

|         |   |
|---------|---|
| 氏名      | 森 村 徹   |
| 授与した学位  | 博 士   |
| 専攻分野の名称 | 薬 学   |
| 学位授与番号  | 博乙第3268号                                      |
| 学位授与の日付 | 平成10年9月30日                                    |
| 学位授与の要件 | 博士の学位論文提出者<br>(学位規則第4条第2項該当)                  |
| 学位論文の題目 | ニューキノロン系合成抗菌剤オルビフロキサシンの水溶液中における安定性及び分解物に関する研究 |
| 論文審査委員  | 教授 成松 鎮雄 教授 吉田 隆志 教授 木村聰城郎                    |

### 学位論文内容の要旨

ニューキノロン系抗菌剤オルビフロキサシン (ORFX) の製剤化研究の一環として、水溶液中での化学的安定性研究及び水溶液中で産生する分解物の構造について検討した。さらに、光分解機構及び光分解時における活性酸素種の生成について検討した。ORFXの水溶液中における熱分解反応の速度論的解析結果より、本薬が熱力学的に非常に安定であることが証明された。また、光分解反応の速度論的解析結果より、光分解反応はプロトン及び水酸イオンによって触媒されず、解離型分子の光反応性に大きな違いがあることが確認された。ORFXの光分解物の構造解析を行い、光分解機構の解明を行った結果、ORFXが他のキノロン剤とは異なる機構で光分解することが明らかとなった。その光分解反応には光照射によるORFXからのフッ素の脱離が重要であると推察された。また、ORFXは光照射時に一重項酸素及びスーパーオキシドを生成することが確認された。さらに、光分解過程においてORFXは活性酸素種と反応してペルオキシラジカルを生成すると推測され、このペルオキシラジカルがORFXの光分解過程で引き起こされる光化学反応に関与しているものと推測された。

## 論文審査結果の要旨

薬物の安定性に関するデータは、薬物が適当な保存条件下で十分に安定であり、一定の期間、貯蔵が可能であることを証明するため、及び薬物の製剤化における安定化対策を決めるための重要な情報となる。また、熱及び光分解物を特定しておくことは、薬物の品質管理上重要なことである。臨床で用いられている種々のニューキノロン系抗菌剤は光に不安定であること、及びニューキノロン系抗菌剤の注射剤の開発に関心が高まっている等のことから、ニューキノロンの水溶液中での安定性や分解挙動に関する科学的データが、製剤学的見地より重要視されている。

本論文では、ニューキノロン系抗菌剤オルビフロキサシン(ORFX)の製剤化研究の一環として、ORFXの水溶液中での化学的安定性、及び水溶液中で産生する分解物の構造について検討した。ORFXの水溶液中における熱分解反応の速度論的解析結果より、本薬は熱力学的に非常に安定であることが証明された。また、光分解反応の速度論的解析結果より、光分解反応はプロトン及び水酸イオンによって触媒されず、解離型分子の光反応性に大きな違いのあることが確認された。ORFXの光分解物の構造解析を行い、光分解機構の解明を行った結果、ORFXが他のキノロン剤とは異なる機構で光分解することが明らかとなった。その光分解反応には光照射によるORFXからのフッ素の脱離が重要であると推察された。また、ORFXは光照射時に一重項酸素及びスーパーオキシドアニオンを生成することが確認された。さらに、光分解過程においてORFXは活性酸素種と反応してペルオキシラジカルを生成すると推測され、このペルオキシラジカルがORFXの光分解過程で引き起こされる光化学反応に関与しているものと推測された。

以上のように、本論文によりニューキノロン系抗菌剤ORFXの熱力学的安定性が確認され、注射剤としての製剤化への道が拓かれると共に、ニューキノロンの新たな光分解反応が明らかにされ、今後のニューキノロン系抗菌剤開発に対する貴重な有機化学的並びに製剤学的知見となるものであり、この研究は博士(薬学)の学位に値するものと判定する。