薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
108 (12) 1203-1208 (1988)

医薬品の分解とその安定化 (第 21 報¹⁾) グアiazulensルホン酸ナトリウムの 光分解反応とその安定化

清水弘明, 林田 滋,* 我妻永利

グレラン製薬研究開発本部

Decomposition and Stabilization of Drugs. XXI.¹⁾ Photodecomposition and Stabilization of Sodium Guaiazulene Sulfonate

HIROAKI SHIMIZU, SHIGERU HAYASHIDA,* and NAGATOSHI WAGATSUMA

Research Laboratories, Grelan Pharmaceutical Co., Ltd., 2-12-3

Sakurashinmachi, Setagaya-ku, Tokyo 154, Japan

(Received June 23, 1988)

Photodecomposition and stabilization of sodium guaiazulenesulfonate (I) in aqueous and various organic solvents were studied. It was found that photodecomposition of I was biphasic, and the results fitted the zero-order kinetic pattern.

Further, this photolysis was inhibited by the addition of halogen ions, and univalent and bivalent metal ions.

In the case of replacement with N₂ and the addition of hydroquinone or pyrazolone derivatives, I was also stabilized. It was found that I formed the charge transfer complex with pyrazolone derivatives, composing of molar 1 : 1, which may consequently stabilize the photolysis.

Keywords—sodium guaiazulenesulfonate; photodecomposition; stabilization; pyrazolone derivative; charge transfer complex

グアiazulensルホン酸ナトリウム sodium 1,4-dimethyl-7-isopropylazulene-3-sulfonate (I) は抗炎症, 抗アレルギー作用を有することから胃炎, 口内炎等の治療薬として使用されている。しかしながら, I は熱, 光に対し不安定であり,²⁾ 室内で保存すると徐々に退色, 分解してグアiazulen (II) になることが報告されている³⁾ (Chart 1)。

また, I は pH 7.5—8.5 附近の弱アルカリ性では安定であるが, pH 5 以下になると急激に分解することが知られている。²⁾

これら I の水溶液中又は固体状態での分解反応及び安定化については種々の報告があるが, いずれも

温湿度条件下による検討が主であり,²⁾ 光照射条件下における I の分解反応や安定化についての詳細な報告は見あたらない。

そこで著者らは, I の光分解反応及びその安定化法を検討し, 錯体形成の観点から考察を加えた。

実 験 の 部

試料及び試薬 I は甲南化工製を, その他有機, 無機試薬及び各種溶媒類は市販試薬特級品を使用した。また, 高速液体クロマトグラフ (HPLC) 用のイオンペア試薬としては和光純薬製の 0.5 M tetrabutyl ammonium hydroxide 水溶液を, HPLC 溶媒については市販専用試薬を使用した。

測定装置及び条件 HPLC 装置は Waters 社製 6000A 型ポンプに U6K ユニバーサルインジェクターを接続し, 日本分光製 UVIDIC-II 型検出器を用い波長 254 nm にて測定した。また, HPLC 用カラムは山村化学製 YMC-CN (A-503, 250×4.6 mm i.d.) を使用し, 移動相には CH₃CN: pH 4.6 水溶液 (0.005 M tetrabutylammoni-

Chart 1

um hydroxide を加え、酢酸にて pH を 4.6 に調整した溶液) = 55 : 45 を用い、流量を 1.0 ml/min とした。内部標準物質には *n*-amyl *p*-hydroxybenzoate を用い (濃度 10 $\mu\text{g/ml}$)、I のピーク高さ比から検量線を作成した。この結果、I の 20–90 $\mu\text{g/ml}$ の範囲で濃度とピーク高さ比間に良好な直線関係が認められた (相関係数 $r=0.999$)。

光分解反応 1) 精製水及び種々の有機溶媒中に I を $0.314\text{--}9.42 \times 10^{-3} \text{ M}$ 含む溶液を調製する。2) I の光分解反応において金属陽イオンあるいはハロゲン陰イオン等の影響を知るため、I を $3.14 \times 10^{-3} \text{ M}$ 含む溶液に、これら無機塩類 0.1% (w/w) を添加し反応液を調製する。更にこの 1) 及び 2) の溶液を 2 ml の無色アンプルに封入し検体とする。

これらの検体を $3500 \pm 500 \text{ lx}$ の蛍光灯照射箱 (千野化学製) に放置して経時的にサンプリングし、残存する I の量を HPLC により定量した。

光分解物の検索 I の光分解物を検索する目的で、I の $1.88 \times 10^{-2} \text{ M}$ 濃度の水溶液を調製し、これを $3500 \pm 500 \text{ lx}$ の蛍光灯照射箱中に放置する。一定時間経過後、この液を精製水にて適宜希釈し HPLC にて光分解物を検索した。

ピラゾロン誘導体の影響 I にピラゾロン誘導体を添加した際の影響を見るため、1) 20% EtOH 水溶液に I を $3.14 \times 10^{-3} \text{ M}$ 溶解させる。2) 1) の水溶液中に 4-aminoantipyrine, aminopyrine, antipyrine, isopropylantipyrine をそれぞれ $3 \times 10^{-3} \text{ M}$ ずつ添加した溶液を調製する。3) 1) の溶液中にヒドロキノン を 0.5% (w/w) の濃度になるように添加する。

次にこれら 1)–3) の各溶液を 2 ml の無色アンプル中に入れ、1) のアンプルの一部を窒素ガス置換する。その後、すべてのアンプルを溶封し $3500 \pm 500 \text{ lx}$ の光照射箱中に放置、経時的にサンプリングした後、HPLC にて I の残存量を求めた。

蛍光スペクトル及び強度の測定 蛍光スペクトル及び蛍光強度の測定には、日立 203 型蛍光検出器を使用した。I の蛍光スペクトル測定に際しては、励起波長を 365 nm に固定し、また、蛍光強度測定では励起波長を 365 nm、測定波長 405 nm として I の蛍光強度を測定した。

結果と考察

I の光照射条件下での分解、安定化についての詳細を検討するため、まず I の $1.88 \times 10^{-2} \text{ M}$ の水溶液を 3500 lx の蛍光灯下に放置、分解物を検索した。50 時間及び 200 時間経過後、反応液を H_2O にて適宜希釈し HPLC に注入し、そのクロマトグラムを検討した (Fig. 1)。

Fig. 1 より I の光分解物として光照射 50, 200 時間共に単離可能な主分解物のピークは見られず、数多くの微小ピークが重なって認められた。この 200 時間光照射後の反応液をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーに付したが、分解物の単離、確認は困難であった。

Fig. 1. HPLC Chromatogram of Photoproducts of I in Aqueous Solution Photo-Irradiated (3500 lx)

a) 50 h, b) 200 h.

Fig. 2. Effects of Initial Concentration and Light Intensity on the Photodecomposition of I

—○—, $3.14 \times 10^{-3} \text{ M}$ (3500 lx); —●—, $3.14 \times 10^{-4} \text{ M}$ (3500 lx); —△—, $9.42 \times 10^{-3} \text{ M}$ (3500 lx); —□—, $3.14 \times 10^{-3} \text{ M}$ (8000 lx).

そこで、**I** の残存量から光分解反応速度を求めるため、以下の検討を行った。まず、**I** の $3.14 \times 10^{-3} \text{ M}$ の水溶液を無色アンプルに封入し、 $3500 \pm 500 \text{ lx}$ の蛍光灯照射箱中に放置、経時的にサンプリングを行い、**I** の残存量を HPLC から求めた (Fig. 2)。

その結果、Fig. 2 に示すように **I** の水溶液中における光分解反応は、上方に屈曲点を有する 2 段階の直線で示され、いずれも零次反応式に従うことが判明した。更に、光の強度を 3500 lx から 8000 lx に上げると第 1, 第 2 段階共に光分解速度が増加し、見かけ上 1 つの零次反応式に近づく傾向を示した。

また、光分解における初濃度の影響を見るため、**I** の濃度を $3.14 \times 10^{-4} \text{ M}$ から $9.42 \times 10^{-3} \text{ M}$ まで変化させ反応を行った。その結果、光分解の第 1 段階では初濃度により大きな影響は受け難いが、第 2 段階での分解速度定数は、初濃度 $9.42 \times 10^{-3} \text{ M}$ で $0.90 (\text{M} \cdot \text{h}^{-1})$ 、 $3.14 \times 10^{-3} \text{ M}$ で $1.73 (\text{M} \cdot \text{h}^{-1})$ 、 $3.14 \times 10^{-4} \text{ M}$ で $2.89 (\text{M} \cdot \text{h}^{-1})$ と初濃度が高くなるほど小さな値を示し、光分解が遅くなることが認められた。

以上、**I** の水溶液中における光分解反応は上方に屈曲点を有する 2 段階からなり、反応の後半ほど **I** の初濃度に影響され易いことが判明した。これより、流通過程あるいは病院内での使用に際し、光照射の初期段階で **I** の安定性を判断するのは適確でなく、使用、保存には十分注意が必要であることが認められた。

一般に光反応は使用する溶媒により光反応速度、生成物等が変化することが知られている。⁵⁾ そこで、**I** においてもアルコール系溶媒中における光分解反応を検討した (Fig. 3)。

Fig. 3 に示すように、アルコール系溶媒においても、上方に屈曲点を有する 2 段階の分解挙動を示し、いずれも零次反応式に従うことが認められた。また、その光分解は水溶液に比べ、有機溶媒中で遅くなることが確認された。

I のように溶媒中の光分解が 2 段階の反応性を有し、また、それぞれの反応が零次反応に従う例としては riboflavin (Rf) の光分解反応が知られている。⁶⁾ この Rf の水溶液中に KI, EtI, KCl 等のハロゲン原子を添加すると光分解反応が抑制されることが認められており、⁶⁻⁸⁾ **I** においてもハロゲン化カリウム (KX) を用い光分解反応を行った。その結果を Fig. 4 に示す (Fig. 4)。

Fig. 4 の結果から、ハロゲン原子の添加により **I** の光分解反応は抑制され、ハロゲン原子が大きくなるほど光分解反応が遅くなる傾向を示した。これより、**I** の水溶液中における光分解機構においても、Rf に類似した反応機構を含むことが考えられるが、分解機構については更に詳細な検討が必要と思われる。

Fig. 4 においてヨウ素原子が **I** の光分解反応を最も抑制した。そこで、ヨウ素のアルカリ及びアルカリ土類金属塩、又は種々の 2 価金属塩を添加し、**I** の光分解反応に及ぼす陽イオンの影響について検討を行った (Fig. 4, 5)。

I の粉体あるいは菌磨にアルカリ金属、乳酸アルミニウム等の金属塩を添加すると、熱安定性が增大することが知られているが、²⁾ Fig. 4 においてもアルカリ及びアルカリ土類金属塩の添加により **I** の光安定性が增大する

Fig. 3. Effect of Organic Solvents on the Photodecomposition of **I**

—○—, H_2O ; —●—, MeOH ; —△—, EtOH ; —●—, iso-PrOH ; —□—, $n\text{-BuOH}$.
The concentration of **I** was $3.14 \times 10^{-3} \text{ M}$.

Fig. 4. Effect of Electrolytes on the Photodecomposition of **I**

—●—, CaI_2 (0.1%); —○—, KI (0.1%); —□—, NaI (0.1%); —▲—, CaCl_2 (0.1%); —●—, KBr (0.1%); —△—, KCl (0.1%); —○—, NaCl (0.1%); —●—, CaBr_2 (0.1%).
I: $3.14 \times 10^{-3} \text{ M}$, 3500 lx .

ことが判明した。特にヨウ素塩では金属原子が大きくなるほど安定化される傾向を示し、 CaI_2 において最も顕著であった。また、アルカリ及びアルカリ土類以外の金属塩の添加については、塩の添加により光安定性は増大したが、その度合は金属原子の大きさやイオン化傾向等に影響されなかった。

以上のように **I** の光分解反応は陰、陽イオンの添加により抑制されたが、更に **I** の光安定化を期待して以下の実験を行った。

まず、光酸化反応を抑えるため **I** を 20% EtOH に溶解し、これを無色アンプルに入れ窒素ガス置換後封入した。これとは別に、抗酸化剤としてハイドロキノンに添加し光分解反応を行った。その結果、アンプル内部を窒素置換したり、抗酸化剤を加えることにより **I** の光分解反応はかなり抑制されることが認められた (Fig. 6)。

一方、我々は先報¹⁾において、優れた冠血管拡張作用を有し、広く心疾患薬として繁用されている dipyridamol (III) と 4-aminoantipyrene に代表されるピラズロン誘導体が電荷移動錯体を形成し、III の光分解反応を大きく抑制することを見いだした。

ピラズロン誘導体は良好な電子供与体であり、*p*-benzoquinone 類あるいは安息香酸誘導体のような π 電子受容体とも電荷移動錯体を形成することが知られている。⁹⁾

このことから、**I** においてもピラズロン誘導体と錯体を形成し、**I** の光分解反応を大きく抑制することが期待された。そこで、**I** の 20% EtOH 溶液にピラズロン誘導体を添加し、光分解反応を試みた (Fig. 6)。

その結果、ピラズロン誘導体によっても著しく光分解が抑制されることが認められた。

一般に溶液中で電荷移動錯体が形成されると、光励起される割合が減少し蛍光の消失をまねくことが知られている。^{9,10)} ここで錯体が 1:1 モルの比で形成されている場合、消光物質と蛍光消失の間には次式が成立する。¹⁰⁾

$$(I_0/I) - 1 = K_F [Q]$$

式中、 I_0 は蛍光物質単独の蛍光強度、 I は消光物質存在下の蛍光強度、 $[Q]$ は消光物質濃度、 K_F は消光定数である。

Fig. 6. Effects of Stabilizers and Pyrazolone Derivatives on Photodecomposition of **I** in 20% EtOH Solution

—○—, 4-aminoantipyrene; —●—, aminopyrene;
—△—, antipyrene; —□—, isopropylantipyrene; —●—, hydroquinone; —▲—, N_2 gas; —■—, **I**, 3.14×10^{-3} M.
Photo-irradiated, 3500 lx.

Fig. 5. Effect of Metal Ions on the Photodecomposition of **I**

—△—, CuCl_2 (0.1%); —○—, $\text{Pb}(\text{AcO})_2$ (0.1%);
—□—, MnCl_2 (0.1%); —●—, MgCl_2 (0.1%).
I; 3.14×10^{-3} M, 3500 lx.

Fig. 7. Stern-Volmer Plots of the **I**-Pyrazolone Derivatives System in EtOH

—●—, 4-aminoantipyrene; —△—, aminopyrene;
—□—, isopropylantipyrene; —○—, antipyrene.
The concentration of **I** was 3.14×10^{-3} M.

TABLE I. Apparent Quenching Constants (K_F) of I-Pyrazolone Derivatives System

Pyrazolone derivative	$K_F (\times 10^{-2})$	$\lambda_{h.o.}^{(9)}$
4-Aminoantipyrine	40.38	0.206
Aminopyrine	21.30	0.236
Isopropylantipyrine	8.50	0.251
Antipyrine	6.77	0.274

そこでピラゾロン誘導体の添加濃度 $[Q]$ と I の蛍光消失率 $(I_0/I)-1$ に関して上式の Stern-Volmer プロットを行った (Fig. 7).

その結果, Fig. 7 に示すようにいずれの誘導体においても添加濃度 $[Q]$ と蛍光消失率 (I_0/I) 間には良好な直線関係が認められ ($r=0.990$), I とピラゾロン誘導体間には 1:1 モル比で電荷移動錯体が形成されることが示唆された. また, この傾きより各化合物の消光定数 (K_F) を算出し Table I に示した.

先に III とピラゾロン誘導体間で電荷移動錯体が形成される時, ピラゾロン誘導体の最高被占軌道エネルギー準位 ($\lambda_{h.o.}$)⁹⁾ と K_F 値間に良好な相関性があることが認められている.¹¹⁾ そこで, I においても Table I の 4 個のピラゾロン誘導体の K_F 値と $\lambda_{h.o.}$ との相関性を求めると $r=0.989$ と良好な関係が認められた.

4-Aminoantipyrine 及び aminopyrine の K_F 値が他の 2 化合物よりも大きな値を示したが, これは III の場合と同様に *n*-donor としてのアミノ基が錯体形成に大きく寄与しているためと考えられた. 更に, このアミノ基にメチル基を導入した aminopyrine ではメチル基の立体障害により錯体形成能が低下し, 4-aminoantipyrine よりも K_F 値の減少, 光分解の抑制力も小さくなるものと推察された.

また, 電荷移動錯体の形成には溶媒の極性が大きく影響を与えることが知られている.¹¹⁾

そこで, I と最も錯体形成能の強い 4-aminoantipyrine を用いアルコール系溶媒中での消光定数 K_F 値を測定した.

その結果, 各溶媒中で求めた K_F 値と溶媒の極性の尺度である Z 値¹²⁾間には負の良好な直線関係が認められ ($r=0.913$), 溶媒極性が低下するほど電荷移動錯体が形成され易くなる傾向が認められた (Fig. 8).

III あるいは Rf とピラゾロン誘導体との電荷移動錯体形成に際しては, 溶媒の極性増加と共に III あるいは Rf, ピラゾロン誘導体の分子分極が促進され, 両者間で電子の移動が起り易くなるものと考えられる.

しかし, 本報においては溶媒極性と K_F 値間には負の相関性が認められた. このような例としては, *N,N*-dimethylaniline と *sym*-trinitrobenzene との電荷移動錯体形成の際に認められている.¹³⁾ この例で錯体形成能と溶媒極性の関係が負になる理由として, 水素結合や立体的な影響等を含めた複雑な要因が関与するためとされている. したがって, I においても Fig. 8 に示すようにアルコール系溶媒の極性が低いほど錯体の形成能が大きくなることから, 錯体形成に際し溶媒の水素結合力等が大きく寄与しているものと推定される.

結 語

グアイアズレンスルホン酸ナトリウム (I) の溶液中における光分解反応を検討した結果, その分解挙動は上方に屈曲点を有する 2 段階の零次反応式で示された.

これより, 光曝露初期の状態から I の光安定性を予測するのは早計であり, 病院及び流通, 販売過程での使用, 保存には十分注意が必要ながことが判明した.

また, I の光に対する安定化法としては一般的な抗酸化防止法の外に, CaI_2 のようなヨウ素原子を含む塩, あるいは種々金属塩を添加することにより光安定化が増大することがわかった. 更に, ピラゾロン誘導体を添加す

Fig. 8. Plots of the Apparent Quenching Constants (K_F) vs. Z value of Solvents for I-4-aminoantipyrine System

ると、1 と 1:1 モル比の電荷移動錯体を形成し、特に 4-aminoantipyrine ではハイドロキノン添加時より光安定性が増し、顕著な光分解抑制効果が認められた。

謝辞 本研究の投稿に際し御助言を頂いた熊本大学薬学部 上釜兼人教授に深謝いたします。

引用文献

- 1) 第 20 報: 気賀沢和雄, 清水弘明, 林田 滋, 大久保一三, 薬誌, **104**, 1191 (1984).
- 2) a) 牛丸紘一, *Pharm. Tech. Japan*, **3**, 71 (1987); b) 大正製薬, 日本ゼオラ(株), 公開特許公報 昭 59-157014; c) 藤本製薬(株), 公開特許公報 昭 59-39824; d) 千寿製薬(株), 公開特許公報 昭 59-196816; e) ゼリア新薬(株), 公開特許公報 昭 58-144365; f) 寿製薬(株), 公開特許公報 昭 58-83667; g) 甲南化工(株), 公開特許公報 昭 45-21396.
- 3) 大洋薬品(株), 公開特許公報 昭 59-176247.
- 4) 齊藤太郎, 薬剤学別冊, **36** (1), 3 (1976).
- 5) a) 松浦輝夫, 野崎 一, “有機光化学,” 南江堂, 東京, 1970, p. 144, 154; b) 南 法夫, 貴島静正, 薬誌, **98**, 443 (1978).
- 6) a) Y. Sato, H. Yokoo, S. Takahashi, T. Takahashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1803 (1982); b) Y. Sato, S. Yamasato, Y. Suzuki, *ibid.*, **31**, 4167 (1983).
- 7) E. D. Owen, A. A. Oboyle, *Photochem. Photobiol.*, **14**, 638 (1971).
- 8) A. R. Horrockes, T. Medinger, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 452 (1965).
- 9) a) 岡野定輔, 山崎佳弘, 上釜兼人, 薬誌, **87**, 1231 (1967); b) *Idem, ibid.*, **89**, 44 (1969).
- 10) O. Stern, M. Volmer, *Phys. Z.*, **20**, 183 (1919).
- 11) a) 岡野定輔, 松本 仁, 磯部明彦, 岩本洋子, 薬誌, **90**, 716 (1970); b) 岡野定輔, 田中照夫, 奈良武志, 薬誌, **97**, 1257 (1977).
- 12) 浅原照三, “溶媒効果,” 産業図書, 東京, 1968, p. 68.
- 13) a) R. Foster, D. Ll. Hammick, *J. Chem. Soc.*, 1954, 2685; b) 岡野定輔, 上釜兼人, 伊沢 優, 薬誌, **87**, 1237 (1976).