

【233】

氏 名	藤 沢 正 計 ふじ さわ しょう けい
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 35 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	フェノチアジン誘導体の製剤的研究

論文調査委員 (主 査)
教 授 掛見喜一郎 教 授 宇野豊三 教 授 中垣正幸

論 文 内 容 の 要 旨

10- ジアルキルアミノアルキルフェノチアジン類は医薬として有用なもので、フェノチアジン核の2位の置換基および10位の側鎖の組合せによって多数の化合物が合成され、現在数十種の製剤が市販されている。

一般にこれら医薬品の水溶液は加熱に対しては安定であるが、光に対しては不安定でしばしば着色をきたす。この着色の防止のために注射液等の製造に際しては、着色容器、遮光包装紙の使用、あるいは還元剤、チオ尿素、ニコチン酸アミド、カフェイン、サッカリンなどの添加がなされている。このような方法によって着色が防止されるためか、これら薬品の不安定性にもかかわらず光分解に関する研究はきわめて少なく、光化学的には塩酸クロルプロマジンなどについて二、三の研究がなされているのみで、製剤学的には Ravin らが塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン・エタンジスルホン酸塩水溶液の光照射下における酸素の吸収量の測定を行なっているにすぎない。

著者はこれら薬物が光照射により着色のみならず種々の分解反応を起こすことを知ったので、これについて解明し、その安定化をはかり製剤の品質変化の防止に寄与することを目的として本研究を行なった。

まずフェノチアジンの2位および10位に種々の置換基を有する化合物の水溶液の光分解を各種条件下で行ない、分解産物を確認することにより分解様式を分類し、ついで各分解反応について分解速度におよぼす置換基の影響を系統的に比較しその間の関係を明らかにするとともに、おのおのの分解反応について防止方法を検討した。

〔I〕 フェノチアジン誘導体水溶液の光分解ならびにその分解産物

著者は製剤の製造過程あるいは保存の際、環境の照明に最も広く用いられている光線の下での医薬品の分解ならびに安定性を検討することが製剤学的見地から、より実際のであり、さらにこの光源が自然光に似た分光エネルギー分布を有し、劣化による光の強度の低下が比較的少なく、かつ広い照射面に一定光線が得られるなどの利点を考慮して、蛍光灯光線下でフェノチアジン誘導体水溶液の光分解を行ない、分解

産物の確認を行なった。その結果分解様式がフェノチアジン核の2位置換基および10位側鎖により大きく影響されることが明らかとなった。すなわち光分解には主として次のような反応が含まれる。

(1) 光酸化的分解

- a) スルホオキシド体生成反応：10位に 3-アルキルアミノ-1-プロピル基（以下 n-プロピル型と略す）を有する化合物の光酸化における主反応となる。
- b) 2量体生成反応：2位にメトキシル基，10位に n-プロピル型側鎖を有する化合物における比較的酸素量の少ない場合の主反応となる。
- c) フェノチアゾン体を生成する10位側鎖の開裂反応：スルホオキシド体生成反応に伴って起こることが多く，とくは10位に2-ジアルキルアミノエチル基（以下エチル型と略す）を有する化合物において顕著となる。赤色への着色の原因となる。
- d) フェノチアジン体，10-メチルフェノチアジン体などを生成する10位側鎖の開裂反応：10位に2-ジアルキルアミノ-1-プロピル基（以下 iso-プロピル型と略す）を有する化合物に共通した分解反応で，通常分解産物は沈殿として析出する。

(2) 嫌気的条件での光分解

- a) 2-ジメチルスルファモイルフェノチアジン類の分解：2位にジメチルスルファモイル基を有する化合物に特異な反応で，2-スルホン酸誘導体を生成する。
- b) スルホオキシドの光還元：スルホオキシド類においてはまずスルホオキシド結合が還元され，続いて生成した還元体の分解が起こる。

〔Ⅱ〕 フェノチアジン誘導体水溶液の光に対する安定性

まずキセノンランプの光を分光して得られる一定波長光を照射し光分解と波長との関係を検討し，前記の分解反応が物質自身の光吸収により起こることを認めた。分解には蛍光灯光線に含まれる波長 330～400m μ の光が関与しており，したがってこの範囲の光を完全に透過するアンプル中での光分解を比較すれば，得られる結果は直接これら誘導体製剤の安定性の比較を示すものであることを確かめた。

ついで安定性を比較するために主分解産物からの分離定量法を確立したのち，液性，酸素量など光分解に影響をおよぼす要因について検討を加え，さらに各分解反応について，分解速度におよぼす2位置換基あるいは10位側鎖の効果を比較した。

すなわちスルホオキシド体生成反応については，2位にジメチルスルファモイル基あるいはニトリル基を有する化合物の反応速度が非置換体あるいはアセチル基を有する化合物に比してきわめて大きく，また同じ置換基を有する化合物の間では n-プロピル型側鎖を有する化合物がエチル型化合物に比して分解されやすいことを知った。これらの置換基あるいは側鎖の効果に関して，iso-プロピル側鎖の開裂反応，2量体生成反応，スルホオキシド体の還元反応においても同様な傾向を認めた。また分解は pH が低いほど速く進むことも明らかとなった。

ジメチルスルファモイル基の嫌気分解も液性および10位側鎖の影響をうけ，n-プロピル型側鎖を有する化合物の分解がエチル型化合物のそれよりも大となる結果を得，また多くの場合，酸性度とともに分解速度の増大することを認めた。

〔Ⅲ〕 フェノチアジン誘導体水溶液の光分解の防止

分解機構ならびに分解におよぼす諸要因についての検討により得られる知見に基づいて、これらの誘導体の光に対する安定化をはかり、いずれの分解反応も関与する要因の除去あるいは種々添加物質により防止しうることを認めた。

すなわち光酸化的な分解ならびに着色は、空気の除去、還元剤の添加で防止される。またこれらの方法では全く防止することの不可能な嫌氣的条件での光分解はマレイン酸、フマル酸などの不飽和カルボン酸類、ピリジンカルボン酸誘導体により阻止することができ、さらにこれら添加物質が光酸化分解による着色物質の生成をも抑制することを認めた。

以上著者はこれまでほとんど未開拓であったフェノチアジン誘導体の光分解とその構造との関係を明らかにするとともに、それらの分解防止に関して合理的な方法ならびに有効な添加剤を見いだすことができた。

本研究はこの種薬品の製剤化の過程および保存時の変化の問題に寄与し得たものとする。

論文審査の結果の要旨

フェノチアジン誘導体の水溶液は加熱に対して安定であるが、光に対して極めて不安定な物質で著しく着色する。

藤沢は照射光の波長と分解の関係を調べたのち、光度を一定として光分解について系統的な研究を行ったところ種々の分解反応を起すことを知り、分解産物の同定、分解速度、液性の分解に及ぼす影響、酸素量の影響ならびに置換基の効果について検討を加え、これに基づいて、光分解の防止方法を検討した。

2位および10位に種々の置換基を有する誘導体は主として光酸化的な分解反応を起し、スルホオキシドの生成反応、2量体の生成反応および10位アルキルアミノアルキル側鎖の開裂反応があり、嫌氣的条件下での分解反応にはスルファモイル基の分解、スルホキオキシドの光還元があり、これらの反応様式は2位置換基あるいは10位側鎖によって影響されることを明らかにした。ついで各分解反応の分解速度におよぼす液性、酸素量などの影響ならびに2位置換基および10位側鎖の効果の比較の比較検討を行った。

分解様式ならびに分解に影響をおよぼす諸要因について得た知見に基づいて、光分解の防止をはかり、光酸化的な分解ならびに着色は空気の除去、還元剤の添加により、また嫌氣的な分解はマレイン酸、フマル酸等の不飽和脂肪酸類あるいはピリジンカルボン酸誘導体の添加でよく阻止されることを見出した。

本論文はフェノチアジン誘導体の光分解反応の機構を明らかにすると共に、その防止方法を考案したもので、薬学博士の学位論文として価値あるものとする。