

Effect of Autoxidation of Hydrogenated Castor Oil Containing 60 Oxyethylene Groups on Degradation of Miconazole

著者	西川 三喜男
雑誌名	浜松医科大学学報. 学位授与記録
巻	9
ページ	92-93
発行年	1992-03-09
URL	http://hdl.handle.net/10271/1396

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 119号	学位授与年月日	平成 4年 3月 9日
氏名	西川 三喜男		
論文題目	Effect of Autoxidation of Hydrogenated Castor Oil Containing 60 Oxyethylene Groups on Degradation of Miconazole (ミコナゾールの分解に及ぼすポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 の自動酸化の影響)		

医学博士 西川 三喜男

論文題目

Effect of Autoxidation of Hydrogenated Castor Oil Containing 60 Oxyethylene Groups on Degradation of Miconazole

(ミコナゾールの分解に及ぼすポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60の自動酸化の影響)

論文の内容の要旨

(目的) ポリオキシエチレン (POE) 系の界面活性剤、特にポリソルベート (PLS) 類や POE 硬化ヒマシ油60(HCO-60) は、注射薬の可溶化剤としてしばしば添加される。従来これらはエステル加水分解以外、安定とされてきたが、ethylene oxide(EO)鎖が光、温度、および金属触媒の条件下で酸化分解されるとの報告がみられた。今回、我々は HCO-60の自動酸化に及ぼす光、温度の影響を研究した。また、自動酸化によって生じる HCO-60の分解生成物のミコナゾール (MCZ) への影響を研究した。

(方法)

1. HCO-60および PLS-20 (数字は1分子中のEO数) の3%水溶液を蛍光灯下 (500 lux) 30°C、60°C の温水中でインキュベーションした。経時的にサンプリングし、pH、hydroperoxide(HPO)、formaldehyde(FA)濃度およびformic acid濃度を測定した。HPOはiodimetric spectrophotometry、FAとformic acidはspectrophotometryにて測定した。
2. HCO-60水溶液にMCZを添加、アンプルに封入し、種々の温度でのpH、FA濃度および添加した薬物の残存率を測定した。残存率はHPLCで測定した。また、酸化分解したHCO-60にMCZを添加した実験も同様に行った。
3. HCO-60含有MCZ水溶液にFA、過酸化水素、Fe(II)イオン、およびFenton試薬(過酸化水素とFe(II)イオン)を添加し、pH、FA濃度、MCZの残存率を調べた。また、HCO-60を含まないMCZ酢酸溶液にもFenton試薬を添加し、残存率を調べた。
4. HCO-60含有MCZ水溶液にOH radical scavenger(KI、thiourea、cysteine、trolox、butanol、DMSO)を添加し、MCZの分解抑制を調べた。
5. MCZ酢酸溶液にHCO-60以外のPOE系界面活性剤、PLS-20、polyethylene glycol 400 (PEG-400) およびlaureth 9 (LAR-9)を添加し、MCZの分解を調べた。

(結果)

1. HCO-60、PLS-20とも60°CでpHの急激な低下、HPO、FA、formic acid濃度の急激な増加が見られた。30°Cではそれらの変化は緩徐であった。
2. HCO-60の分解にともない、MCZの分解が認められた。窒素置換した場合分解は抑制された。酸化分解したHCO-60にMCZを添加した場合、MCZの分解は促進した。
3. FAの添加によりHCO-60、MCZの分解は抑制傾向にあった。過酸化水素、Fe(II)イオン単独の添加ではほとんど変化はみられなかったが、Fenton試薬の添加によりHCO-60、MCZの分解が急激に促進した。またHCO-60を含まないMCZ酢酸溶液にFenton試薬を添加した場合にもMCZの分解が促進した。
4. OH radical scavenger、特にKI、thioureaの添加によりMCZの分解が抑制された。
5. PLS-20、PEG-400、LAR-9の添加によってもMCZの分解は促進した。

(考察)

不飽和酸の酸化によって生じる過酸化脂質の研究は近年急速に進歩し、各種疾患や老化と過酸化脂質との関係が解明されつつある。EO鎖の自動酸化もこの脂質の酸化と同様、HPOが生成しHPOの分解にともなってアルデヒド、酸が生成することが明らかとなった。またEO鎖の分解は、薬物の分解を促進することが判明したが、その原因物質としてfree radical、その中でも最も反応性の高いOH radicalの関与が考えられたので、その影響を調べた。Fenton試薬やOH radical scavengerの添加実験の結果からHCO-60やMCZの分解に対するOH radicalの関与が明らかとなった。この反応過程を次のように考察した。

EO鎖の自動酸化の開始期にHPOが生じるが、HPOの分解によってOH radicalが生じる。生じたOH radicalはEO鎖から水素を引き抜きalkyl radicalを生じると考えられる。このradicalが連鎖反応を促進し、成長期への移行を早めたと考えられる。また、このプロセスで生じるOH radicalが薬物の分解を促進させたと考えられる。OH radicalは活性酸素種の中でもきわめて毒性が強く注意が必要である。またPOE系活性剤含有の製剤を静注したとき、まれにアナフィラキシー様ショックが報告されており、その原因ははっきりしていない。したがってEO鎖の自動酸化によって生じるOH radical、薬物の分解、およびショックとの関連を明らかにすることは重要である。

論文審査の結果の要旨

注射薬の可溶化剤として、しばしばポリオキシエチレン(POE)系の界面活性剤、特にポリソルベート(PLS)類やPOE硬化ヒマシ油60(HCO-60)が添加されている。HCO-60添加ビタミンK₂注射剤投与によるショックが報告されているが、その機序についてはいまだ充分解明されていない。

申請者はHCO-60の自動酸化生成物が主剤に作用し、ショックを引き起こす可能性を考慮し、HCO-60の自動酸化に及ぼす光、温度の影響について検討した。また、自動酸化によって生成するHCO-60の分解生成物がミコナゾール(MCZ)[HCO-60添加imidazole系の抗真菌薬]に対する影響についても検討した。

その結果、HCO-60、PLSともに60°Cの条件下でpHの急激な低下、ヒドロパーオキシド(HPO)、ホルムアルデヒド(FA)、formic acid濃度の急激な増加が見られた。30°Cでも変化は緩徐ながら同様な変動を認めた。また酸化分解したHCO-60の添加でMCZの分解が促進すること、Fenton試薬の添加によりHCO-60、MCZの分解が急激に促進された。さらにこのMCZの分解がOH radical scavenger(KI, thiourea)の添加により抑制されることを確認した。

以上の結果はHCO-60中のエチレンオキシド鎖は自動酸化されやすくHPOを生成し、HPOの分解過程でOHラジカルが生成し、OHラジカルがHCO-60やMCZの分解に関与することを示唆したもので、HCO-60などPOE系界面活性剤の添加薬物の品質確保、HCO-60添加のK₂製剤の副作用の原因の解明に重要な示唆を与えるものと評価された。

なお、この研究に対して審査委員から次のような質疑がなされた。

- (1) POE系界面活性剤含有製剤の静注でみられるアナフィラキシーショックの発現頻度について
- (2) OHラジカルとショックとの関連性について
- (3) POE系界面活性剤含有製剤に酸化防止剤の添加について
- (4) ポリエチレングリコールの毒作用について
- (5) HCO-60の自動酸化とpHの関連性
- (6) HPO測定法について
- (7) MCZ溶液のpH(4.4)調整法について
- (8) 無酸素状態、アルゴン置換下での本剤の保存について
- (9) 可視光線の影響について等

これらの質問に対し申請者はおおむね適切な解答を行った。

以上の審査の結果、本審査委員会は、本論文が博士(医学)の学位授与に値する十分な内容を備えているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	山崎	昇			
	副査	教授	一瀬	典夫	副査	教授	中島光好
	副査	教授	藤瀬	裕	副査	教授	藤田道也