

## 光反応評価装置Lightwayによる 医薬品の光安定性評価

丹下 祥之、平松 崇英

### ユーザーベネフィット

- ◆ 光による医薬品の分解や変性を、反応速度と収率の両面から検討できます。
- ◆ 熱線を含まない光源を用いているため、熱によるサンプルの変性を抑止しながら測定できます。
- ◆ 光源校正のための化学光量計は不要であり、測定準備にかかる手間を大幅に削減することが可能です。

### ■ はじめに

医薬品の中には光に曝されることで活性化し、化学的な変化（分解・変性）を生じるものがあります。光による分解や変性は、薬効成分の減少や時として意図しない有害物質を生じる場合があるため、発生の確率や化学的な経路、分解生成物の毒性について理解することが重要です。この医薬品の「光安定性」については、曝光によって生じる分解物が許容できる量であるか否かを確認する試験項目があります。日米EU三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション会議（ICH）の課題の1つとして検討された新原薬及び新製剤の光安定性試験のガイドライン（コード：Q1B）<sup>1</sup>では、光に対して不安定な原薬の場合、錠剤のコーティングや包装材料により対策を講じることが求められています。

このガイドラインに示された試験法ではD65光源などの疑似太陽光を使用しますが、曝光光源の波長が単一の波長ではないため、変性や分解に直接的に作用する波長やその寄与の程度について検討することができません。そこで、今回は光反応評価装置 Lightway™を用いて、医薬品の光分解を波長依存性の観点から定量的に分析した事例をご紹介します。

### ■ 光反応評価装置 Lightway

Lightwayは直交した2つの光学系（照射光光学系と吸収スペクトル測定光学系）で構成されています。Lightwayの外観を図1に示します。照射光光学系の光源は単一波長のLEDを採用しており、長時間安定した測定が可能です。吸収スペクトル測定光学系の光源はキセノンフラッシュランプを採用し、フォトダイオードアレイ（PDA）で検出することで、250-800 nmの波長範囲を最短0.1秒間隔で測定することができます。



図1 光反応評価装置 Lightwayの外観  
(セルシステム社製LED光源Iris-Sとのシステム外観)

医薬品の光安定性評価においては、疑似太陽光のような広い波長帯域を持つ光を与えるのではなく、単一波長の光源を用いることにより、対象となる医薬品がどの波長によって化学的な変化を生じるのかを確認することができます。

LED光源はパワーメータによって事前に校正されています。これにより、使用者が化学光量計を使って校正することなく、据付後すぐに照射光量を定量的に扱った実験を行うことが可能となります。またLEDが照射する光には、一般的に熱線が含まれないため、熱の影響を最小限に抑えた測定が可能です。

Lightwayの詳細な構造についてはアプリケーションニュースNo.A621をご参照ください。

### ■ 実験

測定試料にはNifedipineエタノール溶液を用いました。

紫外可視分光光度計UV-1900iを用いて、事前に測定試料の吸収スペクトルを確認しました（図2）。LED光源については、図2の結果を参考に、吸収極大付近（365 nm）、吸収の裾野（405 nm）、吸収のない領域（550 nm）の3波長の照射光源を選択しました。

Lightwayによる測定では、測定試料を四面研磨セルに封入して測定します。今回は、試料の揮発を抑えるためにセプタム蓋つきの四面研磨セルを用いました。また、測定試料の他にその溶媒を用意します。溶媒をセルに封入してベースラインを補正した後、同じセルを用いて試料の測定を行いました。

本実験で得られた結果から、光分解の波長依存性について、スペクトル変化、反応速度、反応収率の3点について確認しました。

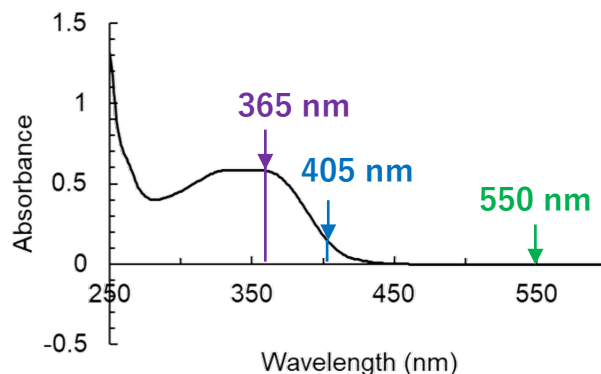
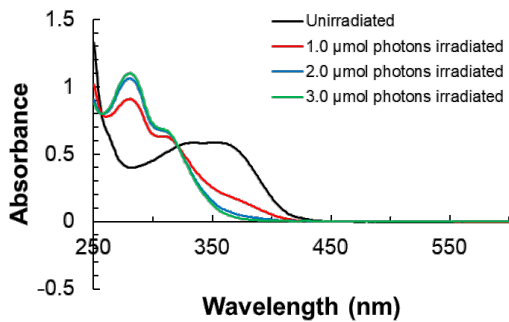


図2 Nifedipineエタノール溶液の吸収スペクトル

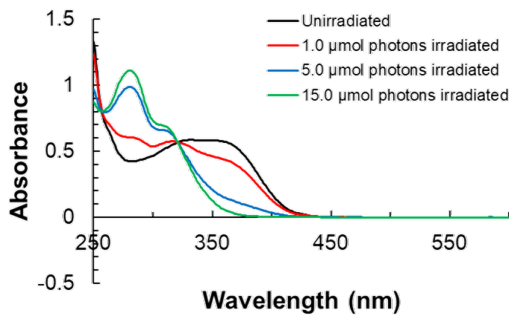
## ■ 光分解による吸収スペクトル変化

Nifedipineエタノール溶液の吸収スペクトル変化の代表例を図3に示します。図3 a) は365 nm、図3 b) は405 nmのLED光源を照射したものです。それぞれのスペクトル変化の様子を確認すると、照射光量が増えるにつれて、365 nm付近の吸収極大が減少し、270 nm付近に新たな吸収極大が生じることが確認できました。このことから、今回測定できた波長域における吸収スペクトルの変化からは、365 nm照射と405 nm照射で同様の光分解が生じていると推測されます。

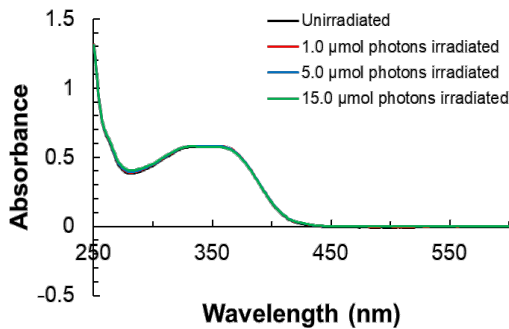
一方、図3 c)の550 nm照射における結果において、吸収スペクトルの変化は確認されませんでした。したがって、測定試料が吸収を持たない550 nmの波長は、光分解に寄与しないことがわかりました。



a) 365 nm照射



b) 405 nm照射



c) 550 nm照射

図3 異なる波長のLED光源を用いた照射実験におけるNifedipineエタノール溶液のスペクトル変化

## ■ 反応速度に関する考察

反応速度を算出するためには実験試料の濃度変化を確認する必要があります。そこで、曝光前のNifedipineエタノール溶液について、2.0~200.0 μmol/Lの濃度範囲で検量線を作成しました(図4)。なお、検量線作成は反応速度が低下したときにはほとんど吸収を持たない380 nmにおける吸光度値を用いました(図3 a), b) 参照)。この波長は光分解生成物が吸収を持たないため、曝光による光分解前の試料を定量できると考えられます。

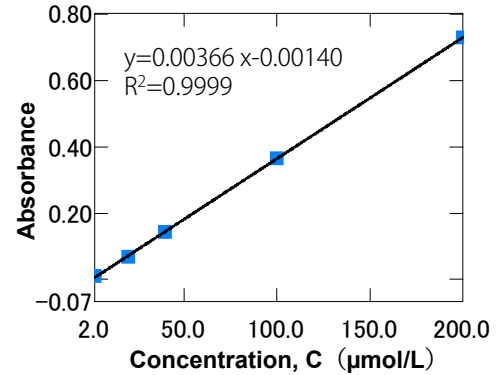
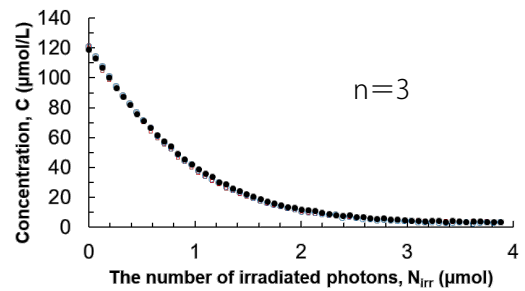
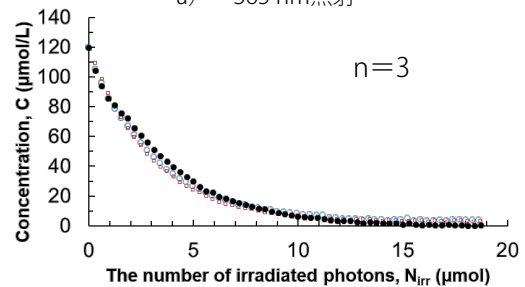


図4 Nifedipineエタノール溶液の検量線

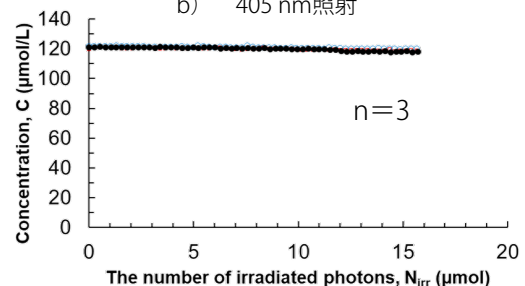
異なる波長のLED光源を用いた照射実験における照射光子数と濃度の関係を図5に示します。なお、ここでは、出力が異なる各照射光源を用いた実験から得られた結果を比較するため、横軸を照射時間ではなく、照射光子数で表記しました。図5a), b)の365 nm、405 nmの照射条件については、指数関数的な変化をしていることが確認できたことから、測定試料の光分解反応は1次反応と推察できます。



a) 365 nm照射



b) 405 nm照射



c) 550 nm照射

図5 異なる波長のLED光源を用いた照射実験におけるLED照射光量と試料濃度の関係

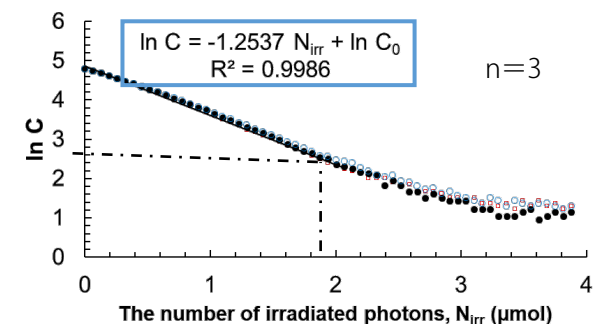
反応速度定数kを算出するため、以下の式(1)を用い、図5a), b)の縦軸値を自然対数とした図6を取得しました。

$$C = C_0 e^{-kN_{irr}}$$

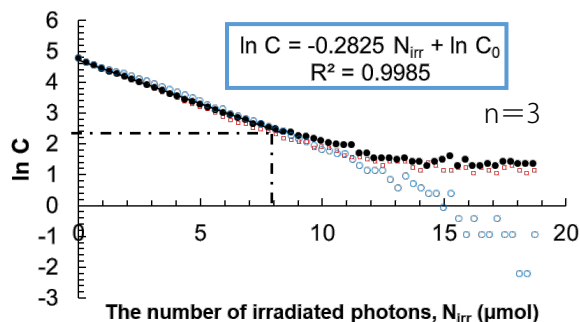
$$\Leftrightarrow \ln C = \ln C_0 - kN_{irr} \quad (1)$$

C: 濃度 (μmol/L)、C<sub>0</sub>: 初期濃度 (μmol/L)、  
N<sub>irr</sub>: 累積照射光子数 (μmol)、k: 照射光子数に対する反応速度定数

式(1)の通り、図6の傾きは一次反応における反応速度定数kを示します。図6 a), b)の365 nmと405 nm照射条件における近似直線の傾きから、照射光量に対する反応速度定数kは4倍強の違いがあることがわかりました。この方法は、光源の出力差を補正して照射波長の違いだけを確認できる点で非常に有用です。



a) 365nm照射



b) 405nm照射

図6 異なる波長のLED光源を用いた照射実験におけるLED照射光量と実験試料濃度の関係 (対数軸)

## ■ 反応収率に関する考察

照射された光エネルギーが全て光反応に使われるとは限りません。反応速度以外に反応量子収率を算出することで、吸収した光エネルギーに対する反応の効率を確認できます。

光分解における反応量子収率を算出するためには以下の式(2)に示したように、

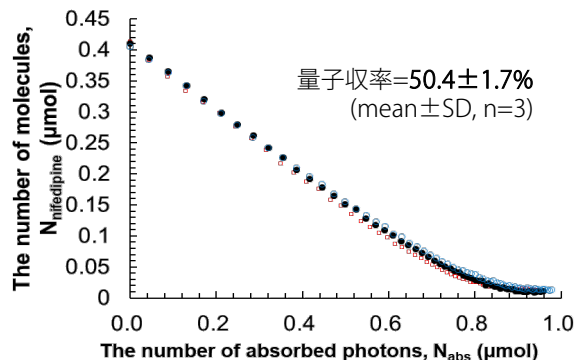
- ・ 光によって分解した分子の数
- ・ 試料の吸収した光子数

が必要になります。光分解した分子数は濃度変化と体積を掛け合わせることで求められます。また、試料の吸収した光子数は吸光度を利用してLightwayによって自動的に計算されます。

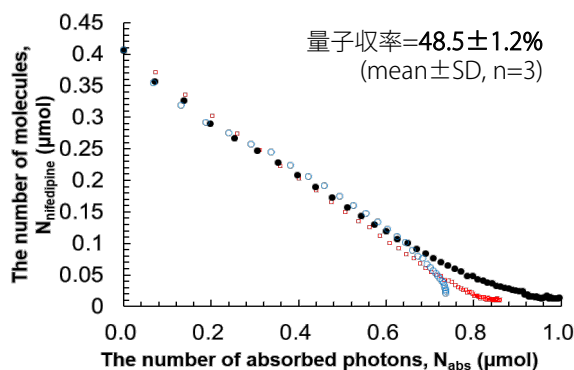
$$\text{反応の量子収率} = \frac{\text{光分解した分子数}}{\text{吸収した光子数}} \quad (2)$$

Lightway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。

吸収した光子数と分解分子数の関係についてまとめた結果を図7に示します。



a) 365nm照射



b) 405nm照射

図7 試料の吸収した光子数と分解分子数の関係

反応量子収率の算出には反応の直線部分である反応初期を使用し、今回は反応開始から80%程度までの結果から算出しました。図7 a), b)からLED光源の照射波長が異なっても量子収率に関してはほとんど変わらないことがわかりました。Nifedipineは320~400 nm付近の光吸収によって-NO<sub>2</sub>基が-NO基に還元されるとの報告<sup>2)</sup>があることから、同一構造に作用した光反応のために、反応量子収率も同程度であったと推測されます。

## ■ まとめ

今回は、Nifedipine原薬の光分解を光反応評価装置Lightwayを用いて評価しました。さらに、本手法によって得られた医薬品の光安定性に関わる以下の3項目の結果について、考察しました。

- (1) 光分解によるスペクトル変化
- (2) 反応速度
- (3) 反応量子収率

Lightwayの光源は単一波長を照射するLEDであるため、波長依存性に関する情報も取得することができます。また、コンパクトな実験系で光安定性評価を実施できるため、手狭なラボ環境における医薬品研究を強力にサポートします。

## <参考文献>

- 1) 「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」平成9年5月28日 薬審第422号 厚生省薬務局審査課長通知
- 2) 杉本ら、「ニフェジピン錠の光分解におよぼす波長依存性」薬学雑誌 101 (12) 1149-1153 (1981)

[> 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。



[> Lightway](#)  
光反応評価装置 PQY-01

**関連分野**

[> 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](#)