

平面性を有するコアシェル型逆相カラム-HPLCでの ジルチアゼム類の分離選択性と迅速製剤分析法の開発

西 博行¹⁾, 川畑 公平¹⁾, 稲垣 昌宣¹⁾, 土井 美歩²⁾, 澤田 侑里³⁾

Selectivity in the Separation of Diltiazem and its Related Substances by HPLC with
Core-shell Type Reversed-phase Columns Having a Planar Moiety and
Development of a Fast Analysis of Diltiazem Formulations

Hiroyuki NISHI¹⁾, Kohei KAWABATA¹⁾, Masanori INAGAKI¹⁾, Miho DOI²⁾ and Yuri SAWADA³⁾

¹⁾ 薬学科, 薬学部,
安田女子大学

²⁾ 株式会社ココカラファインヘルスケア

³⁾ アルカ調剤薬局

Abstract

Recently UHPLC, where smaller particle (2~3 μm) packing materials are employed, is progressing rapidly. Higher performance (higher theoretical plate number, lower theoretical plate height) and fast analysis can be obtained by the UHPLC, compared with the conventional HPLC with the usual size packing materials (5 μm). In this study, core-shell (CS) type packing materials (particle size 2.6 μm , column length 10 cm) are used for the separation of diltiazem (DIL), 8-chlorodiltiazem, and those related substances such as trans-form and deacetyl-form (DIL-OH). Four CS type reversed-phase columns, including a phenyl column and a phenyl-hexyl column both having a planar moiety, are investigated with the mobile phase containing acetonitrile as an organic solvent. Among four CS type columns, a Cholestyler column gave large R_s values for the separation between isomers such as cis-form (DIL) and its trans-form, n-propyl paraben and isopropyl paraben. On the other hand, separation of DIL and DIL-OH was successful by employing a phenyl column and a phenyl-hexyl column. For the separation of 8-chlorodiltiazem and its related substances, the tendency was the same as in DIL. Finally, assay and content uniformity testing of DIL formulations such as tablets and injections, purity testing (related substances) of DIL drug substances and formulations were successfully performed within 100 s, showing the usefulness of this type column as a tool of high throughput analysis.

Key words: Diltiazem, deacetyl-form, HPLC, core-shell type packing materials, biphenyl column

1. はじめに

医薬品開発においては、分析業務の効率化や生産性の向上を目的とした、分析のハイスループット化が急務となっている。これに対応すべくHPLC分析では、汎用タイプの充てん剤粒子径（5～7 μm）より、更に小さな粒子径（2 μm 程度）充てん剤カラムを用いる超高速分析技術（Ultra-HPLC：UHPLC）が開発され^{1),2)}、利用されている。しかし、充てん剤の微粒子化は分析時間の短縮に繋がるものの、カラムの圧損が急激に大きくなる。また、カラムの寿命にも影響する。

そこで、新たにコアシェル（Core-shell, CS）型充てん剤が注目されている^{3),8)}。このタイプの充てん剤では、試料が分配できない非多孔質シリカゲルをコア（中心核）として、その表面に多孔質シリカゲル層を被覆させる（図1）。シェル層の厚さは様々であるが今回検討に用いた粒子径 2.6 μmのKinetex[®]では、シェル層は 0.35 μm でコア層は 1.9 μm である³⁾。試料はシェル層と分配するのでこの層が薄いほど高性能となる。また、カラムの圧損は粒子径全体に対して働くため、2 μm 以下の全多孔性UHPLC専用充てん剤のカラムと比べて、2.6 μm 程度のCS型充てん剤のカラムは比較的低い圧損で使用できる^{8),9)}。そのため、UHPLC専用装置でなく、既存のHPLC装置を流路系や検出器のセル容量、時定数等を最適化することでそのまま用いることができる。

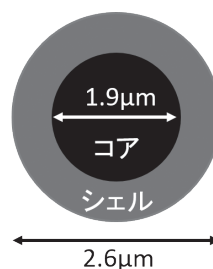
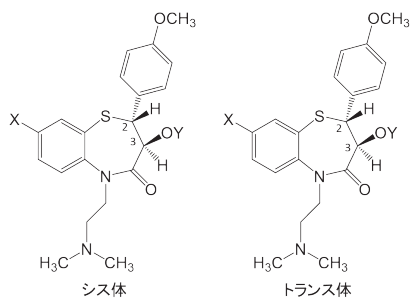


図1 CS型充てん剤

我々は 5 μm 粒子径を用いる従来のHPLC法に対し、既存のHPLC装置が使用でき、かつ高性能が得られるCS型充てん剤カラムに着目し、医薬品分析の迅速化および複雑な成分が含まれる生薬分析への応用について、継続して検討している。医薬品では感冒薬類⁸⁾、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）⁸⁾、高血圧薬ジルチアゼム類^{9),10)}、コルチコステロイド類¹¹⁾、水溶性ビタミン類¹²⁾、また、生薬あるいは生薬成分としては、ベルベリン（オウバク、オウレン）^{13),14)}、コデイン類^{15),16)}、ギンゲロール類（ショウキョウ、カンキョウ）¹⁷⁾、センノシド類（センナ、ダイオウ）¹⁸⁾等について報告した。

本研究ではカルシウムチャンネルブロッカーに分類される高血圧薬ジルチアゼムを取り上げ、その 8-クロロ誘導体、また、これらの主不純物で主分解物である脱アセチル体、異性体であるトランス体（図2）を対象に、CS型充てん剤カラムを用いた逆相HPLCでの分離選択性について検討を行った。なお、ジルチアゼムとその類縁物質については既にC18カラムとして、2.2 μm の全多孔性UHPLC充てん剤（カラム長さ5 cm）、2.6 μm のCS型充てん剤（カラム長さ10 cm）を用い、メタノールを移動相の有機溶媒とした検討について報告した^{9),10)}。今回は新たに開発されたC18以外の様々な固定相部位を持つCS型逆相カラム、特に平面性を有するフェニル系のカラムを用い、カラムの圧損がメタノールより低いアセトニトリルを移動相有機溶媒とする方法について検討を行った。また、カラム固定相形状の分離選択性に及ぼす影響を検討するため、ジルチアゼム（シス体）の異性体であるトランス体も新たに対象として加えた¹⁹⁾。最後にこれらの結果を踏まえ、製剤分析への適用についても検討し、ジルチアゼム錠 60 mg 及びジルチアゼム注射用 10 mg 等の、純度試験、定量、含量均一性試験を行った。



化合物	X	Y
DIL	H	COCH ₃
DIL-OH	H	H
DIL-trans	H	COCH ₃
CHL	Cl	COCH ₃
CHL-OH	Cl	H
CHL-trans	Cl	COCH ₃
CHL-trans-OH	Cl	COCH ₃

図2 ジルチアゼムとその誘導体及び類縁物質の構造

2. 実験方法

2.1 試料および試薬

p-ヒドロキシ安息香酸メチル（メチルパラベン、MeP）、*p*-ヒドロキシ安息香酸エチル（エチルパラベン、EtP）、*p*-ヒドロキシ安息香酸*n*-プロピル（*n*-プロピルパラベン、*n*PrP）、*p*-ヒドロキシ安息香酸イソプロピル（イソプロピルパラベン、*i*PrP）、*p*-ヒドロキシ安息香酸ブチル（ブチルパラベン、BuP）、ボイドポリューム（ t_0 ）のマーカ物質としてウラシル（U）、また、塩酸、緩衝液調製用に用いたリン酸（85%）およびリン酸二水素カリウムは、すべて富士フィルム和光純薬株（東京）の試薬特級を購入し、使用した。HPLC用アセトニトリル（ACN）、メタノール（MeOH）は、富士フィルム和光純薬株から購入したものを使用し、水はElixUV純水製造装置（日本ミリポア社）を用いて精製したものを用いた。緩衝液のpHは、メトラートレド社製セブンイージを用いて調整した。

検討に用いたジルチアゼムとその類縁物質は以下のとおりである。ジルチアゼム塩酸塩（活性体：2*S*,3*S*-シス体）（DIL）、8-クロロジルチアゼムマレイン酸塩（活性体：2*S*,3*S*-シス体）（CHL）及びそれぞれの脱アセチル体（DIL-OH、CHL-OH）とトランス体（DIL-trans（2*R*,3*S*体）、CHL-trans（2*R*,3*S*体）、CHL-transの脱アセチル体（CHL-trans-OH）は、いずれも田辺三菱製薬株（旧田辺製薬株）から入手したものをそのまま用いた。ジルチアゼム原薬3ロットは田辺三菱製薬株（旧田辺製薬株）から入手し、ジルチアゼム製剤であるヘルベッサ[®]錠60の4ロット、ヘルベッサ[®]注射用10の3ロット（以上、いずれも田辺三菱製薬株）は、市場品を用いた。

パラベンの分離の検討に用いた混合試料溶液は以下のように調製した。各パラベン及びウラシル100mgをとり、MeOHに溶かしそれぞれ100mLとし、各パラベンの原液とした。この原液それぞれ5mLをとり、0.01mol/L塩酸試液を加えて50mLとしてパラベン混合液（ウラシルを含む）を調製した（各パラベン0.01%溶液）。ジルチアゼム類及びその誘導体の分離の検討に用いた混合試料溶液は、各標品それぞれ10mgを量り、MeOHを加えて溶かし、10mL溶液とする。これらをそれぞれ1mLとり、0.01mol/L塩酸試液を加えて10mLとし、分離検討用の混合試料溶液とした（各化合物0.01%溶液）。

2.2 装置及びカラム

HPLC装置は(株)島津製作所(京都)のProminence装置一式(UHPLC対応)を使用した。ポンプはLC-20AB(耐圧上限 40 MPa、約 400 kg/cm²)、オートインジェクターはSIL-20ACを用い、多波長検出器としてSPD-M20A、システムコントローラはCBM-20A、カラムオープンはCTO-20Aを、また、デガッサーDGU-20A3を使用した。なお、クロマトグラムのモニターは、波長 254 nm 及び 210 nm で行い、カラムオープンは原則、40℃一定温度とした。流速も原則、1.0 mL/min とした。なお、UHPLCの性能を発揮させるためにカラム直後の配管は内径 0.1 mm のものを用いたが検出器のセルは通常の 10 µLのものを使用し、スリット幅は 8 nm (他に 1.2 nm 選択可能)とした。検出器の時定数(レスポンス)及びサンプリングタイムは、初期設定値(640 ms)から 80 ms とした。

CS型充てん剤のカラムとしては、Kinetex[®] EVO C18 (2.6 µm、4.6 mm i.d.×100 mm)、平面性を有するカラムとして、Kinetex[®] Biphenyl (2.6 µm、4.6 mm i.d.×100 mm)、Kinetex[®] Phenyl-hexyl (2.6 µm、4.6 mm i.d.×100 mm) (以上、(株)島津製作所(京都))、及び COSMOCORE[®] Cholester (2.6 µm、4.6 mm i.d.×100 mm、ナカライテスク(株)(京都))を使用した。これらの固定相部位を模式的に図3に示す。ピークの理論段数 N 、理論段高さ H 及び分離度 R_s は、(株)島津製作所(京都)のProminence装置一式に搭載されているデータ解析ソフトを用いて計算した。移動相は、0.05 mol/Lリン酸緩衝液(pH 3.0)あるいは水とACNの混液を用い、使用前にメンブレンフィルター(0.46 µm)でろ過し、分析に供した。

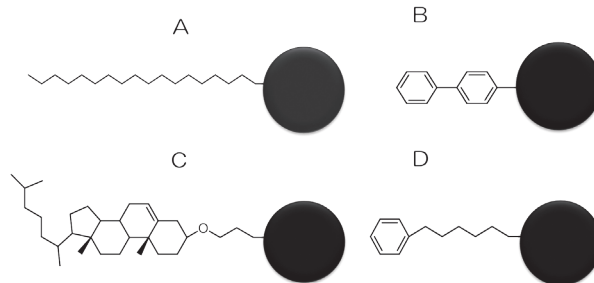


図3 検討に用いたカラム(固定相部位)

A : EVO C18, B : Biphenyl, C : Cholester, D : Phenyl-hexyl

2.3 ジルチアゼム製剤(錠剤)の定量法

ヘルベッサー[®]錠 60 (1錠に 60 mg のジルチアゼム塩酸塩を含む) 20 個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。表示量に従い、ジルチアゼム塩酸塩約 30 mg に対応する量を精密に量り、0.01 mol/L塩酸試液 60 mLを加えて超音波処理により混合させる。これに内標準溶液 10 mLを正確に加え、更に 0.01 mol/L 塩酸試液を加えて 100 mLとし、よく振り混ぜ、メンブレンフィルターでろ過し、ろ液を試料溶液とする。別に定量用ジルチアゼム塩酸塩(乾燥済み)約 30 mg を精密に量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて溶かし、内標準溶液 10 mLを正確に加えて 100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液それぞれ 10 µLの一定量につき、次の条件で日局・一般試験法・液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行う。各々のピーク面積を自動積分法により測定し、内標準物質のピーク面積に対するジルチアゼムのピーク面積の比を

求め、内標準法により含量を求める。

内標準溶液 μ -ヒドロキシ安息香酸イソプロピルのメタノール溶液 (1 → 5000)

操作条件

検出器：紫外可視吸光度計 (測定波長：254 nm)

カラム：Kinetex Biphenyl (2.6 μ m, 4.6 mm i.d. × 100 mm) 又は、同等の性能を有するカラム

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：0.05 mol/Lリン酸塩緩衝液 (pH 3.0) / アセトニトリル混液 (3 : 2)

流量：1.0 あるいは 1.5 mL/min

2.4. ジルチアゼム製剤 (注射剤) の含量均一性試験

ヘルベッサー[®]注射用 10 (1 アンプルに 10 mg のジルチアゼム塩酸塩を含む) 10 アンプルをとり、アンプルをカットし、それぞれを 0.01 mol/L塩酸試液を加えて溶解させ、溶解液をそれぞれ 50 mLのメスフラスコに移す。アンプル内部と使用したガラス器具は、0.01 mol/L塩酸試液を用いて数回とも洗いし、洗液はそれぞれの先のメスフラスコに加える。更に 0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に 50 mLとし、試料溶液とする。別に定量用ジルチアゼム塩酸塩 (乾燥済み) 約 10 mg を精密に量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に 50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液それぞれ 10 μ Lを正確にとり、上記 2.3 記載と同じ条件で日局・一般試験法・液体クロマトグラフィー<2.0I>により試験を行い、日局・一般試験法・製剤均一性試験法1に従って試験を行う。

2.5. ジルチアゼム原薬及び製剤の純度試験

ジルチアゼム原薬約 30 mgを量り、0.01 mol/L塩酸試液を加えて溶かし、100 mLとし、試料溶液とする。ヘルベッサー[®]錠 60 (1 錠に 60 mg のジルチアゼム塩酸塩を含む) では、錠剤1個を 200 mLのメスフラスコに入れ、0.01 mol/L塩酸試液 150 mLを加えて超音波処理により混合し、錠剤を完全に崩壊させる。更に 0.01 mol/L塩酸試液を加えて正確に 200 mLとし、よく振り混ぜ、メンブランフィルターでろ過し、ろ液を試料溶液とする。ヘルベッサー[®]注射用 10 (1 アンプルに 10 mg のジルチアゼム塩酸塩を含む) では、2.4 含量均一性試験の試験法で調製した試料溶液を用いる。

それぞれの試料溶液 10 μ Lにつき、2.3 記載の条件で液体クロマトグラフィー<2.0I>により試験を行い、各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率により、不純物ピークの量を計算する。

3. 結果及び考察

3.1. パラベン混合物の分離

CS型充てん剤のカラムとして、従来からある汎用タイプのC18カラムに加え、平面性を有する部位を持つ逆相型のカラムとして、Biphenylカラム、Phenyl-hexylカラム及びコレステロール基を固定化したCholesterolカラムを用い、水/ACN = 3 : 2 (ACN 40 %) でパラベン混合物の分離を行った。パラベン混合物試料のなかで最後に溶出するBuPの保持時間が最も遅かった

Cholesterカラム (5.5 分) での分離例を図4に示す (なお、BuPの保持時間はBiphenylカラムで3.6分、Phenyl-hexylカラムでは4.1分、C18カラムでは4.8分)。パラベン類に対しては、BiphenylカラムとPhenyl-hexylカラムで保持が小さく、残り2つのカラムで保持が大きい結果となった。また、いずれのカラムでも5分前後で良好な分離が得られ、CS型のカラムの特性として10 cmカラムで数分の保持時間の試料に対して、4種のカラムともほぼ同じ、約2万段の理論段数 N が得られた。すなわちカラム性能 N について4種のカラムで差はないと判断された。

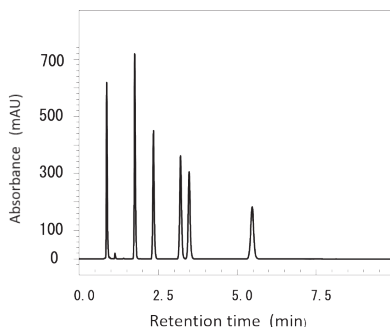


図4 Cholesterカラムでのパラベン混合物の分離

一方、異性体であるnPrPとiPrPの分離については、いずれのカラムにおいても完全分離 (分離度 R_s 1.5以上) となったが、C18カラムで両者の R_s は1.8、Biphenylカラムで2.0、Phenyl-hexylカラムで1.9、Cholesterカラムでは2.5と、Cholesterカラムが最も有効であった。パラベン類はCholesterカラムでの相互作用が最も大きく (保持が大)、異性体の分離についても識別能が高い結果となることが分かった。なお、BiphenylカラムではCholesterカラムほど相互作用は大きくないものの、2.5分に溶出するnPrPとiPrPの R_s が2.0と、ベンゼン骨格を持つパラベン異性体の分離に有効であったものと思われた。

3.2. ジルチアゼム類の分離

4種類のCS型充填剤のカラムを用いて、DIL、DIL-OH体及びDIL-trans体、3種類の混合物の分離について、2.3に記載の条件 (リン酸塩緩衝液/ACN = 3 : 2) を用いて検討した。分離例を図5に示す。有機溶媒濃度はACN 40%とパラベン類の分離での濃度と同じであるが、ジルチアゼム類では溶出が早く、2分以内で分離された。なお、パラベン類のベンゼン骨格より大きなベンゾチアゼピン骨格を有するジルチアゼム類では、BiphenylカラムとPhenyl-hexylカラムでは保持が大きく、CholesterカラムとC18カラムでは小さいことが分かった。この保持特性は、上記のパラベン類における結果と逆となっており、試料の骨格の大きさによるものと考えられた。

一方、異性体間、すなわちシス体とトランス体との分離は、Cholesterカラムで R_s 2.2、Phenyl-hexylカラムで2.1、のこり2つのカラムでは1.6となった。これは上記のパラベンの異性体nPrPとiPrPとの分離に対してCholesterカラムが最も有効であったことと一致した。また、ジルチアゼムとその主不純物かつ主分解物であるOH体との分離については、両者の保持時間比を比べると、CholesterカラムよりもBiphenylカラムとPhenyl-hexylカラムが大きい値となった。

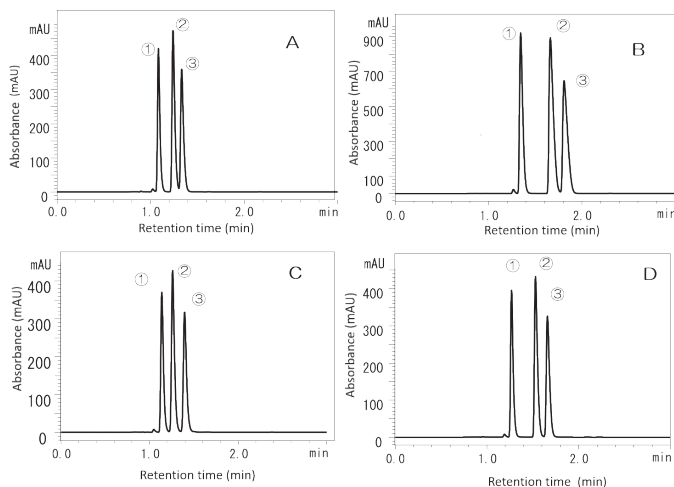


図5 4種類のCSカラムでのジルチアゼム類の分離

カラムA : EVO C18, B : Biphenyl, C : Cholester, D : Phenyl-hexyl,
ピーク ①DIL-OH, ②DIL-trans, ③DIL

3.3. ジルチアゼム8-クロロ体類の分離

4種類のCS型逆相ろ過剤のカラムを用いて、CHL、CHL-OH体、CHL-trans体及びCHL-trans-OH、4種類の混合物の分離について、2.3に記載の条件（リン酸塩緩衝液/ACN = 3 : 2）で検討した。分離例を図6に示す。ジルチアゼムのベンゾチアゼピン骨格の8位にクロル基が導入されているため疎水性が増して保持が大きくなったが、DILでの傾向と同じく、BiphenylカラムとPhenyl-hexylカラムでの保持、特に前者で大きく、3分弱となった。

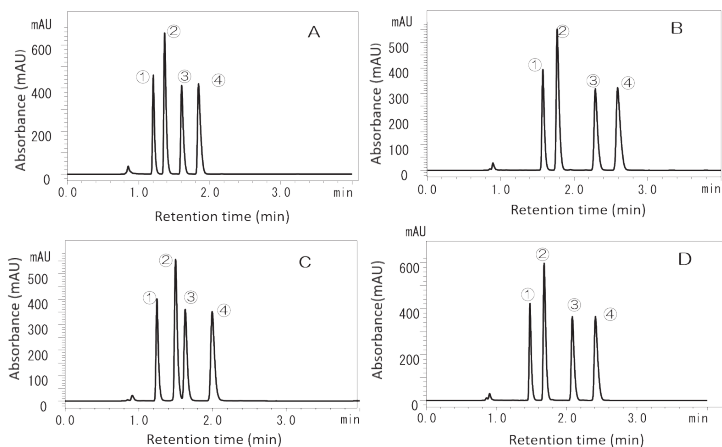


図6 4種類のCSカラムでのジルチアゼム8-クロロ体類の分離

カラムA : EVO C18, B : Biphenyl, C : Cholester, D : Phenyl-hexyl,
ピーク①CHL-trans-OH, ②CHL-OH, ③CHL-trans, ④CHL

一方、CholesterカラムとC18カラムでは分離は2分以内で達成された。シス体とトランス体との分離についても、 R_s はCholesterカラムで4.3、Phenyl-hexylカラムで3.9、残り2つのカラムではともに3.2となり、DILでの結果と同じく、保持は小さいものの、Cholesterカラムで最も有効に識別された。また、OH体との分離についても、DILでの結果と同じく、BiphenylカラムとPhenyl-hexylカラムが優れていた。以上のパラベン類及びジルチアゼム類の分離の結果より、nPrPとiPrP、シス体とトランス体といった異性体の識別には、コレステロール骨格を固定化したCholesterカラムが有効であること、また、ジルチアゼム類とそのOH体との分離、すなわちベンゾチアゼピン骨格のアセチル基のみの違いは、BiphenylカラムとPhenyl-hexylカラムでよく識別されることが分かった。

3.4. ジルチアゼム迅速定量法の開発と応用

上記のカラムの選択性の検討の結果より、トランス体との識別にはCholesterカラムが優れていることが分かったが、実際の実験の原薬の合成過程からはトランス体は生成せず、主な不純物としてはOH体のみが混在する。そこでこのOH体との識別に優れていたBiphenylカラムを選択し、以下、実分析用として原薬及び製剤の分析に応用した。

まず、定量における内標準物質 (IS) の選定について検討した。パラベン類の中から主ピークの後に溶出するものとしてEtPとiPrPを選択して分離を行った。EtPでISとDILの分離度 R_s は2.2と完全分離であったが、カラムの劣化等を考慮し、分離度 R_s が7.7となったiPrPをISとして選定した。また、分離度が十分大きいことから移動相の流速を1.5 mL/minとすることで100秒以内での定量及び純度試験が可能となった。定量法での標準溶液のクロマトグラム例と純度試験でのクロマトグラム例をあわせて図7に示す。また、製剤ヘルベッサー[®]錠60の4ロットの定量結果を表1に、ヘルベッサー[®]注射用10の1ロットで実施した含量均一性試験の結果を表2に、原薬、ヘルベッサー[®]錠60、ヘルベッサー[®]注射用10の各3ロットについて実施した純度試験の結果を表3に示す。ジルチアゼム塩酸塩原薬のJP17での規制値は0.3%以下で、また、製剤は異なるが同じくJP17記載のジルチアゼムカプセル剤の規制値は1.5%以下であり、いずれもこれらに適合した。

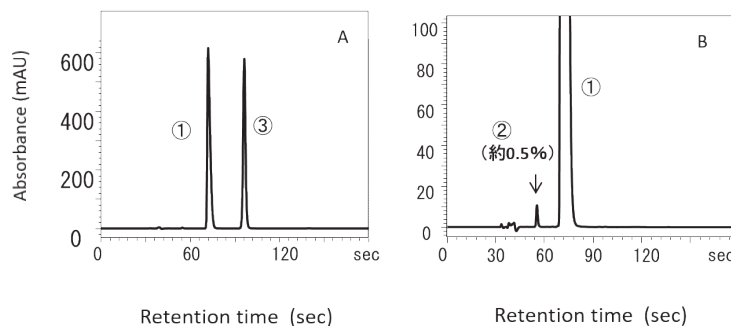


図7 Biphenylカラムによるジルチアゼム製剤の分析

A: ジルチアゼム錠定量法での標準溶液のクロマトグラム, B: ジルチアゼム原薬の純度試験でのクロマトグラム ①DIL, ②DIL-OH, ③イソプロピルパラベン (内標準物質)

表1 ヘルベッサー[®]錠60の定量結果(%)

ロット	繰り返し1	繰り返し2	繰り返し3	平均
A	101.7	98.7	98.1	99.5
B	99.3	98.4	98.5	98.7
C	101.8	101.7	101.4	101.7
D	98.3	98.1	98.0	98.1

表2 ヘルベッサー[®]注射用10含量均一性試験の結果(%)

錠剤	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均
含量	99.0	99.1	95.9	98.9	100.7	100.9	98.4	98.8	100.3	99.2	99.1
結果	標準偏差 1.42				判定値 3.41			判定 適合			

表3 ヘルベッサー[®]原薬、錠剤、注射剤の純度試験結果(DIL-OHの%)

試料	ロットA	ロットB	ロットC	平均
原薬	0.22	0.08	0.08	0.13
錠剤	0.28	0.09	0.07	0.15
注射剤	0.35	0.35	0.32	0.34

4. ま と め

カルシウムチャンネルブロッカーに分類される高血圧薬ジルチアゼム類を取り上げ、そのクロロ誘導体、また、これらの主不純物かつ主分解物である脱アセチル体、異性体であるトランス体を対象に、新たに開発されたC18以外の様々な固定相部位を持つCS型逆相カラム、特に、平面性を有するフェニル系のカラムを用いて、カラムの圧損が MeOH より低いACNを移動相有機溶媒(40%)として用いた検討を行った。その結果、検討に用いた4種類のCS型カラム、すなわち、C18カラム、Biphenylカラム、Phenyl-hexylカラム及びCholesterカラムでは、シス体及びトランス体の異性体分離にはCholesterカラムが最も優れ、その次にPhenyl-hexylカラム、主不純物かつ主分解物であるOH体との分離についてはBiphenylカラム、Phenyl-hexylカラムが分離選択性に優れていることが分かった。

一方、パラベン類では異性体であるnPrPとiPrPの分離は、いずれのカラムにおいても完全分離(分離度 R_s 1.5以上)となったが、上記と同様にCholesterカラムが最も有効で最大の R_s 2.5が得られた。すなわちパラベン類はCholesterカラムでの相互作用が最も大きく(保持が大)、異性体の分離についても識別能が高い結果となることが分かった。なお、BiphenylカラムではCholesterカラムほど相互作用は小さくなく早く溶出したものの、他3種類のカラムの中ではnPrPとiPrPの R_s が2.0と、ベンゼン骨格を持つパラベン異性体の分離に有効であることが分かった。

以上の結果より、Biphenylカラムを選択し、移動相条件として一般的に分離選択性に優れるが一方、カラム圧損が高い MeOH に代え、より低いカラム圧損で使用できるACN(40%)の条件での製剤分析への適用について検討した。その結果、C18カラムと比べて平面性を有することで、主たる不純物かつ分解物であるOH体との選択性が改善されたBiphenylカラムにより、分析が90秒以内で達成され、ジルチアゼム原薬、ジルチアゼム錠60mg及びジルチアゼム注射用10mg

の、迅速な純度試験、定量、含量均一性試験が実施可能であることが分かった。

平面性を有するCS型カラムによる分離選択性の改善については、コルチコステロイド類の一斉分離分析¹¹⁾ やオウバクやオウレンに含まれるベルベリンとパルマチンの分離の改善¹⁴⁾ についても有効であることが明らかとなっており、汎用性の高いC18カラムでの分離が困難な場合に有効となろう。

引用文献

1. Fekete, S., Schappler, J., Veuthey, J-L. and Guillaume, D. (2014) Current and future trends in UHPLC. *Trends Anal. Chem.*, 63: 2-13.
2. De Vos, J., Broeckhoven, K. and Entink, S. (2016) Advance in Ultrahigh-Pressure Liquid Chromatography Technology and System Design. *Anal. Chem.*, 88: 262-278.
3. KINETEX brochure, Shimadzu GLC Ltd.
4. Kirkland, J. J., Truszkowski, F. A., Dilks, C. H. and Engel, G. S. (2000) Superficially porous silica microspheres for fast high-performance liquid chromatography of macromolecules. *J. Chromatogr. A*, 890: 3-13.
5. Kirkland, J. J., Langlois, T. J. and DeStefano, J. J. (2007) Fused core particles for HPLC columns. *Am. Lab.*, 39: 18-21.
6. Nagae, N. and Tsukamoto, T. (2013) Characteristics of superficially porous (core shell) C18 particle. *Chromatography*, 34: 41-47.
7. Gosetti, F. and Marengo, E. (2018) Benefits and Drawbacks of Fully Porous sub2 nm and CoreShell Particles. *Comparative UHPLC Applications in Food, Environmental, Forensic, Biopharmaceuticals and Natural Products Analysis. Current Chromatography*, 5(1): 18-32.
8. Nishi, H. and Nagamatsu, K. (2014) New trends in the LC separation analysis of pharmaceuticals -High performance separation by ultra High-performance liquid chromatography (UHPLC) with core-shell particle C18 columns. *Anal. Sci.*, 30: 205- 211.
9. Nagamatsu, K., Nishimura, M. and Nishi, H. (2012) Separation of Parabens and Assay of Diltiazem HCl in Formulations by UHPLC -Method transfer of LC practice from HPLC to UHPLC-. *J. Yasuda Women's Univ.*, 40: 403-411.
10. Nagamatsu, K. and Nishi, H. (2013) Fast Simultaneous Separation of Diltiazem and its Related Compounds and Parabens by UHPLC with Core-shell Type Packing Materials. *J. Yasuda Women's Univ.*, 41: 477-486.
11. 内田佳那、永田智沙、梅田雅美、寄江智美、西 博行、(2016) "コアシェル型逆相HPLCカラムによるコルチコステロイド類の一斉分離及び定量法の開発-フェニル基を有するカラムの適用-". 第23回クロマトグラフィーシンポジウム, 37 (sup.1), p.33, P-13.
12. Nishi, H. (2018) Separation of Water Soluble Vitamins by HPLC with Core-shell Type Columns Utilizing Hydrophobic Interaction and/or Hydrophilic Interaction. *J. Yasuda Women's Univ.*, 46: 231-242.
13. 武田朋子、河野早苗、西 博行、(2014) "コアシェル型充てん剤を用いたUHPLC法による生薬成分分析 (その一) -ベルベリンとパルマチンの分離におけるTHFの選択性改善効果-". 日本薬学会第134年会, proceeding 2, p.277, 29amL-064.
14. 野村綾乃、河野早苗、川畑公平、稲垣昌宣、西 博行、(2018) "コアシェル型逆相HPLCカラムでのベルベリンとパルマチンの分離における選択性の改善". 日本生薬学会第65回年会2018, proceeding, p.261, 2P-64.
15. 河野早苗、武田朋子、西 博行、(2014) "コアシェル型充てん剤を用いたUHPLC法による生薬成分分析 (その二) -コデインとジヒドロコデインの分離におけるTHFの分離選択性の改善-". 日本分析化学会第63年会, proceeding, p.304, Y1142.
16. Nishi, H. (2015) On the Effect of Tetrahydrofuran (THF) as an Organic Modifier in the Separation of

- Codeine and Dihydrocodeine by UHPLC. J. Yasuda Women's Univ., 44:371-379.
17. Sumida, U., Kimura, M., Yorie, T., Soeshima, N., Kawabata, K., Inagaki, M. and Nishi, H. (2018) Simultaneous separation of active ingredients contained in ginger (Shokyo), processed ginger (Kankyo) and magnolia bark by reversed-phase HPLC with core-shell type columns. Application to Kampo products and food analysis. *Chromatography*, 39: 153-160.
 18. 泉田莉菜、荒木菜子、砂山博文、稲垣昌宣、西 博行、(2017) “コアシェル型逆相HPLCカラムによる生薬成分分析（その四）-センナの品質評価法の開発-”. 第24回クロマトグラフィーシンポジウム, 38 (sup.1), p.28, P-03.
 19. 澤田侑里、川畑公平、稲垣昌宣、西 博行、(2018) “平面性を有するコアシェル型逆相カラム - HPLC法によるジルチアゼム類の迅速一斉分離分析法の開発”. 第25回クロマトグラフィーシンポジウム, 39 (sup.1), p.52, P-23.

[2019. 9. 26 受理]

コントリビューター：大山 義彦 教授（薬学科）

