を 80:20、60:40、50:50 の比率の水/アセトニトリルおよび 0.1% ギ酸含有メタノール溶媒に溶解しました。データにより、水/メタノールによる希釈で、水/アセトニトリルの場合と比較して、アスピリンの分解が最大になることが示されました (図 7)。そのため、0.1% ギ酸含有水/アセトニトリル (60:40) を希釈液として使用して、標準試料および錠剤サンプルの溶液を調製しました。さらに、すべての溶液を -20 °C で保管しました。



希釈剤 水/メタノール	% 分解物
80:20	2.57
60:40	2.46

希釈剤 水/アセトニトリル	% 分解物
80:20	0.53
70:30	0.43
60:40	0.36
50:50	0.36

図 7. サンプル調製最適化のための希釈液の試験。すべての希釈液に 0.1% ギ酸が含まれています。

## 最終分析法

分析法開発の成功を、分析法によって生成された結果と、分析法の目標に記載されている性能要件を比較することによって、評価しました。最終分析法では、実験のセクションに記載されている MS 対応条件下で操作して、すべての分析種が USP 分離度の要件 2.5 以上を十分に上回って分離され、すべてのシステム適合性基準が満たされました (図 8)。正確度は、錠剤サンプル溶液からのアスピリンの回収率 (%) を計算することによって判定しました (図 9)。回収率は 94.2 ~ 97.0% であり、アスピリン錠剤の USP モノグラフに記載されている分析基準 90 ~ 110% に適合しました<sup>7</sup>。さらに、6 回の繰り返し調製での精度は、仕様 5% RSD 未満を満たしました。

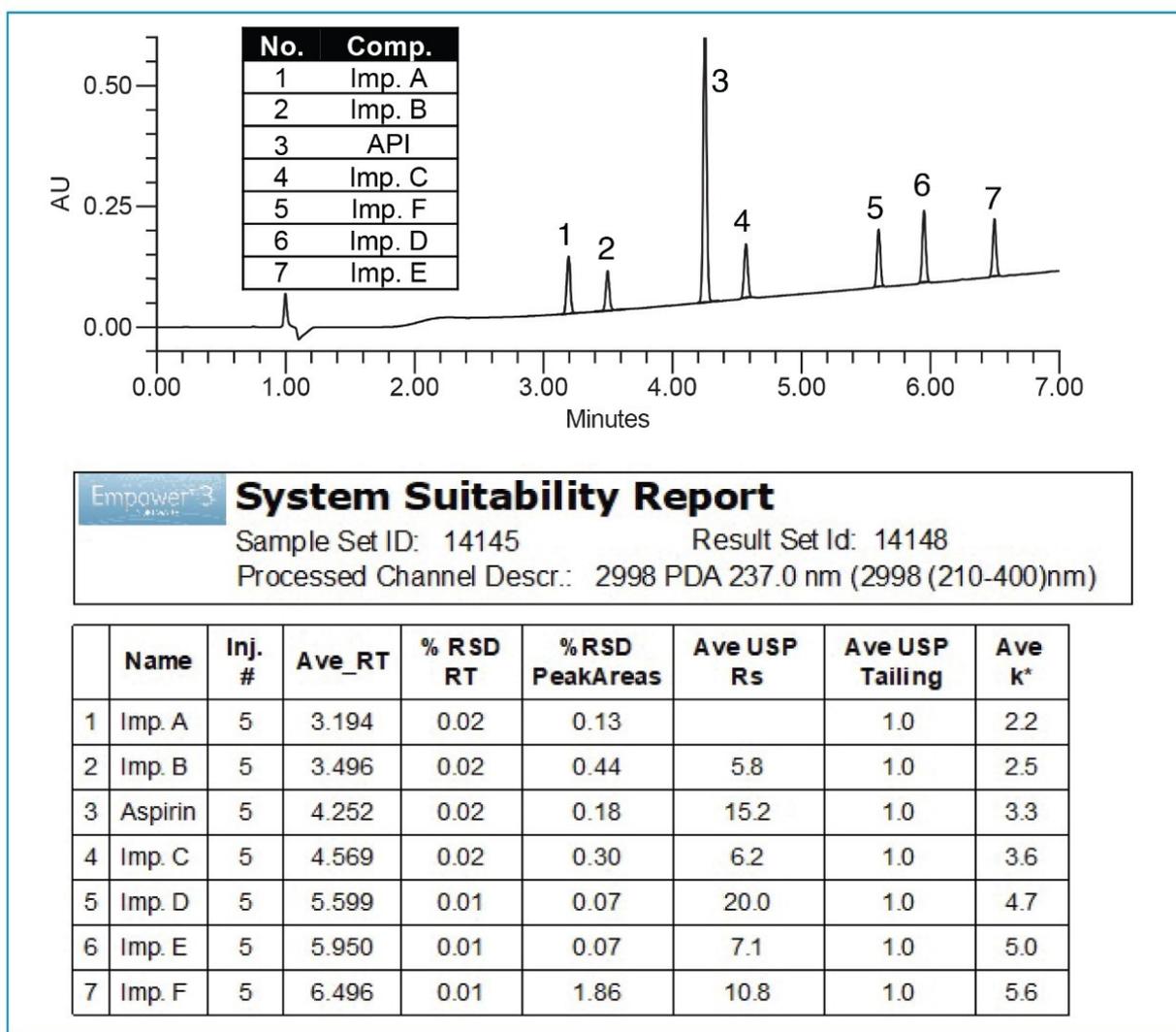


図 8. アスピリン API および類縁物質の標準混合液を 5 回繰り返し注入したシステム適合性試験の結果。最終分析法は 237 nm で測定します。

Empower 3 Labs	<b>Accuracy Results</b>	
	Sample Set ID: 2589	Result Set Id: 2735
	Processed Channel Descr.: 2998 Ch1 237nm@4.8nm,	

	SampleName	RT	Area	% Rec
1	Tab Prep 1, 0.1mg	4.272	1164309	97.00
2	Tab Prep 2, 0.1mg	4.271	1162569	96.86
3	Tab Prep 3, 0.1mg	4.271	1137353	94.76
4	Tab Prep 4, 0.1mg	4.269	1148391	95.68
5	Tab Prep 5, 0.1mg	4.269	1130876	94.22
6	Tab Prep 6, 0.1mg	4.269	1155648	96.28
	Mean			95.8
	Std. Dev.			1.1
	% RSD			1.18

図 9. 錠剤からのアスピリン API の回収率

## コントロール戦略

基準を満たすデータ品質で、一貫した性能と出力を得るために実施する必要があるコントロールを決定するため、リスク評価と実験調査の結果に基づいてコントロール戦略が提案されました。

この試験により、流速およびグラジエント時間が、分析種間の分離度に最も大きく影響することが示されました。これらのパラメーターは、装置メソッドを使用してセットアップし、簡単にコントロールできます。サンプル調製については、アスピリン API および錠剤は、0.1% ギ酸含有 40 ~ 50% アセトニトリルが含まれている希釈液に溶解する必要があります。標準溶液およびサンプル溶液は、分解を最小限に抑えるために -20 °C で保管する必要があります。

## 結論

Fusion QbD 分析法開発ソフトウェアを用いて、アスピリンおよび類縁物質を高信頼度で迅速に分析する頑健な分析法の開発に成功しました。最終分析法は、分析法の性能の目標と基準をすべて満たしました。MS 対応条件で動作し、これによってピーク同定結果の確認に ACQUITY QDa 質量検出器を使用できました。Fusion QbD ソフトウェアを Empower CDS と併用することで、DoE の生成からデザインスペースの確立まで、分析法開発プロセス全体が合理化されました。シームレスなインターフェースにより、データ取り込みのための Fusion DoE の Empower への迅速なエクスポート、および統計的モデリングのための結果の Fusion へのインポートが可能になりました。Fusion で生成されたレスポンス表面グラフは、分離度やピークテーリングなど、分析法のレスポンスに最も大きく影響する変数を特定するのに役立ちました。最後に、分析法が日常的に性能目標に適合するように制御すべきパラメーターを特定するための、コントロール戦略が確立されました。

全体として、DoE ベースのアプローチを適用することで、開発した分析法の頑健性が向上し、分析法によって生成されるデータ品質が保証されます。Fusion QbD 分析法開発ソフトウェアを使用することで、ACQUITY Arc システムと Empower CDS により、分析ラボでは信頼性と再現性の高い分析法を迅速に開発できます。結果として、分析法の正しいバリデーション、および複数のラボにわたる移管や委託先への移管が可能になります。

---

## 参考文献

1. Tome, T. Zigart, N. Casar, Z. Obreza, A. Development and Optimization of Liquid Chromatography Analytical Methods by Using AQbD Principles: Overview and Recent Advances. *Organic Process Research and Development*. 2019, 23, 1784–1802.
2. Guadin, K. Ferey, L. Quality by Design: A tool for Separation Method Development in Pharmaceutical Laboratories. *LCGC*. 2016, 29 (10), 16025.
3. Zigart, N. Casar, Z. Development of a Stability-Indicating Analytical Method for Determination of Venetoclax Using AQbD Principles. *ACS Omega*. 2020, 5, 17726–17742.
4. Proposed New USP General Chapter: The Analytical Procedure Lifecycle <1220>, The United States Pharmacopeia Convention. *Pharmacopeia Forum*, 43(1), Jan-Feb 2017.
5. The American Society of Health-System Pharmacists®  
<https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682878.html> <  
<https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682878.html>> , January 2021.
6. Ph.Eur. Monograph. Acetylsalicylic Acid. *The European Pharmacopeia* 10.0.01/2017:0309.
7. USP monograph for Aspirin Tablets. *United States Pharmacopeia* USP 43-NF 38, official May 1, 2020.
8. Fusion QbD Software, LC Method Development User's Guide. S-Matrix Corporation.

9. Fusion QbD Software, LC Method Development Tutorial.S-Matrix Corporation.
10. Fusion QbD Software, Data Exchange User' s Guide – Waters Empower 2 and 3.S-Matrix Corporation.
11. Bakar, S.K. Niazi, S. Stability of Aspirin in Different Media.Research Articles.1983, 72:9, 1024–1026.

---

## ソリューション提供製品

[ACQUITY Arc システム <https://www.waters.com/134844390>](https://www.waters.com/134844390)

[ACQUITY QDa 質量検出器 <https://www.waters.com/134761404>](https://www.waters.com/134761404)

[Empower クロマトグラフィーデータシステム <https://www.waters.com/10190669>](https://www.waters.com/10190669)

[Fusion 分析法開発ソフトウェア <https://www.waters.com/waters/Fusion-Method-Development-Software/nav.htm?cid=10137325>](https://www.waters.com/waters/Fusion-Method-Development-Software/nav.htm?cid=10137325)

720007177JA、2021 年 3 月