

## Soft contact lens の薬物吸着および溶出に関する研究

第2報 動的状態下における薬剤の溶出について (図7, 表1)

五 島 紳 一 郎 (岡山大学医学部眼科学教室)  
(岡山協立病院眼科)Soft Contact Lens Adsorption and Elution of Drugs  
In a Dynamic State

Shinichiro Goto

Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School and Okayama Kyoritsu Hospital

## 要 約

Medical use SCL からの塩酸ピロカルピンと硫酸アトロピンの溶出傾向を、薬剤溶出の場に流れを与えた動的状態下で、その溶出動態の時間的経過や、溶出液の流速と薬剤の半減期の関係について検討を行なった。溶出液の流速は、10, 50, 100, 150 $\mu$ l/min とした。各流速での最大溶出濃度は、塩酸ピロカルピンで、53~200 $\mu$ g/ml, 硫酸アトロピンで、23~89 $\mu$ g/ml を示した。これら2種の薬剤の半減期と溶出液の流速との関係は、両対数グラフにとると、ヒト涙液の分泌速度と考えられる10~100 $\mu$ l/min の間で、直線性を有し、一定の関係が認められた。よって SCL を、**drug-release-system** として用いる場合に、使用薬剤の最小有効濃度と涙液の流速が分かれば、その治療有効時間を決定することが可能となる。(日眼 92: 291-296, 1988)

キーワード: ソフトコンタクトレンズ, 動的状態下での溶出, 塩酸ピロカルピン, 硫酸アトロピン

## Abstract

The concentration of pilocarpine hydrochloride and atropine sulfate, adsorbed to medical use soft contact lenses, and then eluted in flowing lactate-Ringer's solution, was estimated. The relation between the flow-speed and the half-life of elution time of these two drugs was examined. The volume of the flowing solution was set of 10, 50, 100 and 150 $\mu$ l/min. The results were as follows; maximal concentration of pilocarpine hydrochloride eluted in the solution ranged from 53 to 200 $\mu$ g/ml and that of atropine sulfate ranged from 23 to 89 $\mu$ g/ml. The half-life and the flow-speed showed a linear correlation on the logarithmic graph, at flow speeds ranging from 10 to 100 $\mu$ l/min, which is compatible with human lacrimation speed. These results suggest that in patients using soft contact lenses as a drug-release-system, both the minimal effective dose of drugs and the flow speed of lacrimation must be determined in order to calculate the effective therapeutic time. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 291-296, 1988)

Key words: Soft contact lens, Elution in a dynamic state, Pilocarpine hydrochloride, Atropine sulfate

## I 緒 言

Soft contact lens(以下 SCL と略)を、drug-release-

system の一つとして応用する試みにおいて、前報までに、硫酸ゲンタマイシンおよび塩酸ピロカルピンの溶出実験を、静的状態下で行ない報告した<sup>1)2)</sup>。この静的

別刷請求先: 703 岡山市赤坂本町 8-10 岡山協立病院眼科 五島紳一郎 (昭和62年 9 月 7 日受付)

Reprint requests: Shinichiro Goto, M.D. Department of Ophthalmology, Okayama Kyoritsu Hospital  
8-10 Akasaka hon-machi, Okayama, 703, Japan

(Accepted September 7, 1987)

表1 実験レンズ材のデーター

| テストレンズ          | 含水率(%) | 材料(組成) | 直径/中央厚み(mm) |
|-----------------|--------|--------|-------------|
| medical use SCL | 39     | P-HEMA | 14.0/0.16   |

P-HEMA=Poly-Hydroxyethylmethacrylate

状態下での薬剤の溶出は, apparent elution を示し, ある一定の濃度に達すると平衡状態となるか, 一旦, 溶出した薬剤が, 再び SCL に再吸着される可能性が推測されるため, 今回, 薬剤溶出の場に流れを与えた動的状態下での SCL からの薬剤の溶出実験を行ない, その溶出動態の時間的経過および溶出液の流速と薬剤の半減期との関係について検討を行なったので以下に報告する.

## II 実験方法

使用した SCL は, 前報同様に, あらかじめ蒸留水中に浸漬保存された medical use SCL を用いた(表1). 使用薬剤は, 3%塩酸ピロカルピン点眼液(サンピロ®3%, 分子量244.72, pH 4.5~5.5)と1%硫酸アトロピン点眼液(アトロピン®1%, 分子量694.84, pH 5.0~6.5)で, 溶出の場合としての溶液は, 乳酸加リンゲル液を用いた.

### 1. SCL への薬剤の吸着

3%塩酸ピロカルピン, 1%硫酸アトロピン点眼液を, おのおの試験管に5ml とり, 室温(23℃)にて30分間, SCL をその中へ浸漬固定させたままで, SCL への薬剤の吸着を行なった.

### 2. SCL からの薬剤の溶出

薬剤吸着後の SCL は, その表面に付着している余分な水分を濾紙でふき取り用いた. 溶出の場合としての乳酸加リンゲル液を, Microperpex-S Peristatic Pump (LKB)で吸引し, 薬剤を吸着させた SCL の入った1ml 容積のオリジナルセル(図1)に導き, チューブを通して Fraction collector SF-100G (アドバンテック東洋)に取り, おのおの時間で溶液を採取した(図2). 乳酸加リンゲル液の流速と Fraction collector の採取時間との関係は, 10 $\mu$ l/min で90分間隔, 50 $\mu$ l/min で40分間隔, 100 $\mu$ l/min で30分間隔, 150 $\mu$ l/min で20分間隔とし, 160分から1,800分まで採取した. 溶出液の薬剤濃度は, 高速液体クロマトグラフィー(以下 HPLC と略)にて測定した<sup>3)</sup>.

### 3. HPLC

HPLC の elution pattern と条件は, 図3に示した.

機種は, Model 6,000A(Waters), Injector は, Model U6K (Waters), Spectrophotometric detector は, Model SPD-2A (島津)であった. 移動相は, 3%ピロカルピンに, 10%アセトニトリル/0.1%TFA を用い, 1%アトロピンには, 20%アセトニトリル/0.1%TFA を用いた. 流速は, 1.0ml/min で, 試料は, 10 $\mu$ l を注入し, 室温で210nm で検出した.

## III 実験結果

SCL からのピロカルピンおよびアトロピンの溶出は, 溶出液の流速10, 50, 100, 150 $\mu$ l/min において, それぞれ3回ずつ同様の実験を行ない, その平均値をとって測定値とした.

### 1. 塩酸ピロカルピン点眼液の溶出

最大溶出までの時間とその最大溶出値は, 溶出液の流速10 $\mu$ l/min において, 200 $\mu$ g/ml(270分), 流速50 $\mu$ l/min において, 142 $\mu$ g/ml(120分), 流速100 $\mu$ l/min において, 60 $\mu$ g/ml(90分), 流速150 $\mu$ l/min において, 53 $\mu$ g/ml(40分)を示し, その後は, 時間の経過とともに減少していった(図4). 全溶出時間を通してみると, 流速の早いもの程, その溶出濃度は低値を示していた.

### 2. 硫酸アトロピン点眼液の溶出

最大溶出までの時間とその最大溶出値は, 溶出液の流速10 $\mu$ l/min において, 89 $\mu$ g/ml(270分), 流速50 $\mu$ l/min において, 43 $\mu$ g/ml(120分), 流速100 $\mu$ l/min において, 31 $\mu$ g/ml(60分), 流速150 $\mu$ l/min において, 23 $\mu$ g/ml(40分)であり, ピロカルピンと比較して最大溶出までの時間は, 同様の傾向を示すが, 最大溶出値は, ピロカルピン溶出値より低い値を示していた. また, 全溶出時間を通してみると, 同様に流速の早いもの程, その溶出濃度は低値であった(図5).

### 3. 半減期までの溶出時間と流速の関係

図4および図5で, 2種の薬剤の半減期までの時間と溶出液の流速との関係をみると, ピロカルピンの半減期は, 流速10 $\mu$ l/min で600分, 50 $\mu$ l/min で180分, 100 $\mu$ l/min で144分, 150 $\mu$ l/min で85分となり, アトロピンの半減期は, 流速10 $\mu$ l/min で500分, 50 $\mu$ l/min で200分, 100 $\mu$ l/min で120分, 150 $\mu$ l/min で115分を示した. この値を, 縦軸に半減期までの溶出時間(min), 横軸に溶出液の流速( $\mu$ l/min)をとり, その関係を両対数グラフに示したのが, 図6, 7である. ピロカルピン, アトロピン共に, 流速10~100 $\mu$ l/min の間において直線性を有し一定の関係があることが分った.

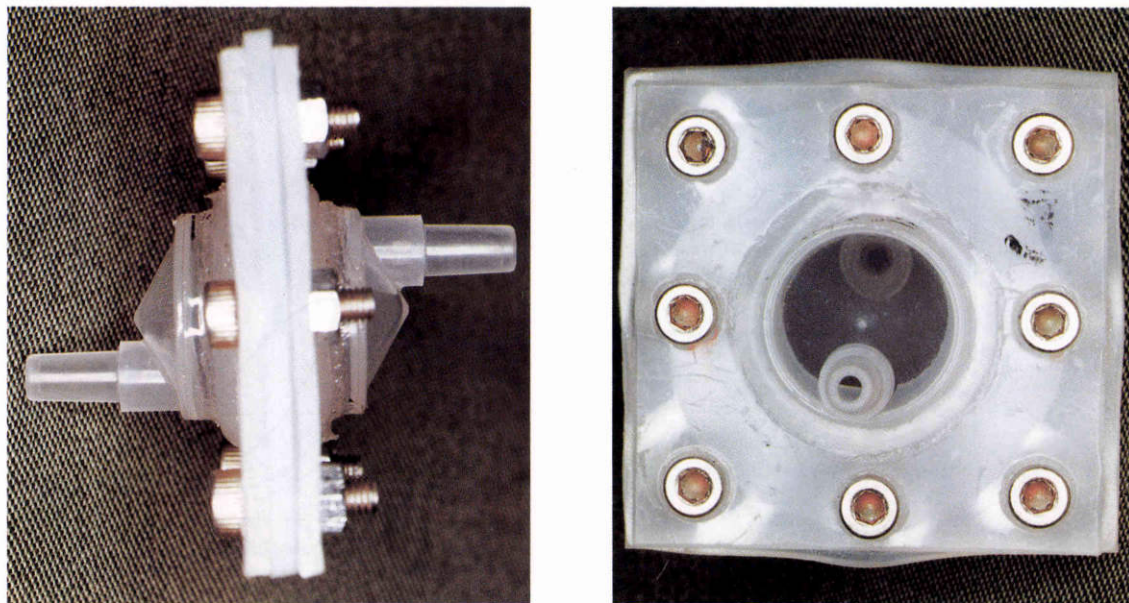


図1 1ml 容積のオリジナルセル、材質はポリプロピレン製

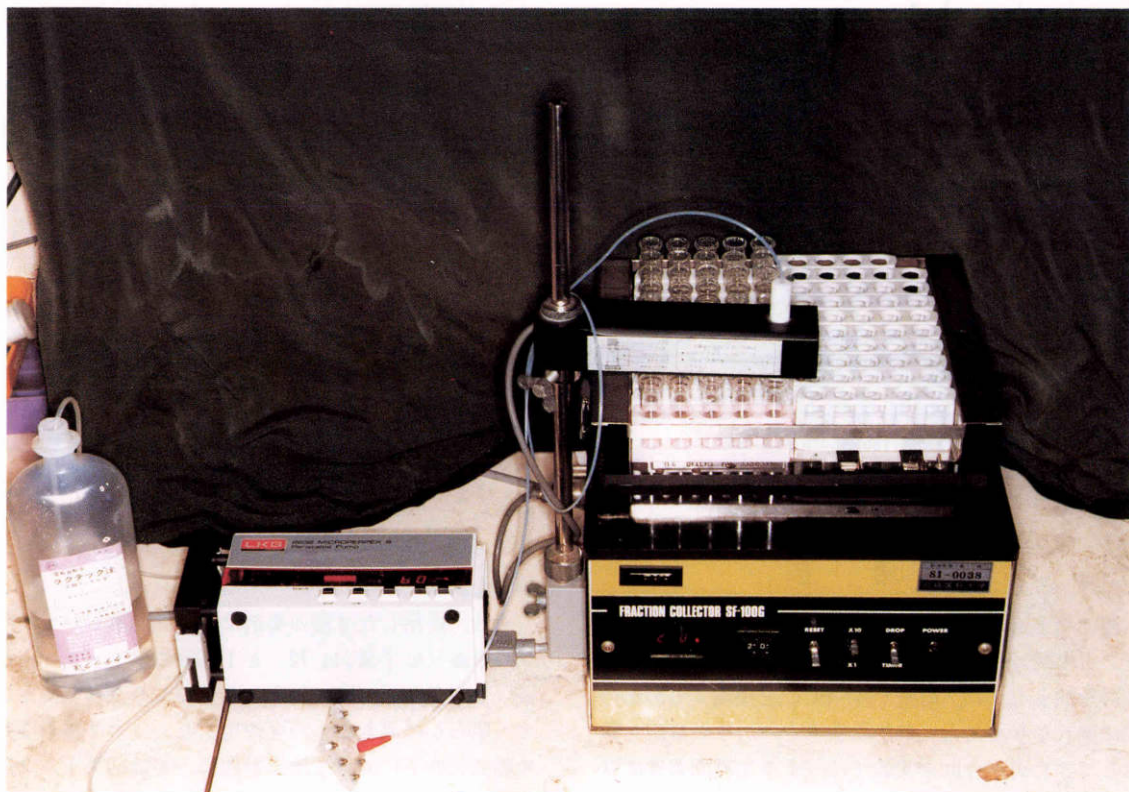


図2 実験系

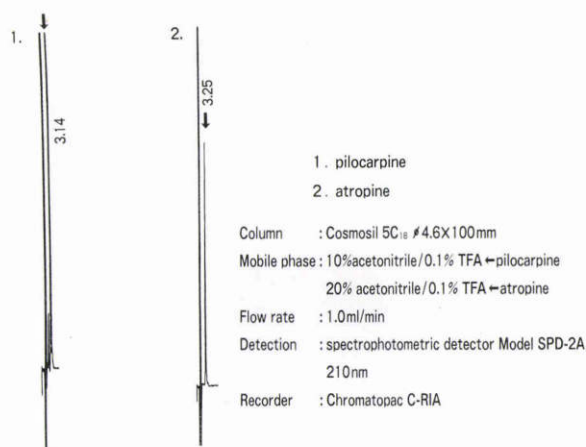


図3 HPLC elution pattern of pilocarpine and atropine

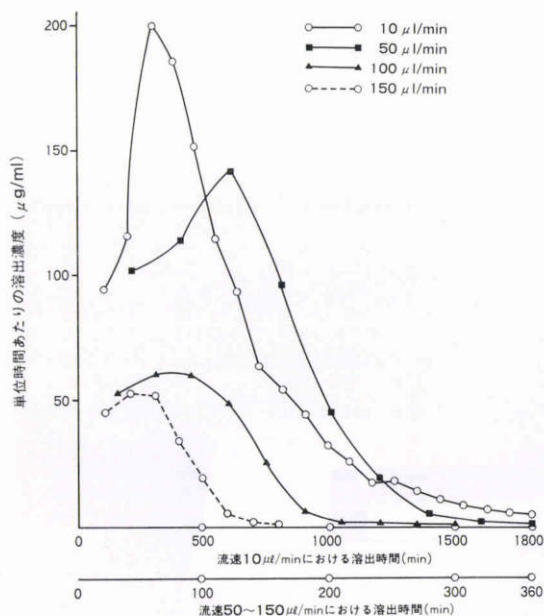


図4 SCLからの3%ピロカルピン点眼液の溶出

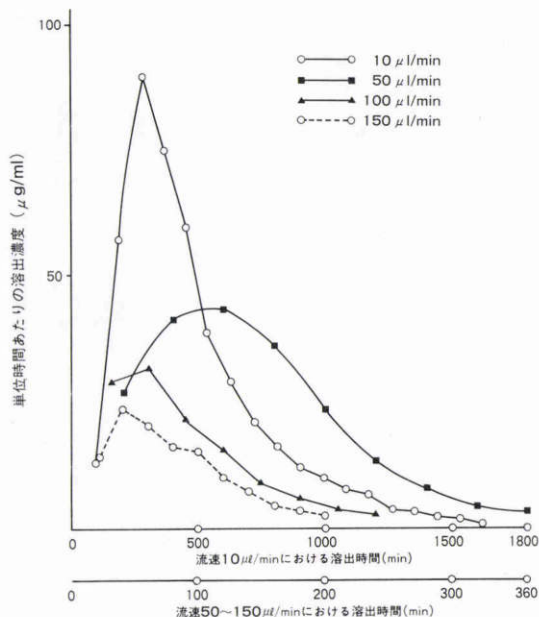


図5 SCLからの1%アトロピン点眼液の溶出

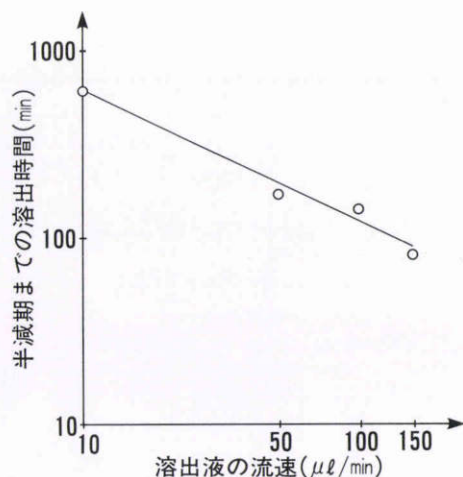


図6 半減期までの溶出時間と流速の関係 (3%ピロカルピン点眼液)

#### IV 考 按

種々の含水率を有するSCLからの硫酸ゲンタマイシンと塩酸ピロカルピンの溶出について、前報までに検討を加えてきた。前報では、SCLを浸漬する溶出の場に流れを与えてない静的状態下での、その溶出を検討してきたが、今回の実験では、より生理的条件下に近い動的状態つまり涙液の分泌速度に準ずる様な流速で、溶出液を流し、その中でのSCLからの薬剤の溶出

実験を試みた。

今回、使用した2種の薬剤は、3%塩酸ピロカルピン点眼液 (分子量244.72) と1%硫酸アトロピン点眼液 (分子量694.84) で、その分子量や薬剤濃度において、明らかに異なるものを使用した。この2種の薬剤の動的状態下における溶出動態は、実験結果1、2に示すように、アトロピンと比較してピロカルピンの方が、明らかに、各流速において最大溶出値や全溶出時

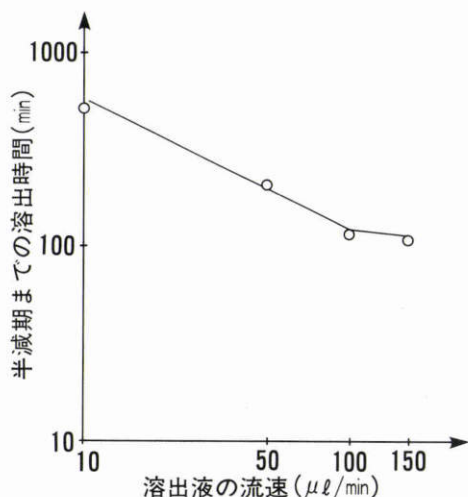


図7 半減期までの溶出時間と流速の関係（1%アトロピン点眼液）

間を通しての溶出濃度の高値を示した。この違いは、薬剤の分子量と濃度の違いによるもので、前報同様、水谷ら<sup>4)5)</sup>、Prausら<sup>6)</sup>の報告と一致し十分説明され得る。しかし、動的状态下では、時間の経過と共に、その溶出は減少していき、apparent elutionは認められなかった。つまり、溶出液の流れによりSCLが十分にwash outされて、平衡状態や再吸着の可能性がないと推測される。臨床的に、人眼内で、その溶出をみた場合にも、同様の傾向が認められると考えられる。ヒト涙液の分泌速度について、村上ら<sup>7)</sup>は、4~64μl/minと報告し、水川ら<sup>8)</sup>は、14.2μl/minと報告している。これらの報告を考慮に入れ、今回の実験において溶出液の流速を、10, 50, 100, 150μl/minと規定した。この4種類の流速では、一番遅い10μl/minのもので、ピロカルピン、アトロピン共に、その最大溶出値は、それぞれ、200μg/ml (270分)、89μg/ml (270分)と他の流速のものより高値を示し、流速が早くなる程、その最大溶出値や全時間での溶出濃度は、低値を示す傾向が認められた。また、薬剤の溶出濃度測定において、ピロカルピンでは、流速150~10μl/minの間で、160~1,800分まで測定され、アトロピンでも、同様に200~1,800分まで測定したが、実際には、時間の経過とともにピロカルピンでは4μg/ml以下、アトロピンでは3μg/ml以下と微量の値となり、臨床的にはあまり意味のないものと考えられる。Steven M. Podesら<sup>9)</sup>は、in vivoにおいて、0.5%ピロカルピン溶液中に2分間浸漬したSCL (Bionite) を装用した患者におい

て、その眼圧降下が23時間の間、認められたとし、日中の眼圧降下作用を得るためには、0.5%あるいは1%のピロカルピン溶液中に2分間浸漬したSCLを、少なくとも1時間あるいは30分間装用すればよいと報告している。本実験においても、この点について、一つの臨床的な基準として薬剤の半減期に注目してみた。実験結果3より、ピロカルピンとアトロピンの2種の薬剤の半減期と溶出液の流速の関係をみると、図6、7の両対数グラフから、ヒト涙液の分泌速度の範囲と考えられる溶出液の流速10~100μl/minの間では、グラフは直線性を有し、一定の関係が認められる。この半減期と流速の関係は、in vivoにおいても、やはり同様の傾向を示すものと推測され、SCLをdrug-release-systemとして用いる場合、その使用薬剤の最小有効濃度とそのSCLを装用する対象眼の涙液の分泌速度がわかれば、治療有効時間を決定する一つの因子となり得る。また、実際の臨床の場合において、SCLをどのくらいの時間装用させればよいのか、また逆に、どのくらいの時間装用すれば使用したい治療レベル濃度以上の薬剤濃度を、維持できるかを決定する上において、これらのことは重要な意味を有すると考えられる。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました松尾信彦教授に深謝いたします。また御教示いただいた川崎医科大学眼科藤原久子助教授に感謝いたします。

本論文の要旨は第91回日本眼科学会総会で発表した。

## 文 献

- 1) 五島紳一郎：Soft Contact Lensの薬物吸着および溶出に関する研究。第1報。種々の薬物の溶出について。その1。硫酸ゲンタマイシンの溶出について。眼紀 38：1066—1072, 1987。
- 2) 五島紳一郎：Soft Contact Lensの薬物吸着および溶出について。その2。塩酸ピロカルピンの溶出について。眼紀 投稿中。
- 3) O'Donnell JJ, Sandman B: Measurement of pilocarpine and its degradation products by high performance liquid chromatography. J Pharm Sci 69: 1096—1097, 1980。
- 4) 水谷 豊, 三輪克治, 安井啓子：諸種点眼薬の軟性コンタクトレンズ内へのとり込みと放出に関する研究。第1報。縮瞳剤(塩酸ピロカルピン)の場合。臨眼 28：1287—1293, 1974。
- 5) 水谷 豊, 三輪克治, 渡辺恵美子, 安井啓子：諸種点眼薬の軟性コンタクトレンズ内へのとり込みと放出に関する研究。第3報。硫酸アトロピン, IDU, サルファ剤について。臨眼 29：191—196, 1975。
- 6) Praus R, Krejti L: Elution and intraocular penetration of the ophthalmic drugs of different

- molecular weights from the hydrophilic contact lenses through the intact and injured cornea. *Acta Universitatis Carolinae Medica* 23: 3—10, 1977.
- 7) 村上正建, 後藤 修, 森 林平: 涙液分泌測定に関する一考察, *日コレ誌* 25: 178—181, 1983.
- 8) 水川 孝, 東 郁郎: 涙液検査の一方法(毛細管比色法), *眼紀* 16: 766—772, 1965.
- 9) **Podos SM, Becker B, Asseef C, Hartstein J:** Pilocarpine therapy with soft contact lenses. *Am J Ophth* 75: 336—341, 1972.

(第91回日眼総会原著)