Jpn. J. Hosp. Pharm.
24(3) 284 — 291 (1998)

点眼剤の配合変化に関する検討^{†1}

—緑内障・白内障—

遠藤 睦^{†2}, 安野伸浩^{†2}, 棚上かおり^{†2}, 恩田麻加^{†2}, 井本美帆^{†2},
飯田なおみ^{†2}, 関根祐子^{†2}, 宮崎智雄^{†2}, 渡辺茂和^{†2}, 仲村裕子^{†2},
黒川陽介^{†2}, 土屋雅勇^{†2}, 荒川義弘^{†2}, 小野秀樹^{†3}

東京大学医学部附属病院分院薬剤部^{†2}

東京理科大学薬学部薬理学研究室^{†3}

Compatibility of Ophthalmic Solutions^{†1}

—For the Treatment of Glaucoma and Cataract—

MUTSUMI ENDO^{†2}, NOBUHIRO YASUNO^{†2}, KAORI TANAGAMI^{†2}, ASAKA ONDA^{†2},
MIHO IMOTO^{†2}, NAOMI IIDA^{†2}, YUKO SEKINE^{†2}, NORIO MIYAZAKI^{†2},
SHIGEKAZU WATANABE^{†2}, YUKO NAKAMURA^{†2}, YOSUKE KUROKAWA^{†2},
MASAO TSUCHIYA^{†2}, YOSHIHIRO ARAKAWA^{†2} and HIDEKI ONO^{†3}

Department of Pharmacy, University of Tokyo Branch Hospital^{†2}

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Science University of Tokyo^{†3}

(Received October 24, 1997)
(Accepted February 14, 1998)

We studied the compatibility in mixing any two of eight kinds of ophthalmic solutions which are frequently used in operations for glaucoma or cataract.

Changes in the appearance, pH value, osmotic pressure and viscosity were checked immediately after mixing, both 1 hour and 24 hours after mixing and keeping in a dark place at room temperature. In some combinations, the mixture became turbid probably due to some of antiseptics to other ingredients. Regarding Noflo Ophthalmic Solution, white needle crystals were generated when mixed with some other drugs. These crystals were identified as norfloxacin (a principal ingredient of Noflo Ophthalmic Solution) by high-performance liquid chromatography and were found to be formed by the increase of pH. From these results, close attention should be paid to the order and intervals in the successive administration of various many ophthalmic solutions while taking into account not only any incompatibility of the antiseptics as well as any changes in the pH values.

Key words — ophthalmic solution, compatibility, glaucoma, cataracts, antiseptic, norfloxacin, pH

^{†1} 本研究の一部は日本病院薬剤師会関東ブロック第26回学術大会 (1996年 8 月, 群馬) にて発表.

^{†2} 東京都文京区目白台3-28-6; 3-28-6, Mejirodai, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-8688 Japan

^{†3} 東京都新宿区市谷船河原町12; 12, Ichigaya-Funagawara-machi, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-0826 Japan

はじめに

緑内障や白内障の手術後の入院患者では数種類の点眼剤が続けて使用されることがある。数種類の点眼剤が連続して使用されることにより結膜嚢内で混ざりあい、沈殿物生成等の配合変化を起こす可能性¹⁾がある。そこで、あらかじめ配合変化が起こる可能性について検討を行うことは、点眼の順序や間隔等を決定するうえで有用であると考えた。今回著者は、当院の眼科病室で緑内障や白内障の手術時に使用頻度の高い点眼剤8種類について、配合後に、澄明性や色調の変化および懸濁状態等を観察する外観の配合変化試験、浸透圧の配合変化試験、動粘度の配合変化試験およびpH試験を行った。さらに、外観の配合変化試験においていくつかの組み合わせで白色針状結晶の生成が認められたノフロ点眼液については、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて含量変化について検討した。

実験の部

1. 試料

以下の点眼剤8品目を試料とした：日点アトロピン点眼液1% (日本点眼薬研究所)、エコリン点眼液 (参天製薬)、ジクロード点眼液 (わかもと製薬)、タリビッド点眼液 (参天製薬)、ネオシネジンコーワ5%点眼液 (興和)、ノフロ点眼液 (萬有製薬)、ミドリンP (参天製薬)、リンデロン液 (塩野義製薬)。

また、各試験項目の試料はいずれも室温暗所にて静置保存した。

2. 外観の配合変化試験

各種点眼剤 500 μ L を1対1で配合し、混合直後、1時間後、24時間後に澄明性、色調の変化及び懸濁の状態を薬剤師9名をパネラーとして目視にて観察し、以下に示す4段階の判定基準で評価点をつけ、平均を求めた。また、得られた結果はWilcoxonの順位検定を行い、 $P < 0.05$ にて有意差ありと判定した。

1点：変化なし

2点：変化が疑われる

3点：変化がある

4点：明らかな変化がある

3. 浸透圧比の配合変化試験

各種点眼剤 500 μ L を1対1で配合し、混合した。浸透圧は混合前、混合直後、1時間後、24時間後に蒸気圧法オズモメーター5500型 (エフ・アイ・ユー、東京) を用いて測定し、浸透圧比 (生理食塩液の浸透圧に対する比) を求めた。

4. 動粘度の配合変化試験

各種点眼剤 8 mL を1対1で配合し、混合した。混合直後の動粘度をウベローデ粘度計 (柴田器械科学工業、東京) を用いて測定した。また、動粘度の測定は単味の点眼剤についても行った。

5. pHの配合変化試験

各種点眼剤 500 μ L を1対1で配合し、混合した。pHは混合前、混合直後、1時間後、24時間後に測定した。

6. 溶解度のpH依存性

各種点眼剤 10 mL に 0.1N HCl または 0.1N NaOH を加えて pH を3から10の間で変化させ、沈殿ないし濁りを生じる pH の範囲を測定した。

7. ノフロ点眼液と各種点眼剤の混合液上清中のノルフロキサシンの定量

ノフロ点眼液と各種点眼剤を1対1で配合し、混合直後、1時間後、24時間後に HPLC により上清中の主成分のノルフロキサシンの定量を行った。

各混合液上清 1 mL に内部標準溶液 (ピペミジン酸 750 μ g/mL) 1 mL を添加し、その100 μ L を分取し、0.1%リン酸溶液1150 μ L を加え、その10 μ L を HPLC に注入した。また、沈殿が生じた混合液の場合は3000rpm で3分間遠心後、上清を0.5 μ m のフィルター (DISMIC-3 Jp, ADVANTEC TOYO, 東京) でろ過を行い、そのろ液を試料として同様に処理した。装置は、注入器：KHP-UI-130A (協和精密、東京)、ポンプ：NSI-33R (BODINE ELECTRIC COMPANY, USA)、検出

器：L-4200（日立製作所，東京）を使用した。
カラムはODS-80Ts(250mm×4.6mm i.d., 東
ソー，東京)，移動相は0.1%リン酸溶液-CH₃CN
(17:3)又は，タリビッド点眼液配合時は0.1%
リン酸溶液-CH₃OH-CH₃CN (78:15:7)で行
い，流速1 mL/min，検出波長は278nmで測定を
行った。なお，得られた結果は，混合直後の値を
100%として，1時間後，24時間後の上清中のノ
フロキサシンの残存率を求めた。

結 果

1. 外観の配合変化試験

外観の配合変化試験において28通り中11通りの
組み合わせで，配合前と比較して変化あり（P<

0.05）と認められた（表1）。このうち混合直後
から白濁が認められたのはアトロピン点眼液とエ
コリシン点眼液，アトロピン点眼液とリンデロン
液の組み合わせであった。1時間後の観察ではエ
コリシン点眼液とミドリンPの組み合わせで白
濁が認められ，ジクロード点眼液とノフロ点眼
液，ノフロ点眼液とリンデロン液の組み合わせで
白色針状結晶が認められた。さらに，24時間後の
観察ではエコリシン点眼液とジクロード点眼液の
組み合わせで白濁が認められ，また，エコリシン
点眼液とノフロ点眼液の組み合わせでわずかな変
化が認められた。また，タリビッド点眼液との配
合では，4種類の点眼剤（アトロピン点眼液，ネ
オシネジン点眼液，ノフロ点眼液，ミドリンP）

表1. 外観の配合変化

		直 後	1 時間後	24時間後	変化の様子
アトロピン点眼液	エコリシン点眼液	3.00**	3.44**	1.44*	直後より白濁
	ジクロード点眼液	1.00	1.00	1.00	
	タリビッド点眼液	1.78**	1.78**	1.56*	色調の変化
	ネオシネジン点眼液	1.00	1.00	1.00	
	ノフロ点眼液	1.00	1.00	1.00	
	ミドリンP	1.00	1.00	1.00	
	リンデロン液	3.00**	3.44**	2.67**	直後より白濁
エコリシン点眼液	ジクロード点眼液	1.00	1.00	3.78**	24時間後に白濁
	タリビッド点眼液	1.22	1.33	1.33	
	ネオシネジン点眼液	1.00	1.00	1.00	
	ノフロ点眼液	1.00	1.00	1.44*	
	ミドリンP	1.00	2.67**	3.33**	1 時間後に白濁
	リンデロン液	1.00	1.00	1.00	
	タリビッド点眼液	1.00	1.22	1.33	
ジクロード点眼液	ネオシネジン点眼液	1.00	1.00	1.00	
	ノフロ点眼液	1.00	4.00**	4.00**	1 時間後に白色針状結晶
	ミドリンP	1.00	1.00	1.00	
	リンデロン液	1.00	1.00	1.00	
	タリビッド点眼液	1.00	1.00	1.00	
タリビッド点眼液	ネオシネジン点眼液	1.89**	2.00**	1.89**	色調の変化
	ノフロ点眼液	2.00**	2.11**	2.22**	色調の変化
	ミドリンP	2.00**	1.67*	1.56*	色調の変化
	リンデロン液	1.00	1.11	1.22	
ネオシネジン点眼液	ノフロ点眼液	1.00	1.00	1.00	
	ミドリンP	1.00	1.00	1.00	
	リンデロン液	1.00	1.00	1.00	
ノフロ点眼液	ミドリンP	1.00	1.00	1.00	
	リンデロン液	1.00	2.67**	4.00**	1 時間後に白色針状結晶
ミドリンP	リンデロン液	1.00	1.00	1.00	

- 1 点：変化なし
2 点：変化が疑われる
3 点：変化がある
4 点：明らかな変化がある

結果は左記の評価点の平均値を示す（n=9）

**：P<0.01，*：P<0.05（Wilcoxonの順位和検定）

で、配合前と比較して変化あり ($P<0.01$) との結果が得られた。これはタリビッド点眼液は元々着色しているのでこの色調の変化が観察されたためであり、沈殿等によるものではない。

2. 浸透圧比の配合変化試験

混合直後から24時間後においてほとんど経時的な変化は認められなかった。特に外観の配合変化試験で変化の認められた組み合わせに関しても1.0~1.5の範囲内にあり変化は認められなかった(表2)。

3. 動粘度の配合変化試験

動粘度については、混合前と比較して混合後に大きな変化の認められた組み合わせはなく、外観

の配合変化試験で変化のあった組み合わせに関しても変化は認められなかった(表3)。なお、ノフロ点眼液とリンデロン液との配合では、測定中に白色針状結晶が析出したため動粘度試験は実施しなかった。

4. pH の配合変化試験

エコリシン点眼液とノフロ点眼液、ミドリリンP、アトロピン点眼液、タリビッド点眼液との混合液で経時的に pH の上昇が認められた。他の混合液については混合直後から24時間後までの間に、ほとんど経時的な変化は認められなかった(表4)。

白色針状結晶を生じたノフロ点眼液とジクロー

表2. 浸透圧比の配合変化

		直 後	1 時間後	24時間後
アトロピン点眼液	(単味)	1.0	1.0	1.0
	★ エコリシン点眼液	1.1	1.2	1.2
	ジクロード点眼液	1.1	1.1	1.1
	★ タリビッド点眼液	1.1	1.1	1.1
	ネオシネジン点眼液	1.5	1.5	1.5
	ノフロ点眼液	1.1	1.1	1.0
	ミドリリンP	1.0	1.0	1.0
	★ リンデロン液	1.0	1.0	1.0
エコリシン点眼液	(単味)	1.2	1.2	1.2
	★ ジクロード点眼液	1.1	1.2	1.3
	タリビッド点眼液	1.2	1.2	1.2
	ネオシネジン点眼液	1.6	1.6	1.7
	★ ノフロ点眼液	1.2	1.2	1.2
	★ ミドリリンP	1.1	1.1	1.1
	リンデロン液	1.1	1.1	1.1
ジクロード点眼液	(単味)	1.1	1.1	1.1
	タリビッド点眼液	1.2	1.2	1.2
	ネオシネジン点眼液	1.5	1.5	1.5
	★ ノフロ点眼液	1.1	1.2	1.1
	ミドリリンP	1.0	1.1	1.1
	リンデロン液	1.1	1.1	1.1
タリビッド点眼液	(単味)	1.1	1.1	1.1
	★ ネオシネジン点眼液	1.5	1.5	1.5
	★ ノフロ点眼液	1.1	1.1	1.1
	★ ミドリリンP	1.0	1.1	1.0
	リンデロン液	1.0	1.0	1.0
ネオシネジン点眼液	(単味)	1.9	1.9	1.9
	ノフロ点眼液	1.5	1.5	1.5
	ミドリリンP	1.4	1.4	1.4
	リンデロン液	1.4	1.4	1.4
ノフロ点眼液	(単味)	1.1	1.0	1.1
	★ ミドリリンP	1.0	1.0	1.0
	リンデロン液	1.0	1.0	1.0
ミドリリンP	(単味)	1.0	1.0	1.0
	リンデロン液	0.9	1.0	1.0
リンデロン液	(単味)	0.9	0.9	0.9

(n=3)

結果は生理食塩液の浸透圧に対する比を示す。

★: 外観の配合変化試験で変化あり ($P<0.05$) となった組み合わせ

表3. 動粘度の配合変化

		動粘度(mm ² /s)
アトロピン点眼液	(単味)	1.031
	★ エコリシン点眼液	0.969
	ジクロード点眼液	1.251
	★ タリビッド点眼液	0.954
	ネオシネジン点眼液	1.065
	ノフロ点眼液	0.993
	ミドリンP	1.028
	★ リンデロン液	0.972
エコリシン点眼液	(単味)	1.033
	★ ジクロード点眼液	1.250
	タリビッド点眼液	0.951
	ネオシネジン点眼液	1.013
	★ ノフロ点眼液	0.955
	★ ミドリンP	0.969
	リンデロン液	1.019
ジクロード点眼液	(単味)	1.758
	タリビッド点眼液	1.238
	ネオシネジン点眼液	1.530
	★ ノフロ点眼液	1.269
	ミドリンP	1.265
	リンデロン液	1.302
タリビッド点眼液	(単味)	1.012
	★ ネオシネジン点眼液	1.090
	★ ノフロ点眼液	0.944
	★ ミドリンP	0.948
	リンデロン液	0.955
ネオシネジン点眼液	(単味)	1.209
	ノフロ点眼液	1.093
	ミドリンP	1.082
	リンデロン液	1.076
ノフロ点眼液	(単味)	0.999
	ミドリンP	0.971
	★ リンデロン液	測定不可
ミドリンP	(単味)	1.053
	リンデロン液	0.973
リンデロン液	(単味)	1.116

(n=3)

★: 外観の配合変化試験において変化あり(P<0.05)となった組み合わせ

ド点眼液及びノフロ点眼液とリンデロン液の混合液はノフロ点眼液と他の点眼剤との混合液と比較して塩基性側にあることが確認され、pHの変化が結晶析出を惹起することが示唆された。

また、タリビッド点眼液では、外観変化試験で変化あり(P<0.01)となった組み合わせはタリビッド点眼液よりも酸性側にあるノフロ点眼液、ネオシネジン点眼液、ミドリンP、アトロピン点眼液であり、混合により単味のタリビッド点眼液より酸性側にpHが変化する組み合わせのもので外観変化が生じることが判った。

5. 溶解度のpH依存性

表5に示すようにジクロード点眼液(pH7.25)は酸性側に液性を傾けるとpH4.2以下で白濁が認められた。また、ノフロ点眼液(pH5.19)は塩基性側に液性を傾けるとpH6.7以上で白濁が認められ、さらに液性を塩基性側に傾けるとpH9.5以上で白濁は消失した。その他の点眼剤については液性の変化による外観変化は認められなかった。

6. ノフロ点眼液と各種点眼剤の混合液上清中のノルフロキサシンの定量

白色針状結晶を生じたノフロ点眼液と他の点眼剤との混合液の上清中のノルフロキサシンの定量を行ったところ、図1に示すようにエコリシン点

表4. pHの配合変化

		直 後	1 時間後	24時間後
ノフロ点眼液	(単味)	5.28	5.21	5.22
	ネオシネジン点眼液	5.56	5.30	5.24
	ミドリリンP	5.49	5.43	5.46
	アトロピン点眼液	5.59	5.66	5.67
	★タリビッド点眼液	5.81	5.81	5.81
	★エコリシン点眼液	5.34	5.47	6.17
	★ジクロード点眼液	7.06	7.03	6.94
ネオシネジン点眼液	★リンデロン液	7.30	7.29	7.24
	(単味)	5.31	5.55	5.47
	ミドリリンP	5.65	5.60	5.54
	アトロピン点眼液	5.74	5.66	5.56
	★タリビッド点眼液	5.92	5.81	5.60
	エコリシン点眼液	5.62	5.62	5.77
	ジクロード点眼液	6.92	6.87	6.82
ミドリリンP	リンデロン液	7.13	7.13	7.06
	(単味)	5.60	5.60	5.56
	アトロピン点眼液	5.73	5.81	5.78
	★タリビッド点眼液	6.01	5.92	5.96
	★エコリシン点眼液	5.67	5.89	6.18
	ジクロード点眼液	6.91	6.95	6.91
	リンデロン液	7.38	7.34	7.30
アトロピン点眼液	(単味)	5.90	5.94	5.84
	★タリビッド点眼液	6.02	6.02	5.94
	★エコリシン点眼液	5.70	5.80	6.05
	ジクロード点眼液	6.44	6.48	6.50
	★リンデロン液	6.91	6.80	6.78
	(単味)	6.49	6.55	6.55
	エコリシン点眼液	6.59	6.97	7.23
タリビッド点眼液	ジクロード点眼液	7.49	7.45	7.44
	リンデロン液	7.62	7.65	7.61
	(単味)	7.32	7.45	7.44
	★ジクロード点眼液	7.30	7.35	7.36
エコリシン点眼液	リンデロン液	7.66	7.72	7.73
	(単味)	7.44	7.40	7.29
	リンデロン液	7.76	7.79	7.69
ジクロード点眼液	(単味)	7.93	7.92	7.86
	リンデロン液			

★：外観の配合変化試験において変化あり(P<0.05)となった組み合わせ (n=3)

表5. 溶解度のpH依存性

薬品名	点眼剤のpH	白濁の認められたpH範囲*
アトロピン点眼液	5.85	—
エコリシン点眼液	7.34	—
ジクロード点眼液	7.25	pH<4.2
タリビッド点眼液	6.52	—
ネオシネジン点眼液	5.56	—
ノフロ点眼液	5.19	6.7<pH<9.5
ミドリリンP	5.55	—
リンデロン液	7.90	—

*1: pHは3～10の間で検討した。 —: 変化なし

眼液との混合では24時間後に約20%の濃度低下が認められた。さらにジクロード点眼液またはリンデロン液との混合液では1時間後にいずれも約50%の濃度低下がみられ、24時間後には約70%の濃度低下が認められた。また、これらの点眼剤との混合で析出した白色針状結晶をろ取し、HPLCで分析を行ったところ、ノルフロキサシンの保持時間と一致した。このことからジクロード点眼液

およびリンデロン液との混合で見られた上清中の濃度低下はノルフロキサシンの析出によるものであることが明らかになった。

考 察

点眼剤の外観変化に関して防腐剤によるものと思われる外観変化は以前から報告¹⁻⁴⁾がある。防腐剤のうち塩化ベンザルコニウムは第一選択薬として使用されているが、塩化ベンザルコニウムと配合変化を起こす主剤については塩化ベンザルコニウムの代わりにパラベン類(パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル等)やクロロブタノール等が使用されている。したがって、パラベン類が使用されているような点眼剤では塩化ベンザルコニウムを含む点眼剤と配合する

図1. ノルフロキサシンの混合液上清中の残存率

と配合変化が起こりやすいとされている^{1,5)}。今回の実験においても、外観変化の認められた組み合わせのうちアトロピン点眼液（塩化ベンザルコニウム含有）とエコリシン点眼液（パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル含有）、アトロピン点眼液とリンデロン液（パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル含有）、エコリシン点眼液とミドリンP（塩化ベンザルコニウム、クロプロタノール）の配合がこの組み合わせであった。また、エコリシン点眼液とジクロード点眼液（ホウ酸含有）で24時間後に生じた白濁は、エコリシン点眼液とホウ酸1.4%水溶液の配合で24時間後に配合変化が認められたとの報告²⁾があることから、今回得られた結果もホウ酸が析出に関与していると考えられる。

浸透圧比の配合変化試験、動粘度の配合変化試験に関しては、いずれの組み合わせについても著明な変化は認められなかった。

pHの配合変化試験では点眼剤の配合後、一部の組み合わせで経時的変化が観察されたが、眼に刺激を与えないとされる範囲(pH3.5~10.5)⁶⁾を超える組み合わせはないことが確認された。また、タリビッド点眼液 (pH6.49) はそれ自身よりも酸性側にある点眼剤との混合により色調の変

化が認められた。これは、配合後のpHがタリビッド点眼液の主剤であるオフロキサシンのカルボキシル基のpKa (5.74) に近くなり、解離状態が変化したためと考えられる。さらに、ノフロ点眼液については、ジクロード点眼液またはリンデロン液と混合するとpHが塩基性側に変化することにより経時的に主剤であるノルフロキサシンが析出することが判った。また、ノフロ点眼液とエコリシン点眼液との配合においては、24時間後にわずかな外観変化が認められ、ノルフロキサシンの含量が約20%低下していたが、この原因もエコリシン点眼液とノフロ点眼液の混合液のpHが塩基性側に変化したことが関係していると推定された。ノフロ点眼液のインタビューフォーム⁷⁾によると、ノルフロキサシンのpKaは6.34と8.75であり、pH6~10の間で溶解度が非常に低いとされており、pHの変化により主剤の析出が予想できる点眼剤であった。

今回、以前から報告されている防腐剤と点眼剤の主剤との不溶物形成の他に、点眼剤を混合することによって生じたpHの変化によるものと思われる外観の配合変化がノフロ点眼液とジクロード点眼液、リンデロン液またはエコリシン点眼液、およびタリビッド点眼液とアトロピン点眼液、ネオシネジン点眼液、ノフロ点眼液またはミドリン

Pの組み合わせで認められた。pH変化は単に析出や色調変化といった外観変化試験で観察できる組み合わせに限らず、主剤のpKaが配合前後のpHに近い場合には、主剤の解離状態を変化させ、吸収を促進または抑制させることが予想されるため注意が必要である。以上のことから、点眼剤が併用される際には、以前から言われているような防腐剤との配合変化だけでなく、pHも考慮し、点眼順序や間隔をあけて点眼するなどの注意が必要であると考えられる。

引用文 献

- 1) 上田倫子, 月刊薬事, **36** (2), 395-407 (1994).
- 2) 山岡桂子, 佐々木真理子, 松井正輝, 山本裕子, 土屋勝, 吉田和夫, 米田剛治, 竹谷浩一, 船塚政男, 植村攻, 病院薬学, **17**(3), 149-156(1991).
- 3) 中島新一郎, 河野健治, 伊藤充, 荒井千春, 病院薬学, **15** (5), 326-331 (1989).
- 4) 鈴木広幸, 三川武彦, 庄司達雄, 日本病院薬剤師会雑誌, **22** (4), 367-369 (1986).
- 5) 河嶋洋一, 眼科, **36**, 639-644 (1994).
- 6) 宮崎順一, 高野正彦, “点眼剤 その作り方と応用”, 南山堂, 東京, 1966, 42-44.
- 7) ノフロ点眼液インタビューフォーム.