

## 一般用医薬品に関する情報提供のための多成分同時迅速分析法の構築

Rapid and Simultaneous Analysis of the Active Ingredients  
in Multi-component Formulations for Provision of Drug Information

○ 川下久 永田佳子 金澤秀子 (慶應義塾大学)

Hisashi KAWASHITA, Yoshiko NAGATA, Hideko KANAZAWA (Faculty of Pharmacy, Keio University)

**Abstract:** Market is flooded with combination of drugs in various dosage forms. The multi-components formulations have gained a lot of importance nowadays due to greater patient acceptability, increased potency, multiple action, fewer side effects and quicker relief. To contribute to the proper use of pharmaceuticals by promptly and conscientiously providing customers with useful information about Over-the-counter (OTC) drugs, the rapid and simultaneous analysis of the active ingredients in multi-component formulations by fast and simple two-dimensional (2D)-HPLC was investigated. Every fraction from the first column (4.6 mmID×150 mm), packed with polymer-based cation exchange beads, was subjected to separation in the second-dimension (2nd-D) using an octadecylsilylated (C18) silica column (2 mmI.D.×100 mm) by ultra-high speed HPLC. This kind of fast and simple 2D-HPLC utilizing monolithic silica columns will be useful for the separation of complex mixtures of drugs in a short time.

**Key Words:** 2D-HPLC, OTC drugs, ultra-high speed HPLC

## 1. はじめに

近年、医療費抑制などの観点からセルフメディケーションが重要視され、それに伴い一般の薬局・薬店で買える一般用医薬品(いわゆる大衆薬)に対する関心が高まっている。これらの医薬品は患者あるいはその家族らが医師の診断によらず、自覚症状に基づいて自らの判断で使用することを目的として使われる医薬品で OTC 薬 (Over The Counter Drug) とも呼ばれている。そのなかでもスイッチ OTC と呼ばれる、従来医療用のみに用いられてきた成分が一般用医薬品として市場に登場するものが増えており、効き目が高いということでより需要が増し、医療費の削減効果が期待されている。この流れは平成 18 年の改正薬事法でも顕著であり、厚生労働省は更なるスイッチ OTC の促進を推奨する方針を示した。またスイッチ OTC は医療用医薬品に匹敵する高い有効性がある一方で副作用発現の可能性もあるため、一般用医薬品としてリスクが最も高い第一類医薬品に分類され、販売時に薬剤師による文書による詳細な説明が義務づけられている。

総合感冒薬(風邪薬)は誰でも手軽に手に入れることができる一般用医薬品の中で、特に多くの成分が配合されている。購入者が 1 つ 1 つの成分情報を理解することなく服用することも多く、他の薬と併用して服用してしまう可能性も考えられる。ほとんどの風邪薬に含まれている「抗ヒスタミン剤」は、緑内障や前立腺肥大症には使えない場合がある。代表的な解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェンでは、服用法により肝毒性のリスクがあることが問題となっている。このため、市販されている風邪薬の安易な使用は危険であり、またこれらの危険性はスイッチ OTC が増加するにつれ高まるものと考えられる。

このような中で、各々の成分間での相互作用や薬物代謝酵素への影響、他の医薬品との相互作用、また製品の品質、溶出挙動などに関する情報は十分そろっているとはいえず、現在様々な研究が行われている。これらの情報を収集・考察するに当たり、複合薬中の成分分析は、非常に重要となっている。現在、物質の定量などにおける分析装置としてその優れた分離能力から高速液体クロマトグラフィー(HPLC)が汎用されているが、多成分配合医薬品のような、極性が極めて高いものから低いもの、塩基性物質や酸性物質、電荷を有するものなどによる複雑な混合物では通常の

HPLC 分析で全成分を分離することは困難である。そのため、複雑な混合物の分離を行うため選択性の異なる二つのカラムを用いる、多次元 HPLC 分析システムの構築が試みられている。これは一次元目の HPLC 分析システムにおいて未分離成分を含むフラクションを、二次元目の HPLC 分析システムに導入し再分離を行なうものである。そこで本実験において、多成分が配合された風邪薬の迅速かつ簡便な分析法の構築を目指し、多次元 HPLC 分析を試みた。分析時間の短縮のため、二次元目の分析には超高速液体クロマトグラフィーを用いた。超高速液体クロマトグラフィーは、粒子径が 2 μm 程度の超微粒子充填剤のカラム、高い耐圧性能を有する送液ポンプや試料注入機構、配管、そして無駄を限りなく少なくした流路によって、高い線速度領域の移動相流量でも、高い分離効率を維持し高感度かつ短時間の分析を可能としたシステムである。一次元目に陽イオン交換カラム、二次元目に ODS カラムを用いた分析を試みたので報告する。

## 2. 実験方法

## 2-1. 一次元目分析装置

ポンプ:HITACHI L-7100, UV検出器:HITACHI L-7405, カラムオープン:HITACHI 655A-52,陽イオン交換カラム: CAPCELLPAK SCX UG80 S-5 μm(4.6 mmI.D.×150 mm), 移動相: 500 mM CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> (pH=3.5), カラム温度: 40 °C, 流速:1.5 mL/min, 圧力:11.5 MPa, 検出波長: 260 nm

## 2-2. 二次元目分析装置

ポンプ: HITACHI L-2160U, UV検出器:HITACHI L-2400U, オートサンプラー: HITACHI L-2200, カラムオープン: HITACHI L-2300, ODSカラム:CAPCELLPAK C18-AQ S-3μm (2 mmI.D.×100 mm), 移動相:A 0.15 vol% トリフルオロ酢酸(TFA) B 0.15 vol% TFA:CH<sub>3</sub>CN=1:4, グラジエント条件: 0 min; A/B=100/0 →1 min; 88/12→2.5 min; 88/12→6 min; 0/100→7 min; 0/100, カラム温度: 40 °C, 流速: 0.5 mL/min, 圧力: 15.5 MPa, 検出波長: 200-400 nm

## 2-3. 分析試料

実試料には近年スイッチOTC化したアンブロキシソール塩酸塩が配合された総合感冒薬を用いた。この医薬品の錠剤を粉碎し、水:MeOH=1:1の混合溶液を加え超音処理により主成分を溶解させ、0.2 μmメンブランフィルターでろ過し

た溶液を試料とした。標準溶液にはFig.3に示した医薬品に配合されている9成分の各化合物をそれぞれ水あるいはメタノールで溶解させ0.2 μmメンブランフィルターでろ過した溶液を用いた。

### 3. 結果・考察

実試料の一次元目である陽イオン交換カラム分析でのクロマトグラムをFig.1に示した。L-Ascorbic acid(1)とCaffeine(2)の二成分、dl-Methylephedrine(3)とIbuprofen(4)とDihydrocodeine phosphate(5)の三成分、そしてIsopropamide iodide(6)とThiamine nitrate(7)の二成分は、各々分離が困難であった。そこでこれら三分画およびAmbroxol hydrochloride(8)、(+)-Chlorpheniramine maleate(9)の二分画の計五分画をそれぞれ分取し、二次元目のODSカラムに注入した。また9成分の標準品混合溶液の二次元目であるODSカラム分析でのクロマトグラム(検出波長:260 nm)をFig.2に示した。結果今回用いた医薬品に配合されている9成分各々を完全に分離することができた。二次元目に超高速液体クロマトグラフィーを用いることにより、二次元目の分析のみでおよそ7分で行うことができたため、多次元HPLC分析の分析時間の短縮に寄与できたと考えられる。

本実験では、用いた医薬品に配合されている9成分の標準品ではODSカラムを用いた分離のみで全て分離することができたが、実試料や生体試料の分析では、夾雑物などによる妨害ピークとの分離も考慮すると、二つの選択性の異なるカラムを用いる多次元HPLC分析でより複雑な、あるいはより多くの成分が配合されたものも分離できる可能性が示唆された。今回の試料では、陽イオン交換カラムでは分離や保持が困難なものをODSカラムを用いて分離を行ったが、それぞれ分析したい試料に応じて二本のカラムの分離モードを変更し組み合わせることでより多彩な試料に対応することができるのではないかと考える。

今回の研究結果から、多成分を含有する医薬品に対して多次元HPLC分析での同時迅速分析を活用することにより、各々の成分の品質管理の簡便化や生体内における挙動、薬物代謝酵素との相互における影響、又他の医薬品との相互作用の解明に貢献し、また国民のより安全かつ確実なセルフメディケーションの一助となると考えられる。

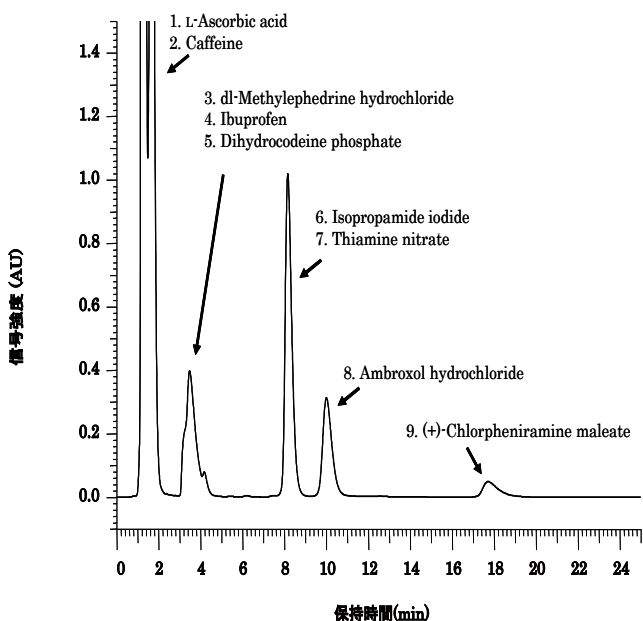


Fig.1 Chromatogram of ion-exchange chromatography

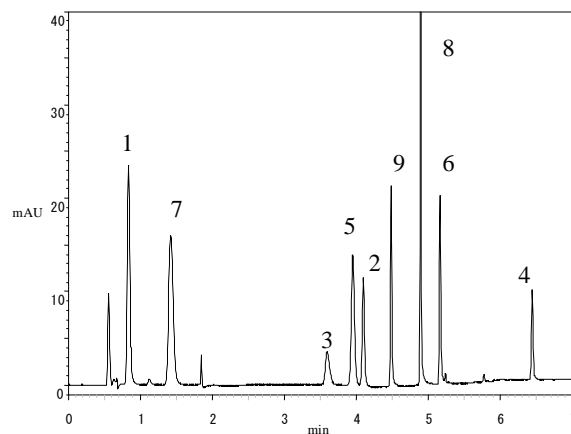


Fig.2 Chromatogram of reversed-phase chromatography  
1. L-Ascorbic acid, 2. Caffeine, 3. dl-Methylephedrine, 4. Ibuprofen, 5. Dihydrocodeine phosphate, 6. Isopropamide iodide, 7. Thiamine nitrate, 8. Ambroxol hydrochloride, 9. (+)-Chlorpheniramine maleate

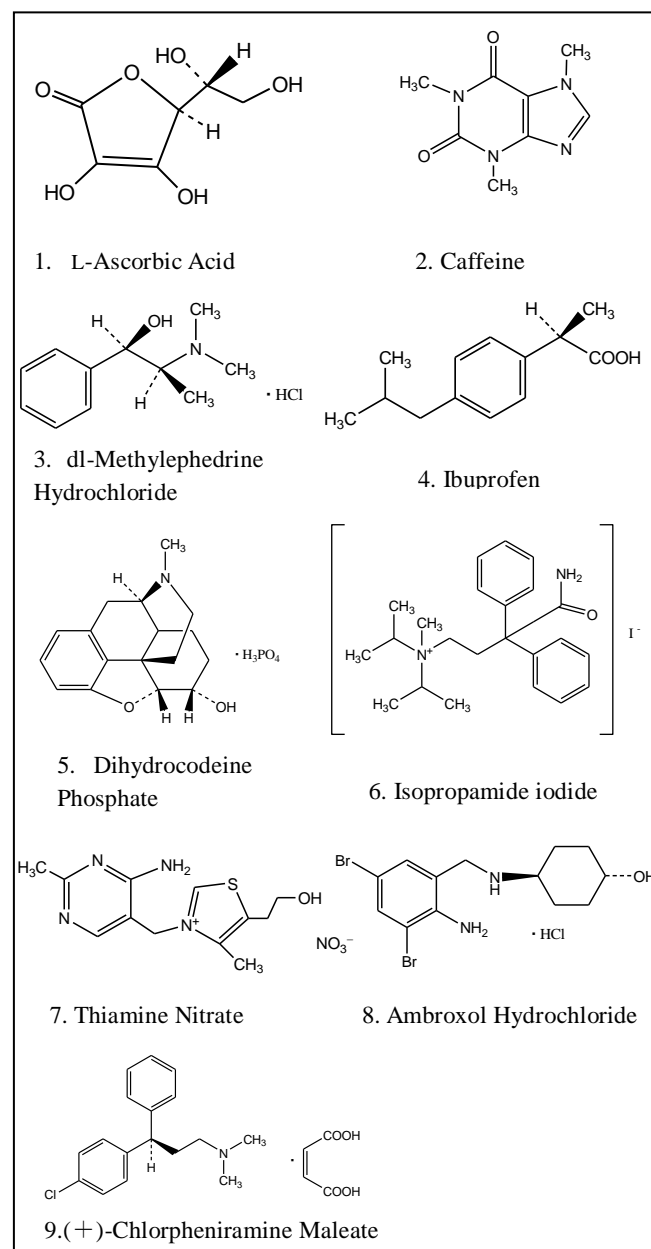


Fig.3 Structures of active ingredients in a cold formulation