

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4448441号
(P4448441)

(45) 発行日 平成22年4月7日 (2010.4.7)

(24) 登録日 平成22年1月29日 (2010.1.29)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 D
A 6 1 F 9/00 (2006.01)	A 6 1 F 9/00 5 8 0
A 6 1 K 9/51 (2006.01)	A 6 1 K 9/51
G 0 2 C 13/00 (2006.01)	G 0 2 C 13/00

請求項の数 1 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2004-510672 (P2004-510672)	(73) 特許権者	397067565
(86) (22) 出願日	平成15年6月5日 (2003.6.5)		ユニヴァーシティ オブ フロリダ リサ
(65) 公表番号	特表2005-528185 (P2005-528185A)		ーチ ファウンデーション, インコーポレ
(43) 公表日	平成17年9月22日 (2005.9.22)		イテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/017736		UNIVERSITY OF FLORI
(87) 国際公開番号	W02003/103549		DA RESEARCH FOUNDAT
(87) 国際公開日	平成15年12月18日 (2003.12.18)		ION, INC.
審査請求日	平成17年2月3日 (2005.2.3)		アメリカ合衆国 3 2 6 1 1 - 5 5 0 0
(31) 優先権主張番号	60/385, 571		フロリダゲインズビル グリントー ホ
(32) 優先日	平成14年6月5日 (2002.6.5)		ール 2 2 3 ポスト オフィス ボック
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ス 1 1 5 5 0 0
前置審査		(74) 代理人	100092277
			弁理士 越場 隆

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼科用医薬のデリバリーシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

目に装用したときにナノカプセル化された眼科薬剤をコンタクトレンズ中に拡散させることができ且つコンタクトレンズを通してレンズ後方の涙液膜中へマイグレートさせることができる、粒径が50nm以下のナノ粒子として分散したナノカプセル化された眼科薬剤を、コンタクトレンズのビヒクルとして使用される透明なポリ2-ヒドロキシエチルメタクリレートからなるプラスチック材料中に含むコンタクトレンズ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、眼科薬剤を眼に送り届ける方法およびシステムに関するものである。

【背景技術】

【0002】

眼科薬剤のデリバリー方法およびシステムで厄介な問題の1つは、薬剤を角膜前涙液膜 (precorneal tear film) の所に十分な濃度で長い時間いかにして留めるかという問題である。点眼薬として投与した薬剤は大抵の場合、角膜を介して十分には浸透しない。すなわち、滴下した薬剤は涙液と一緒に流れるか、結膜を通して吸収されるため、作用時間が短くなる。眼に滴下された多くの点眼剤の生体利用効率が悪いことの他の角膜前ファクターは、涙のターンオーバーと薬剤が涙液の蛋白質との結合することにある。これらのファクターに加えて、角膜の摂取率が初期は高いが、急速に低下することが挙げられる。その

結果、一時的に過剰投与になり、それにとまなう副作用の危険が生じ、次回の投与まで長時間、医薬濃度が治療効果に必要な量以下になる。こうした全てのファクターは、点眼薬と同じ便利さで、しかも制御された放出ビヒクルの役目をする眼科用ドラッグデリバリーシステムの必要性があることを示している（下記文献参照）。

【非特許文献1】Nagarsenker, M.S., Londhe, V.Y., Nadkarni, G.D. 「眼科用送達のためのトロピカミドのリポソーム製剤の製造および評価」、Int.J.of Pharm., 1990, 190:53-71

【0003】

全眼科製剤の約90%を占める点眼薬による局所デリバリー方法は極めて効率が悪く、重篤な副作用に至る場合もある（下記文献参照）。 10

【非特許文献2】Bourlais, C.L.Acar, L., Zia ., Sado, P.A., Needham, T., Leverage, R., 「眼科用ドラッグデリバリーシステム」網膜および眼の研究の進歩、1998、17、1:33-58

【0004】

点眼薬として投与された薬剤の中で角膜に浸透して眼組織に達するのは約5%だけで、残りの薬剤は涙の排出によって失われる（下記文献参照）。

【非特許文献3】Lang, J.C., 「眼科薬剤送達用の一般的眼科製剤」Adv. Drug Delivery, 1995, 16:39-43

【0005】

滴下された薬剤は涙液膜中に存在する流体と混合され、涙液膜中に約2～5分の短い時間留まる。薬剤の約5%が吸収され、残りは上側および下側の涙小管を通して涙嚢へ流れる。涙嚢から鼻涙管に運ばれた薬剤を含む涙液はここで吸収され、血流中に達する。この吸収によって薬剤が無駄になるだけでなく、さらに重要なことに、血流中に一定濃度の薬剤が存在するので望ましくない副作用が生じる。例えば、広隅角緑内障の治療に用いられるチモロール等の竇遮断薬は心臓に対して有害作用がある（下記文献参照）。 20

【非特許文献4】MERCKのTIMPOTIC（登録商標）処方情報

【0006】

さらに、眼科薬剤を点眼薬として投与すると、角膜へ薬剤のデリバリー速度が急速に変化し、治療システムの効力が制限される（下記文献参照）。

【非特許文献5】Segal, M., 「パッチ、ポンプ、持続放出」FDAのConsumer雑誌、1991年10月 30

【0007】

従って、薬剤が眼中に滞在する時間を長くして薬剤の無駄を減らし、副作用をなくした新規な眼科用医薬のデリバリーシステムが要望されている。

眼科用医薬のデリバリーシステムをコンタクトレンズで利用しようとする多くの試みが過去に行われたが、これらの試みは全てレンズを薬液中に浸漬し、その後にレンズを眼に入れることに焦点を当てたものである。レンズを点眼薬溶液中に1時間浸漬した後にレンズを眼に装用させる研究の1つが下記文献に記載されている：

【非特許文献6】Hehl, E.M., Beck, R., Luthard K., Guthoff R., 「アキュビューコンタクトレンズによって向上したアミノグリコシドおよびフルオロキノロンの患者の房水への浸透」ヨーロッパの臨床薬理学雑誌、1999, 55(4):317-323 40

【0008】

この文献では5種の薬剤が試験され、レンズから放出される薬剤の量は点眼剤によって放出される薬剤の量と同じ程度か、それよりかなり低いという結論が出されている。これはレンズのマトリックスで得られる薬剤の最大濃度が平衡濃度に制限されるためである。別の試験では2つの別体のレンズ材料を互いに結合して凹部を有するコンタクトレンズが開発されている（下記文献参照）。

【特許文献1】中田 和彦および杉山 章寿の「薬剤徐放性コンタクトレンズの製方法とそれによって得られた薬剤徐放性コンタクトレンズ」米国特許第6,037,745号明細書（1998年5月29日）

【0009】

この文献では複合レンズを薬液に浸漬する。レンズは薬液を吸収し、装用時に薬液を徐放する。この複合レンズは凹部内の薬剤の濃度が点眼剤中の薬剤の濃度と同じであり、短時間でしか薬剤を供給できないので、薬剤に浸漬したレンズと同じ制限を受ける。さらに、2つの別体のレンズ材料のシートが存在するため酸素および二酸化炭素の透過性が低くなり、角膜組織に浮腫ができることもある。

下記に挙げる研究および特許も、コンタクトレンズまたは同様の装置を薬液に浸漬した後に装用するもので、上記と同じ制限を受ける（下記文献参照）。

【非特許文献7】Hillman, J.S. 「ピロカルピンに浸漬した親水性レンズによる急性緑内障の処置」 Brit. J. Ophthalmol. 58(1974)674~679頁

【非特許文献8】Ramer, RおよびGasset, A. の「ピロカルピンの眼浸透」 Ann. Ophthalmol. 6, (1974)1325~1327頁、

【非特許文献9】Montague, RおよびWakins, R. の「親水性ソフトコンタクトレンズ用のピロカルピンの調剤」 Brit. J. Ophthalmol. 59(1975) 455~458頁、

【非特許文献10】Hillman, J., Masters, J. およびBroad, A. 「急性緑内障の処置における親水性レンズを用いたピロカルピン送達」 Trans. Ophthalmol. Soc. U.K. (1975)79~84頁、

【非特許文献11】Giambattista, B., Virno, M., Pecori-Giraldi, Pellegrino, NおよびMotolese, Eの「ソフトコンタクトレンズを用いたイソプロテレノール治療の可能性：全身作用のない眼内圧減退」 Ann. Ophthalmol. 8, (1976) 819~829頁、

【非特許文献12】Marmion, V.J およびYardakul, S. の「コンタクトレンズによるピロカルピン投与」 Trans. Ophthalmol. Soc. U.K. 97(1977) 162~163頁、

【特許文献2】米国特許第6, 410, 045号明細書「抗緑内障投薬用のドラッグデリバリーシステム」 Schultz, Clyde Lewis, Mint; Janet M、

【特許文献3】米国特許第4, 484, 922号明細書「眼科用装置」 Peter L、

【特許文献4】米国特許第5, 723, 131号明細書「浸出性材料が吸収されて含まれるコンタクトレンズ」 Schultz, Clyde L, Nunez; Ivan M.; Silor; David L.; Neil; Michele L、

【0010】

多くの研究者達はカプセル化物の存在下でヒドロゲルを含むモノマーを重合することによってヒドロゲルマトリックス中に蛋白質、細胞、薬剤をトラップしてきた（下記文献参照）。

【非特許文献13】Elisseeff, J., McIntosh, W., Anseth, K., Riley, S., Ragan, P., Langer, R., の「ポリ（酸化エチレン）ベースの半相互浸透網における軟骨細胞の光カプセル化」 医用材料研究の雑誌、2000、51(2):164~171頁、

【非特許文献14】Ward, J.H., Peppas, N.A., の「薬剤の存在下でのフリーラジカルUV重合による徐放システムの製造」 徐放の雑誌、2001、71(2):183~192頁、

【非特許文献15】Scott, R.A., Peppas, N.A., の「持続性溶質送達用の高架橋のPEG含有コポリマー」 医用材料、1999、20(15):1371~1380頁、

【非特許文献16】Podual, K., Doyle F.J., Peppas, N.A. の「ブドウ糖酸化酵素を含むカチオンコポリマーヒドロゲルの製造および動特性」 ポリマー、2000、41(11):3975~3983頁、

【非特許文献17】Colombo, P, Bettini, R.J., Peppas, N.A. の「可溶性薬剤を含むヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）マトリックスの中での膨張中の膨張プロセスと拡散前位との観察」 徐放の雑誌、1999、61 (1,2) 83~91頁、

【非特許文献18】Ende, M.T.A, Peppas, N.A. の「架橋ポリ（アクリル酸）およびポリ（アクリル酸-コ-2-ヒドロキシエチルメタクリレート）ヒドロゲル中のイオン化可能な薬剤および蛋白質の輸送、2、拡散および放出試験」 徐放の雑誌、1997、48(1):47~56頁、

、

【特許文献5】米国特許第4, 668, 506号明細書

【0011】

疎水性薬剤の溶解度は油中で高いため、油を充填したナノ粒子またはナノカプセルに薬

10

20

30

40

50

剤をエンキャプスレートすることによって薬剤充填率を極めて高くすることができる。これらの粒子はヒドロゲルマトリックス中に分散される。最近、Graziacascione達はナノ粒子中での親油性薬剤のカプセル化の研究を発表している（下記文献参照）。

【非特許文献19】Graziacascione, M., Zhu, Z, Borselli, F., Lazzeri, L. 「P L G A ナノ粒子中に添加された親油性薬剤の放出のための親水性マトリックスとしてのポリ（ビニルアルコール）ヒドロゲル」材料の雑誌、科学：医学の材料、2002、13:29～32頁

【0012】

この文献ではP L G A粒子中に加えた親油性薬剤の放出のための親水性マトリックスとしてP V Aヒドロゲルが用いられている。著者はヒドロゲルからの薬剤放出と粒子からの薬剤放出とを比較し、同等な結果を得ている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

しかし、薬剤を充填したナノ粒子をヒドロゲル中に含ませることを眼科用医薬のデリバリーに使用することに焦点を当てた研究を記載した文献は全く存在しない。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明の第1の具体例は、コンタクトレンズを目に装用したときにナノカプセル化された眼科薬剤をコンタクトレンズ中に拡散させることができ、且つ、コンタクトレンズを通してレンズ後方の涙液膜中へマイグレートさせることができる材料中に、粒径が約50nm～100nm以下（粒径の限界は粒子の屈折率で決まる）のナノ粒子として、ナノカプセル化された眼科薬剤を分散状態で含む、ドラッグデリバリーシステムに関するものである。

【0015】

本発明の第2の具体例は、上記ドラッグデリバリーシステムを眼で施用することからなる治療を必要とする患者への眼科薬剤の投与方法である。

本発明の第3および第4の具体例は、（a）上記のコンタクトレンズ一つを少なくとも含む第1コンポーネントと、（b）第1コンポーネント用の一つの貯蔵容器を少なくとも含み、貯蔵中の眼科薬剤の拡散およびマイグレーションを実質的に防ぐ材料をさらに含む第2コンポーネントとからなるキットと、眼科薬剤の貯蔵および眼科薬剤を眼に送り届ける薬剤送達でのその使用にある。

【0016】

本発明の第5の具体例は、（a）ナノカプセル化した眼科薬剤を用意し、（b）ナノカプセル化した眼科薬剤がコンタクトレンズ中に実質的に均一に分散するようにナノカプセル化した眼科薬剤を含有した材料からコンタクトレンズを製造することから成る上記ドラッグデリバリーシステムの製造方法にある。

本発明の第6および第7の具体例は、包装材料と、この包装材料中に収容された上記の眼科用ドラッグデリバリーシステムとを含み、この眼科用ドラッグデリバリーシステムが眼の病的症状の緩和に使用できることを示すラベルが包装材料に付けられている製品にある。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本発明は、薬剤の損失を減らし、全身性副作用を無くし、薬剤の効力を高くする眼科用医薬の新規なデリバリービヒクルの機能をコンタクトレンズ、好ましくはソフトコンタクトレンズにさせることができるのではないかと、いう予測に基づいて成されたものである。

【0018】

本発明のキーは眼科医薬製剤をナノ粒子中にカプセル化（encapsulation）し、この薬剤を含むナノ粒子（drug-laden nanoparticles）をコンタクトレンズのマトリックス中に分散させることにある（[図1]）。ナノ粒子の径が十分に小さく、充填率が十分に低け

10

20

30

40

50

れば、粒子を含むレンズは透明である。

以下、本発明をポリ 2-ヒドロキシエチルメタクリレート p-HEMA で作られたソフトヒドロゲルレンズを用いた例で説明するが、本発明でビヒクルとして使用可能な材料の範囲は、コンタクトレンズを製造するのに使用可能な選択された材料およびそれらに含有される各眼科薬剤の種類によってのみ制限されるということは当業者には理解できよう。「光学的に透明」という用語は p-HEMA またはコンタクトレンズとして用いているその他の材料の透明度に等しい透明度を意味する。p-HEMA ヒドロゲルマトリックスはエチレングリコールジメタクリレート (EGDMA) 等の架橋剤の存在下で HEMA モノマーを任意の一般的な重合方法、例えば塊重合、無溶液ラジカル重合で重合して得ることができる (下記文献参照)。

10

【非特許文献 20】Mandell, R.B., 「コンタクトレンズの活用：ハードおよびソフトレンズ」第 2 版、Charles C. Thomas、スプリングフィールド、第 3 巻、1074 年

【0019】

薬剤を加えた粒子を重合媒体中に添加することでヒドロゲルのマトリックス中に粒子が分散した形が得られる。この材料で作られたコンタクトレンズを装用すると、薬剤が粒子から拡散し、レンズのマトリックスを通過して移動し、レンズ後方の涙液膜 (POLTF) すなわち角膜とレンズとの間にトラップされている薄い涙液膜中に入る。レンズの存在下で薬剤分子がレンズ後方の涙液膜中に留まる時間が点眼薬の形で局所投与した場合の約 2 ～ 5 分に比べてはるかに長くなる。

【非特許文献 21】Bourlais, C.L., Acar, L., Zia H., Sado, P.A., Needham, T., Leverage, R., 「眼科用ドラッグデリバリーシステム」、網膜および眼の研究、1998、17、1:33-58

20

【非特許文献 22】Creech, J.L., Chauhan, A., Radke, C.J., 「ソフトコンタクトレンズ下の後方涙液膜における分散混合」、I&EC Research、2001、40:3015-3026

【非特許文献 23】McNamara, N.A., Polse, K.A., Brand, R.D., Graham, A.D., Chan, J.S., McKenney, C.D., 「ソフトコンタクトレンズ下の涙液混合：レンズ径の影響」、Am. J. of Ophth., 1999, 127(6): 659-665

【0020】

滞留時間が長くなる結果、角膜を通る薬剤の流れが増加し、薬剤の鼻涙嚢への流入が減少し、従って、薬剤の血流中への吸収が阻止される。さらに、薬剤分子は粒子およびレンズマトリックスを通過してゆっくり拡散するので、薬剤を加えたコンタクトレンズは薬剤を長時間連続して提供することができる。

30

【0021】

眼科薬剤は水中油 (O/W) 型のマイクロエマルジョン中でナノカプセル化するのが好ましい。マイクロエマルジョンは界面活性剤によって安定化された水の中にナノ径の液滴が熱力学的に安定して等方に分散したものである。水中油 (O/W) 型マイクロエマルジョンは薬剤を油相中に溶かすことができるので、疎水性の薬剤をカプセル化するのに有効な媒体である (下記文献参照)。

【非特許文献 24】Arriagada, F.J., Osseo-Asare, K., 「非イオン性油中水マイクロエマルジョン中でのナノサイズのシリカの合成：水/界面活性剤のモル比およびアンモニア濃度の影響用」コロイド & 界面科学の雑誌、1999、211:210-220

40

【0022】

また、マイクロエマルジョンの液滴を薬剤の貯蔵器として利用するのが好ましい。すなわち、マイクロエマルジョンの液滴は、ナノサイズの油滴の表面特性を操作できるので、粒子の安定化および粒子からの薬剤の放出速度制御に柔軟性がある。例えば、粒子を安定化させて凝集を防ぐことができ、表面にシリカの薄い部分層を付けることで液滴からの薬剤の放出速度を減速することができる。また、下記のような他の形式のナノ粒子を用いて薬剤をカプセル化することができる。

【0023】

1 キトサンのナノ粒子 (CS)、

50

- 2 ヒト血清アルブミンのナノ粒子、
- 3 生分解性ポリ（アルキルシアノアクリレート）、例えばポリブチルシアノアクリレート、ポリヘキシルシアノアクリレート、ポリエチルシアノアクリレート（PECA）、（ポリイソブチルシアノアクリレート）、ポリシアノアシレート（PCA）等、
- 4 シリカのナノ球、
- 5 PEG化コアシェルナノ粒子、
- 6 生分解性PLGA〔（ポリ（D，L－ラクチド－コグリコリド））〕粒子、（ポリ乳酸）、PGA、PLG〔（ポリ（D，Lグリコリド））〕ポリマーナノ粒子、
- 7 マイクロエマルジョンナノ液滴、
- 8 リポソーム、
- 9 生体適合性グリアジンのナノ粒子、
- 10 低いpHに敏感なPEGで安定化したプラスミド－リポドナノ粒子、
- 11 生分解性燐酸カルシウムNP（CAP）、
- 12 レグミン（マメ科植物の種子中の蛋白質）、
- 13 トコフェロール誘導体で安定化したナノサイズのエマルジョン粒子、
- 14 ポリエステル（両親媒性コポリマー）がグラフトされた多糖類、
- 15 PLA－PEGナノ粒子、
- 16 アポリポ蛋白Eと結合した親水性蛋白からなるナノ粒子、
- 17 生分解性ポリ（イブシロンカプロラクトン）ナノ粒子、
- 18 ポリ（メチリデンマロネート）、
- 19 ゼラチン、
- 20 ポリ（E－カプロラクトン）、
- 21 アルギン酸ナトリウム、
- 22 アガロースヒドロゲルNP、
- 23 PMMANP、
- 24 ラクトビオン酸で抱合したビオチン化ポリ（エチレングリコール）（BEL）、
- 25 カルボキシメチルデキストラン磁性NP（CMD MNP）、
- 26 ポリ（ビニルアルコール）ヒドロゲルNP、
- 27 ビオチン化プルランアセテート（BPA）、
- 28 ジブロックコポリマー。

10

20

30

【0024】

「カプセル化」という用語は「カプセル化」材料で眼科薬剤を完全に封入することと、眼科薬剤をカプセル化材料の粒子上に付着（deposition）させることを意味するということは当業者には理解できよう。さらに、この粒子の代わりに薬剤を安定化できるナノドメイン（nanodomains）のポリマーを用いることもできる。ナノドメインは不溶性ポリマーをヒドロゲルマトリックス中に分散するか、不溶性ポリマーをヒドロゲル鎖中に含ませることによって形成できる。例えば、PMMA断片をp-HEMAに含ませた場合には、この断片が水状環境中で折り重なり、疎水性薬剤を可溶化することができるナノ粒子を形成する。使用可能な粒子のタイプはレンズに含有させる必要がある薬剤に依存する。例えば、マイクロエマルジョン液滴は親水性薬剤をトラップするのに有用ではなく、この用途にはリポソームが適している。

40

【実施例】

【0025】

下記の実施例では4種のマイクロエマルジョンを用いた。これらのマイクロエマルジョンをタイプ1、タイプ2、タイプ3およびタイプ4のマイクロエマルジョンとする。

タイプ1のマイクロエマルジョンはPanodan SDKおよびTween 80界面活性剤で安定化した2% NaCl溶液中にカノーラ油の液滴を分散させたものである。

タイプ2のマイクロエマルジョンはタイプ1と同じ材料を用いているが、タイプ2のマイクロエマルジョン製剤にはさらにオクタデシルトリメトキシシラン（OTMS）および希釈HCL溶液が用いられる。

50

タイプ3のマイクロエマルジョンはBr i j 97界面活性剤で安定化された水中のヘキサデカンのO/Wマイクロエマルジョンである。連続相としては希釈水を用いる。

タイプ4のマイクロエマルジョンは水中に分散したシリカの環(annulus)を有する油滴からなる。このタイプ4はOTMS、希釈HClおよびタイプ3マイクロエマルジョンで用いた材料で合成する。

【0026】

タイプ1のマイクロエマルジョンの合成方法は下記の通りである：

4 gのTwee n 80を10 gの2%NaCl溶液中に連続的に加熱および攪拌しながら溶かし、40%w/w溶液を作る。これとは別に、カノーラ油とPanodan SDKとの溶液2.5 gを1.5：1.0w/w比で調製する。これらの溶液を混合して加熱し、得られた乳白色の溶液が澄んでくる、すなわちマイクロエマルジョンが形成されるまで約100℃で攪拌する。タイプ1のマイクロエマルジョンは淡黄色であるが、新規に調製した時は透明であり、コンタクトレンズ用途で用いることができる。貯蔵3日後、マイクロエマルジョンは徐々に透明度が悪くなり、粒子が凝集して乳白色の溶液になる。

【0027】

タイプ2のマイクロエマルジョンは水中に分散したシリカの環を有する油滴からなる。このマイクロエマルジョンの合成は40 mgのOTMSを12 gのタイプ1の混合物に添加して行い、タイプ1の製剤の場合と同じ条件でマイクロエマルジョンを形成させる。OTMSは両親媒性分子であるので、乳化中に滴表面に蓄積すると考えられる。マイクロエマルジョンが形成したら、マイクロエマルジョン1 g当たり1.17 gの1N-HCl溶液を添加する。HClの添加によってOTMSが加水分解され、その後、油滴の表面で縮合が起こる。加水分解反応はマイクロエマルジョンと同じ条件で水浴で6時間行う。加水分解およびOTMSの縮合によって、油滴を取り囲むシリカシェルが形成される。得られた溶液は透明で、わずかに淡黄色である。この溶液は貯蔵約2週間後も安定している。

【0028】

タイプ3のマイクロエマルジョンの合成では約0.12 gのヘキサデカンに溶かし、1.5 gのBr i j 97を添加して混合物を安定化させる。この油と水と界面活性剤との混合物を60℃で加熱すると同時に、溶液が澄んでくるまで1000回転/分で攪拌する。マイクロエマルジョンで用いるヘキサデカンの量はマイクロエマルジョンを不安定化せずに溶かすことができる最大量の半分である。得られたマイクロエマルジョンは平均粒径が10 nmの無色透明な溶液である。貯蔵2週間後も安定なままである。このマイクロエマルジョンは以降タイプ3とよぶ。

【0029】

タイプ4のマイクロエマルジョンの合成操作は下記の通り：

40 mgのOTMSを12 gのタイプ3の混合物に添加し、タイプ3の製剤の場合と同じ条件でマイクロエマルジョンを形成させる。OTMSはタイプ2のマイクロエマルジョンと同様に乳化中に滴表面に蓄積すると考えられる。マイクロエマルジョンが形成したら、マイクロエマルジョン1 g当たり1.17 gの1N HCl溶液を添加する。加水分解反応はマイクロエマルジョンと同じ条件で水浴で6時間行う。加水分解およびOTMSの縮合によって、油滴を取り囲むシリカコアが形成される。得られた溶液は無色透明で、平均粒径が約15 nmである。

【0030】

p-HEMAのヒドロゲルはHEMAモノマーのフリーラジカル溶液重合で合成する。ヒドロゲルの重合は40 mgのEGDMAを10 gのHEMAに溶かし、得られた溶液を希釈水と2：3w/wの比で混ぜる。得られた溶液に30分間窒素を送って溶存酸素を除去する。25 gのAIBNを25 gの重合混合物に添加し、これをゲルがガラスとくっつかないようにシリコン油またはプラスチックの薄層で被覆された2つのガラス板の間に流す。2つのガラス板を1 mmのテフロン(登録商標)の管状材料で互いに分離する。重合は60℃の乾燥器で24時間行う。続いてヒドロゲル膜を水に浸漬する。薬剤添加ヒドロゲルを合成する場合には上記製剤中の水を薬剤添加粒子を含む水溶液に代えるだけでよい

10

20

30

40

50

。

【0031】

リドカインとよばれる薬剤を含むマイクロエマルジョン滴を添加したヒドロゲルからの薬剤放出試験を行った。油溶性のリドカインは水溶性のリドカインをNaOHと反応させて作った。NaOHと水溶性リドカインとの両方を小さな試験管内で水に溶かし、2つの溶液を混合する。NaOHはリドカイン分子のHCl末端と反応し、水相中を上昇し、白色固体粒子の油溶状態となる。溶液にヘキサンを添加して水から油溶状リドカインを抽出した。ヘキサンの添加によって二相混合物ができる。薬剤を含む上側ヘキサン相をピペットを用いて除去し、加熱すると、ヘキサンが蒸発して油溶状リドカインの白色固体残留物が残る。

10

【0032】

薬剤放出実験では既知の量の水を入れた十分に攪拌されたビーカー中に薬剤添加ヒドロゲルを懸濁させ、一定分量の水を種々の時間で取り出し、薬剤濃度を測定した。ブランクとしてはマイクロエマルジョン粒子を含むが薬剤を全く含まないヒドロゲルを調製した。このブランクを薬剤を含むヒドロゲルと同様に測定して薬剤放出量を計算するための基準として用いた。紫外可視分光法を用いて時間に対する薬剤濃度を求めた。水中の油溶状リドカインの校正曲線を作成して分光器で得られた吸光度値を薬剤濃度と関係付けた。薬剤放出実験は270nmの波長で行い、薬剤が水中に放出されるパーセンテージは校正曲線を用いて計算した。

【0033】

20

マイクロエマルジョンは光散乱（ブルックヘブン機器、ゼータプラス粒径分析器）によって特徴付けし、粒径を決定した。全てのサンプルは0.2μmシリンジフィルタで濾過し、分級した。

【0034】

ヒドロゲルの透明度は光透過率試験〔光の可視波長（600nm）でThermospectronic Genesys 10紫外可視分光器〕によって決定した。サンプリング細胞に合った乾燥ヒドロゲルを調製し、プラスチックキュベット内に付着させる。各ヒドロゲルの透過率の値をプラスチックキュベットの透過率をブランクとして測定した。

【0035】

薬剤添加ヒドロゲルの構造はTJEOLEJSM6330F電界放出走査型電子顕微鏡を用いて特徴付けた。ヒドロゲルサンプルを液体窒素で破断し、破断表面のSEM画像を得た。機器を破損させる危険のある残留水または油を全て除去するために、サンプラーに載せる前にサンプルを減圧乾燥する。この目的のためにサンプルを減圧乾燥器内に一晩置く。減圧処理の前後に撮ったサンプルの光学顕微鏡（SPOT RTデジタルカメラを備えたオリンパスBX60光学顕微鏡）画像を用いて減圧乾燥によって生じた全ての可能性のある構造変化を求めた。帯電防止のためにできるだけ低い加速電圧を用い、極めて薄い炭素被覆を塗布した。80kxの高倍率が得られた。

30

【0036】

薬剤拡散試験は上記の紫外線範囲でThermospectronic Genesys 10紫外可視分光器で行った。

40

【0037】

薬剤を添加したマイクロエマルジョンのナノ粒子を加えたヒドロゲルの合成とその透過率の試験

既に述べたように、コンタクトレンズを薬液に浸漬してヒドロゲルに薬液を含浸させ、それを放出する方法はあまり有効でない。別の解決策として薬剤分子を重合混合物中に直接溶かし、ヒドロゲルのマトリックス中で薬剤分子と一緒に重合することもできるが、この方法にはいくつかの欠点がある。先ず第1、眼の治療に用いられる眼科薬剤の製剤の大部分は疎水性分子であるという特性のため、薬剤分子を重合混合物の水相に溶かすのが難しい。HEMA分子は度疎水性を有し、大抵の場合、薬剤を長時間放出するのに十分な薬剤分子を溶かすことはできない。また、ヒドロゲルから眼への薬剤の拡散に抵抗するのは粒

50

子のレンズのマトリックスから眼中への拡散だけであり、これによって望ましくない急速な放出が起こる。さらに、この場合には薬剤放出速度を制御できない。薬剤分子はヒドロゲルのマトリックスを通して進み、自然に拡散する。薬剤分子を重合混合物に直接溶かした場合の極めて重大な他の欠点は、薬剤分子が重合反応に巻き込まれてその機能性を失う可能性がある点にある。上記の全ての欠点から、薬剤分子を重合混合物中に直接溶かすことは不可能である。

本発明のキーは、ヒドロゲルのマトリックス中に薬剤分子を直接溶かす代わりに、薬剤分子を捕捉するカプセルを用いることにある。そうすることによって薬剤分子と重合用混合物との相互作用を防ぐことができる。また、薬剤を溶かすのに適した疎水性液体を選択することによってより多くの薬剤を溶かすことができ、その後、薬剤で飽和した疎水性の液相がナノ粒子に捕捉される。それによって薬剤分子と重合用混合物との相互作用が阻止され、薬剤放出に対して追加の抵抗が与えられる。すなわち、粒子表面に達するためには薬剤は先ず最初に油相を通して拡散し、次にヒドロゲルマトリックスに達するために粒子表面を貫通しなければならない。ナノ粒子の特性を変えるか、その移動度 (mobility) および安定性を変更することによって薬剤放出速度を良く制御することができ、さらには、ゼロのオーダーの薬剤放出速度を得る可能性もある。

【0038】

既に述べたように、タイプ1はWindsor 1タイプのO/Wマイクロエマルジョン製剤である。この製剤を選択したのは生体適合性があり、しかも、比較的多量の薬剤を油相に溶かすことができるためである。このマイクロエマルジョンは約10%の油を含むが、この割合は同種の生体適合性O/Wマイクロエマルジョンよりも高い。これによってヒドロゲル中の薬剤の濃度を所望の治療レベルまで上げることができる。タイプ1マイクロエマルジョンは帯黄色であるが、透明であり、コンタクトレンズ用途に適している。光散乱試験 ([図2]) から、このマイクロエマルジョンは液滴径が約14nmであり、透明なマイクロエマルジョンを得るのに十分小さいことが分かる。このタイプ1マイクロエマルジョンをヒドロゲル製剤中で水相として用いる。こうして合成されたヒドロゲルは水の連続媒体中に油滴中に溶解した薬剤を含んでいる。モノマー、開始剤および架橋剤を含む重合用混合物にマイクロエマルジョンを添加すると、溶液は完全に不透明になる。考えられるその1つの理由は界面活性剤分子とHEMAモノマー (界面活性剤Tween 80はモノマーに可溶) との相互作用である。すなわち、タイプ1のマイクロエマルジョンを用いて調製したヒドロゲルは透明ではない。このヒドロゲルの透過率は約4.4%であり、この水相の濃度での純粋なp-HEMAヒドロゲル値は約87%である ([図6] 参照)。この透過率値は通常のコンタクトレンズの10倍以上の厚さを有するレンズの値であることに注意されたい。

【0039】

従って、界面活性剤分子とモノマーとの相互作用を防ぐ必要があるという結論に達した。そのために、油滴を取り囲む界面活性剤分子の周りにシリカシェルを形成した。そうすることによって油滴を安定化させ、界面活性剤とモノマーとの相互作用を防ぐことができる。タイプ1のマイクロエマルジョンにオクタデシルトリメトキシシラン (OTMS) を添加し、これを弱酸性媒体中で重合した。得られたマイクロエマルジョンは帯黄色かつ透明であった。光散乱試験 ([図3]) からこのマイクロエマルジョンの液滴径は約20nmであることがわかった。このマイクロエマルジョンを重合用混合物に添加すると、溶液はある程度透明度を失ったが、不透明にはならなかった。このことから、粒子の周りにシリカシェルを形成するためにOTMSを添加すると界面活性剤分子とモノマーとの相互作用を防止することができるが、相互作用を完全に防ぐことはできず、依然として透明度がある程度失われるということが分かる。タイプ2のマイクロエマルジョンを用いて調製したヒドロゲルは完全に不透明というわけではなく (透過率値はタイプ1よりも高い19%)、これは透明度がある程度向上したことを示している。

【0040】

タイプ2のマイクロエマルジョンを用いて得られた透明度は純粋なp-HEMAヒドロ

ゲルの透明度の値に十分に近いとはいえないので、透明度を向上させられると思われる他のマイクロエマルジョン系を用いることにした。既に述べたように、マイクロエマルジョンの添加によって重合用混合物の透明度が失われるのは、特定の界面活性剤分子とHEMAモノマーとの相互作用でミセル構造が破壊されるためであると推測される。モノマーとの相互作用をもたない界面活性剤を特定すれば透明度の問題は解決するはずである。この目的のために、界面活性剤としてBr i j 97を用いるタイプ3のマイクロエマルジョンで薬剤を捕捉することにした。Br i j 97はTwee n 80ほど容易にはHEMAに溶解しない。このマイクロエマルジョンは約1%の油を含み、この割合はタイプ1およびタイプ2よりも低い。油溶状リドカインの最大溶解度はヘキサデセン油（油中の薬剤は2.7wt/wt%）よりもカノーラ油（油中の薬剤は5.1wt/wt%）ではるかに高い。しかし、依然として治療レベルに対応する濃度で薬剤を捕捉できる。タイプ1およびタイプ2のマイクロエマルジョンと違って、この製剤の油相であるヘキサデカン生体適合性ではないが、生体適合性油と容易に取り替えることができる。光散乱試験（[図4]）から、このマイクロエマルジョンの液滴径は約9nmで、コンタクトレンズ用途に適していることがわかった。しかも、得られたマイクロエマルジョンにはタイプ1およびタイプ2のような着色はない。モノマー、開始剤および架橋剤を含む重合用混合物にマイクロエマルジョンを添加すると溶液はわずかに透明度を失ったが、タイプ1のような激変はなかった。このことから、Br i j 97もHEMAとある程度の相互作用をもつことがわかる。タイプ3のマイクロエマルジョンで合成したヒドロゲルの透明度の測定値は66%であった。この透明度はタイプ1およびタイプ2のマイクロエマルジョンで合成したヒドロゲルの透明度より高い。

10

20

【0041】

タイプ2のマイクロエマルジョンで界面活性剤分子の相互作用をある程度防ぐことができたので、タイプ3のマイクロエマルジョンを安定化させるために、マイクロエマルジョンにOTMSを導入して油滴の周りにシリカシェルを形成することにした。このマイクロエマルジョンをタイプ4とした。ヘキサデカン分子の周りに形成されたシリカシェルによってBr i j 97分子とHEMAとの相互作用が防止される。得られたマイクロエマルジョンは完全に無色透明の溶液であり、平均液滴径は約15nm（[図5]）で、小さく、これもコンタクトレンズ用途で用いるのに十分である。このマイクロエマルジョンを重合混合物に添加すると、透明度の低下は全くみられなかった。このマイクロエマルジョンで合成したヒドロゲルの透明度は約79%であった。この値は4種のマイクロエマルジョンで合成した4種のヒドロゲルで得られた透明度値中で最高である。この透過率値は純粋なp-HEMAヒドロゲルの透過率の値87%に極めて近い。純粋なHEMAとタイプ4の添加したHEMAヒドロゲルとの透過率の差は小さく、透過率測定で用いたレンズの約10分の1の薄さである。[図6]から分かるように、タイプ4のマイクロエマルジョンで合成したヒドロゲルは透明度の点でコンタクトレンズ用途に最も期待できるヒドロゲルである。

30

【0042】

薬剤放出試験

薬剤添加ヒドロゲルを合成した後、ヒドロゲルマトリックスからの薬剤放出速度を測定した。

40

初期薬剤拡散速度を薬剤としてリドカインを用いて測定した。塩酸リドカインは不整脈のある患者に規則的な心拍を回復するためによく用いられる抗不整脈薬である。塩酸リドカイン（ $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$ ）は水酸化ナトリウムのような塩基と反応させて油性に変えることができる水溶性薬剤である。従って、塩酸リドカインは親水性または疎水性のどちらの薬剤としても用いることができる。使用可能な任意の眼科薬剤としてはさらに、チモロール（緑内障を治療する非選択性αアドレナリン受容体遮断薬）、シクロスポリンA（ドライアイ症状の治療で期待できる結果を示している親油性環状ポリペプチド）およびシプロフラキサシン（広域スペクトラムの合成抗菌薬）、酢酸プレドニゾロンのようなステロイド（黄斑浮腫の治療に用いる）、アクラル（Acular）、ボルタレン等の

50

非ステロイド（黄斑浮腫の治療に用いる）、シロキサン、ゲンタマイシン、セファロsporinのような抗生物質、トルソプト、Alphagenのようなその他の緑内障治療薬およびその他の眼科薬剤が挙げられる。

【0043】

薬剤放出データは既に述べたようにしてナノ粒子中に捕捉させた薬剤分子を含むヒドロゲルと、同じナノ粒子を含むがナノ粒子中に薬剤が溶解していないヒドロゲル（「ブランク」とよばれる）の2種のヒドロゲルを合成して得た。薬剤添加ヒドロゲルとブランクとの違いは前者に薬剤分子が存在していることだけである。従って、両方のヒドロゲルを水中に入れて紫外可視測定を行い、薬剤添加ヒドロゲルの吸光度の値からブランクで得られた吸光度の値を引くことで水に放出した薬剤からだけの吸光度への寄与率が得られる。

10

【0044】

〔図7〕は重合用溶液に薬剤分子を直接溶かして合成したヒドロゲルとリドカイン分子をタイプ4のマикроエマルジョンの油相に溶かして調製したヒドロゲルとから得られた長時間リドカイン放出データである。直接溶かした場合の薬剤放出量はタイプ4のマикроエマルジョンナノ粒子で合成したヒドロゲルに比べてはるかに高い。これはモノマー中の油溶状リドカインの溶解度が例外的に高いためであり、本発明でコンタクトレンズマトリックス中に捕捉しようと考えている全ての疎水性薬剤を代表するものではない。しかも、ヒドロゲルから放出されたリドカインが重合中に破壊された程度やリドカインが機能性を維持する程度は未知である。

〔図8〕はこれら2種のヒドロゲルの短時間放出速度を示す。両者を比較すると、ナノ粒子に溶解した薬剤を含むヒドロゲルの速度の方がかなり遅いことがわかる。これはナノ粒子による薬剤分子の捕捉が薬剤放出速度を下げるように作用することを意味し、さらに、ヒドロゲルマトリックスに導入するナノ粒子の特性を変えることによって薬剤の放出速度を制御できることがわかる。

20

【0045】

〔図9〕はタイプ2およびタイプ4のマикроエマルジョンの粒子を添加したヒドロゲルから10日間で放出される薬剤の量を示している。OTMS層の添加でナノ粒子が安定化し、透明度が上がリ、従って、外周にOTMS層を有する粒子はドラッグデリバリーに適した候補粒子であることは既に示したので、薬剤放出実験はタイプ2およびタイプ4のヒドロゲルに対してのみ行った。〔図9〕に示すドラッグデリバリー実験では各ヒドロゲルに同じ濃度の薬剤を導入した。再現性実験の結果は誤差率・7～8%以内である。図からわかるように、各ヒドロゲルには同量の薬剤を導入したが、タイプ2のヒドロゲルから放出される薬剤の量はタイプ4よりもはるかに多い。さらに、タイプ2のマикроエマルジョンはタイプ4のマикроエマルジョンよりも透明度値がはるかに低い。これは各種マикроエマルジョンを用いて得られたヒドロゲルの形態および孔径が互いに異なり、それによって、拡散に差がでることを意味する。このことは以下の説明およびSEM写真からより明らかである。

30

【0046】

〔図9〕に示すように、水中の薬剤濃度は4種のヒドロゲル全てで実験の初期に急速に上昇し、時間の経過とともに横ばいになる。水中の薬剤濃度は $t^{1/2}$ にほぼ比例して変化する。これはヒドロゲル中の拡散抵抗が薬剤放出を制御することを意味する。放出速度は最初の日が極めて高く、その後は短時間放出速度よりもかなり遅くなる。10日後には、ヒドロゲル中に薬剤の一部がまだ存在しているにもかかわらず、水中の薬剤濃度が横ばいになる。これは油滴中の薬剤濃度と、親水性ヒドロゲルマトリックス中の濃度と、水中の濃度とが平衡状態になることを意味する。データのこの挙動は2つの異なる時間の尺度が存在していることを意味する。これらの時間の尺度は下記式を有する2つの指数曲線に当てはめることができる：

40

【0047】

【数 1】

$$C_1(1 - e^{-t/\Gamma_1}) + C_2(1 - e^{-t/\Gamma_2})$$

【0048】

(ここで、 C_1 および C_2 、 Γ_1 および Γ_2 は実験定数である)

【0049】

〔図10〕はこれらの2種類のヒドロゲルの短時間放出データを示している。このデータは実験開始から数時間の間にヒドロゲルから得られた放出速度を示している。このデータは長時間薬剤放出速度は2種類のヒドロゲルであり変わらないが、短時間薬剤放出速度はタイプ2のヒドロゲルの放出速度がタイプ4よりもはるかに速いことを示している。これはこれらヒドロゲルのドラッグデリバリー速度の差がこの短時間に現れることを示している。短時間の場合、薬剤は基本的にヒドロゲルから出なければならない。すなわち、薬剤は合成中に粒子の一部が破壊されるために、既に粒子外に拡散し、従って、粒子中ではなくゲルマトリックス中に存在している。粒子の型によってこの拡散は2つの作用をする。すなわち、タイプ4のナノ粒子はより安定な性質を有するので破壊される粒子は少数であり、また、水に入れる前に薬剤はゆっくりと拡散し始めている。従って、短時間放出の場合、タイプ4のヒドロゲルマトリックスでは薬剤が低濃度になる。このファクターに加えて、タイプ2のマイクロエマルジョンの場合にはヒドロゲル形態が多孔性になるので、粒子からの拡散速度が速くなる。これに関しては以下で説明する。

【0050】

〔図11〕はマイクロエマルジョンの油相に最大濃度の薬剤を溶かして合成したタイプ2およびタイプ4のヒドロゲルで得られた薬剤放出速度を示している。マイクロエマルジョンの油相を油で飽和させて各種ヒドロゲルの最大薬剤放出能力を決定した。図からわかるように、各種ヒドロゲルの最大薬剤放出能力にはかなり大きな差がある。これは基本的にはタイプ2のヒドロゲルの油相分率が高いので薬剤溶解能力が高くなることによる。タイプ2のヒドロゲルから10日間の最後に放出される薬剤の量はタイプ4の量の約3倍である。各ヒドロゲルから放出した薬剤のパーセンテージを見ると、タイプ2のヒドロゲルから放出した薬剤の全量はタイプ4のヒドロゲルよりもはるかに多いが、10日間の最後にはタイプ2のヒドロゲルに初期に入れた薬剤の30%しか放出されなかったことがわかる。この値はタイプ4のヒドロゲルの約45%である。薬剤放出のパーセンテージがこのように低い理由はおそらく、このような高い濃度ではヒドロゲルマトリックスと水との間に平衡が成立するためであろう。〔図11〕の直線は眼科薬剤のチモロールの従来の治療用ドラッグデリバリーをほぼ正確に示している。水に入れてから数時間はどちらのヒドロゲルも薬剤を急速に放出する。このように非常に速い初期速度は粒子を改良することで制御できる。長時間送達速度は約4日間でタイプ2は上記のヒドロゲル治療レベルよりかなり速い。約8日間でタイプ4のヒドロゲルの速度は治療レベルと同じオーダーになる。このことから、どちらのヒドロゲルも数日間にわたって薬剤を送達できることがわかる。タイプ4のヒドロゲルの薬剤放出能力が約8日間の従来のデリバリーシステムの能力と同じオーダーで、しかも、4種のヒドロゲルの中で最高の値の透明度を有することを考慮すると、タイプ4のヒドロゲルが最も期待できるヒドロゲルであると思われる。

【0051】

上記の全てのデータはヒドロゲルサンプルを停滞水 (stagnant water) に入れて得られたものである。しかし、眼というものは流入および流出を伴う動的システムであり、薬剤を含む涙液は眼の中で新しい涙液と交換されるため、系が平衡に達することはない。従って、粒子からより多くの薬剤を拡散でき、粒子外では初期に導入した薬剤がより高いパーセンテージで回収される。このことを証明するために一連の実験を行った。

〔図12〕はヒドロゲル1グラム当たり1.3mgの薬剤を含むタイプ4のヒドロゲルで得られた薬剤放出データを示している。データ〔図12〕の曲線(a)は薬剤を溶かしたビーカー内の水の一部を所定の時間間隔で淡水に取り替えることによって得られる。初期はどちらのヒドロゲルも同じ濃度であった。8日間の最後に、水を交換したシステムで

10

20

30

40

50

は初期にヒドロゲルに導入した薬剤の約90%が回収されたが、停滞水に拡散した場合には薬剤の38%しか回収できなかった。さらに、水交換で得られた回収率が非常に高いことはヒドロゲルをコンタクトレンズとして用いたときに粒子に導入した薬剤を非常に高い率で回収できるということを示している。

【0052】

〔図13〕は最初にリドカイン（油溶形）を各種薬剤濃度：1.6mg、1.12mg、0.64mgでヒドロゲルマトリックスに導入して合成したタイプ3のヒドロゲルで得られた薬剤放出データを示している。9日間の最後には各ヒドロゲルに初期に導入した薬剤の約45%が水中に放出された。このことからヒドロゲル中の薬剤濃度は放出速度または放出した薬剤の分率に影響を与えないことがわかる。これは予想された結果である。本発明ではヒドロゲルマトリックスに導入した薬剤は粒子中に導入したのでこの薬剤の量によって形態または粒子の特性が変化すること予想していない。また、この薬剤の量がヒドロゲルマトリックスと相互作用することも予想していない。本発明ではゲルを水中に入れる前に薬剤がヒドロゲルマトリックス中に拡散しているので、薬剤濃度の変化が短時間放出速度に影響を与えたと考える。すなわち、粒子中の薬剤濃度に依存すると考える。しかし、短時間放出速度には大きな差はみられない。

【0053】

ヒドロゲルの構造を理解し、ヒドロゲルマトリックス中に捕捉された粒子を観察するためにSEM試験を行った。既に述べたように、SEMイメージングのためのサンプル調製法でアーティファクトが導入される危険性がある。サンプルは構造中に残る水を全て除去するために減圧乾燥される。これによって水または油分子で占められていた孔が縮まり、ヒドロゲルの形態が変化することになる。変化したか否かをはっきりさせるために液体窒素処理および減圧乾燥の前後にヒドロゲルの光学顕微鏡画像を撮った。光学顕微鏡画像からサンプル処理では構造が変化しないことがわかった。従って、以下で説明するSEM画像は乾燥状態における重合後の構造を示している。

【0054】

〔図14〕は純粋なp-HEMAヒドロゲルのSEM写真を示している。純粋なp-HEMAヒドロゲルの表面は滑らかで無孔である。架橋間に粒界は全くみられない。一方、タイプ1のマイクロエマルジョン（〔図15〕）の粒子を添加したヒドロゲルの写真は粒界が増え、やや粗い表面を示している。タイプ1のマイクロエマルジョンの添加によってヒドロゲルの構造がこのように激変したのはこのマイクロエマルジョンの界面活性剤がモノマーに可溶であるためといえる。その結果、重合用混合物中に導入したときに粒子の大部分が破壊され、油相が遊離したものである。油相は架橋時に粒界に蓄積し、相分離を引き起こし、SEM画像でみられる大きな粒界構造を作る。モノマーに溶解しないナノ粒子のみが架橋構造に捕捉される。このような粒界が非常に大きくなった構造は相分離の原因となる。このヒドロゲルで見られる低透明度値はこれで説明できる。

【0055】

タイプ2のヒドロゲルのSEM画像（〔図16〕）は純粋なp-HEMAとタイプ1のヒドロゲルのどちらとも異なる構造を示している。この画像にはタイプ1のヒドロゲルのケースで得られた粒子が非常に大きい構造とは違って、表面に形成された大きな穴（～400ミリ径）とそれを取り囲む滑らかな領域が示されている。この場合、2種のヒドロゲルの表面形態の違いは粒子の周りにシリカシェルを導入して安定化させ、界面活性剤分子とHEMA分子との相互作用を防止したからであると考えられる。シリカシェルは界面活性剤がモノマーに溶解するのをある程度防止するが、その十分な強さはなく、一部の粒子が凝集してナノ粒子の大きなクラスターを形成する。油分子のこれらの大きなクラスターは合成後の減圧乾燥中に蒸発し、表面に大きな穴が形成される。粒子の凝集がこのヒドロゲルにみられる透明度値の低さの理由であると考えられる。すなわち、粒子が凝集すると粒径が大きくなり、可視光を散乱し、それによって透明度が失われる。

【0056】

〔図17〕はタイプ3のヒドロゲルの表面画像を示している。これは純粋なp-HEMA

10

20

30

40

50

A ヒドロゲルの表面画像と同じように見えるが、この場合にはタイプ 1 およびタイプ 2 のケースほど大きくはないが、粒界が観察される。すなわち、このマイクロエマルジョンの界面活性剤はモノマーに溶けないので、相分離を引き起こす界面での破壊および凝離が生じない。これが上記ヒドロゲルの透過率値がはるかに高い理由である。さらに、タイプ 1 およびタイプ 2 のヒドロゲルに比べて粒子が安定しているので、破壊される粒子や短時間で放出される粒子が少なくなり、短時間放出速度がより遅くなる。

【0057】

タイプ 4 のマイクロエマルジョン（[図 18]）では、このヒドロゲルが非常に高い透明度値を有するので、このマイクロエマルジョンの構造は、予想どおり、純粋な p-H E M A ヒドロゲルとほとんど同じであった。このマイクロエマルジョンではシリカシェルの導入によって粒子間の相互作用が十分に阻止されて粒子が凝集せず、従って、透明度の損失を引き起こす大きなクラスターも形成されない。それに加えて、界面活性剤分子のモノマーへの溶解で破壊される粒子の量が他の薬剤添加ヒドロゲルを用いた場合よりも少ないので、このヒドロゲルではタイプ 2 のヒドロゲル（[図 17]）よりもはるかに遅い短時間放出速度が得られる。

【0058】

高倍率の S E M 写真によって薬剤添加ヒドロゲル内の粒子を見ることができる。さらに、減圧乾燥中に表面から粒子が蒸発してなくなった後に残った斑点（[図 16]）と球状のナノ粒子（[図 19]～[図 21]）も見ることができる。これらの写真からヒドロゲルマトリックスによってマイクロエマルジョン粒子の捕捉に成功したことがわかる。これらの滴状構造の滴径は[図 19]および[図 20]で約 100～200 nm である。すなわち、単一のマイクロエマルジョン液滴の粒径の 6～12 倍である。従って、写真に見られるこれらの粒子は複数の粒子が互いに凝集したクラスターと考えられる。このようなクラスター形成はタイプ 1 およびタイプ 2 のヒドロゲルで予想され、粒子の完全な破壊となると考えられるものである。これらは完全に破壊されるほど弱い粒子ではないが、それでもある程度凝集している。これら 2 つのヒドロゲルではこれより小さいマイクロエマルジョン液滴径の粒子は見られなかった。[図 21]にはタイプ 4 のヒドロゲルマトリックス中に分散したナノ粒子が示されている。粒径は約 30～50 nm であり、単一のマイクロエマルジョン液滴の滴径に極めて近い。すなわち、このヒドロゲルではナノ粒子が凝集せず、マトリックス中に均一に分散していることを示している。

【0059】

[図 19]～[図 21]を見ると、ヒドロゲルマトリックス中の 2 つの領域で粒子ができていくことがわかる。[図 19]および[図 20]で番号 1 が付けられた粒子は粒界で観察される。これらの粒子は架橋した p-H E M A 構造が薬剤拡散に対する抵抗をしないので、これらの粒子外へ薬剤を拡散させて眼に届けるのは容易である。これらの粒子は基本的にタイプ 1 のマイクロエマルジョンで観察されるものである。番号 2 を付けた粒子は全てのヒドロゲルで観察される。これらは長時間放出に関与する型の粒子である。これらの粒子は架橋したヒドロゲルマトリックスに捕捉されている。このような 2 つの領域で粒子ができる理由を以下で説明する。重合プロセス中に架橋ポリマー粒子が成長し、どこかでナノ粒子と当たる。ナノ粒子は重合用混合物中を自由に移動し、あらゆる方向に移動する自由度を有している。2 つの可能性がある。第 1 の可能性は粒子と成長鎖とが互いに引き合うことである。粒子が任意の方向へ自由に移動できるので、この場合には粒子が成長鎖へ向かって拡散しやすく、最後には架橋構造に捕捉されることになる。こうして捕捉された粒子はヒドロゲルマトリックス中に均一に分布し、さらに、単一の粒子として留まり、凝離しないので透明度を低下させることはない。これらの粒子は[図 19]～[図 21]で番号 2 が付けられている。このような粒子の形成は粒子と成長鎖との間に引力がなくても、反応が拡散よりもはるかに速く、粒子が拡散する間もなく粒子上で鎖が成長する場合にも起こることがある。この種の粒子は粒子の周りのシリカシェルによってモノマーと界面活性剤分子との間の相互作用が阻止されるタイプ 2 およびタイプ 4 のヒドロゲルのケースで生じやすい。

【0060】

もう1つの可能性は、成長鎖とナノ粒子との間に引力がなく且つ反応が拡散よりも遅い場合である。すなわち、粒子は任意の方向に自由に移動できるので、粒子は成長鎖の外で拡散する方がし易い。それと同時に他の鎖が成長するので、これらの粒子は粒界に留まらざるをえない。このような粒子の形成は基本的にタイプ1のヒドロゲルのケースで観察される。これはマイクロエマルジョンの界面活性剤分子と成長鎖との間の相互作用が強力のためであろう。界面活性剤分子のモノマーへの溶解度が高いために破壊されなかったナノ粒子は粒界に留まり、複数の粒子からなる大きなクラスターを形成しやすい。これらのクラスターはシリカシェルが上記相互作用を阻止するほどは効果的でないタイプ2のヒドロゲルにおいても観察される。タイプ3およびタイプ4のヒドロゲルではマイクロエマルジ

10

【0061】

薬剤放出試験とSEM写真は親油性薬剤のリドカインをp-HEMAヒドロゲルマトリックスに捕捉するのに成功したことを示している。長時間放出速度はタイプ4のヒドロゲルで治療レベルに匹敵する速度が得られた。このヒドロゲルは約8日間の間、この速度で薬剤を放出した。眼に投与可能な薬剤の放出速度および全量はタイプ2のヒドロゲルのケースよりもさらに高かった。タイプ4のマイクロエマルジョンは透明度の点でも最も期待できる結果を出した。10日間の最後に放出した薬剤の最終量はタイプ1およびタイプ2よりもはるかに少なかったが、それでも量および速度は薬剤を眼に少なくとも一週間供給

20

【0062】

マイクロエマルジョン液滴の周りにシリカシェルを形成することで透明度の低下を引き起こす界面活性剤分子とモノマーとの相互作用を防止できる。この相互作用や透明度の向上はシェルを厚くするか、別の化学物質を添加してシェルを強くするかのいずれかの方法で達成できる。

【0063】

以上の通り、本発明の原理を用いると、コンタクトレンズを介して眼科薬剤を送達するのに使用可能なヒドロゲルマトリックス中に眼科薬剤をトラップ（捕捉）させることができる。ドラッグデリバリー速度はヒドロゲルのマイクロ組織をテーラメードで作りと、ナノ粒子の粒径、濃度、構造を調節し、粒子中の薬剤濃度を調節することによって制御することができる。

30

【図面の簡単な説明】

【0064】

【図1】本発明の粒子を添加した新規なレンズを目に装着した時の概念図。

【図2】タイプ1のマイクロエマルジョンの粒径分布を示すグラフ。

【図3】タイプ2のマイクロエマルジョンの粒径分布を示すグラフ。

【図4】タイプ3のマイクロエマルジョンの粒径分布を示すグラフ。

【図5】タイプ4のマイクロエマルジョンの粒径分布を示すグラフ。

【図6】各種ヒドロゲルの透過率を示すグラフ。

40

【図7】ヒドロゲルからの薬剤の長時間放出速度を比較したグラフ。

【図8】ヒドロゲルからの薬剤の長時間放出速度を比較したグラフ。

【図9】ヒドロゲルからの薬剤の長時間放出速度を比較したグラフ。

【図10】ヒドロゲルからの薬剤の長時間放出速度を比較したグラフ。

【図11】ヒドロゲルからの薬剤の長時間放出速度を比較したグラフ。

【図12】ヒドロゲルからの薬剤の長時間放出速度を比較したグラフ。

【図13】ヒドロゲルからの薬剤の長時間放出速度を比較したグラフ。

【図14】純粋なp-HEMAヒドロゲルのSEM写真。

【図15】タイプ1のマイクロエマルジョンの薬剤添加粒子を添加したヒドロゲルのSEM写真。

50

【図 1 6】タイプ 2 のマイクロエマルジョンの薬剤添加粒子を添加したヒドロゲルの S E M 写真。

【図 1 7】タイプ 3 のマイクロエマルジョンの薬剤添加粒子を添加したヒドロゲルの S E M 写真。

【図 1 8】タイプ 4 のマイクロエマルジョンの薬剤添加粒子を添加したヒドロゲルの S E M 写真。

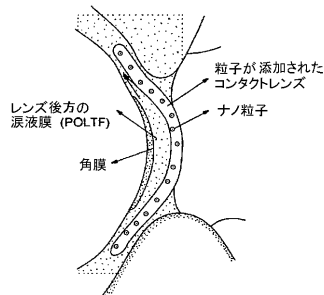
【図 1 9】タイプ 1 のマイクロエマルジョンの薬剤添加粒子を添加したヒドロゲルの高倍率の S E M 写真。

【図 2 0】タイプ 2 のマイクロエマルジョンの薬剤添加粒子を添加したヒドロゲルの高倍率の S E M 写真。

【図 2 1】タイプ 4 のマイクロエマルジョンの薬剤添加粒子を添加したヒドロゲルの高倍率の S E M 写真。

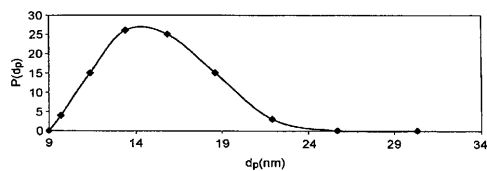
10

【図 1】



粒子が添加された新規なレンズを眼に装用した時の概念図

【図 2】

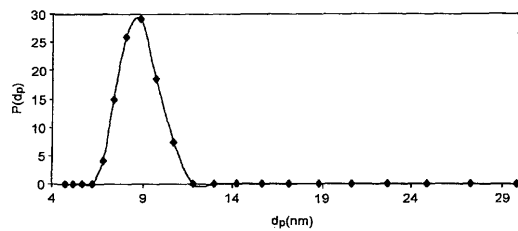


タイプ 1 (Tween80 および Panodan SDK によって安定化されたカノーラ油／水マイクロエマルジョン) のマイクロエマルジョンの粒径分布

【図 3】

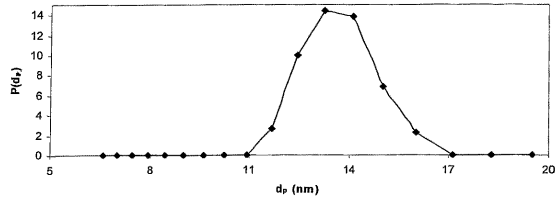
タイプ 2 (Tween80 および Panodan SDK によって安定化され粒子の周りにシリカシェルが形成されたカノーラ油／水マイクロエマルジョン) の粒径分布

【図 4】



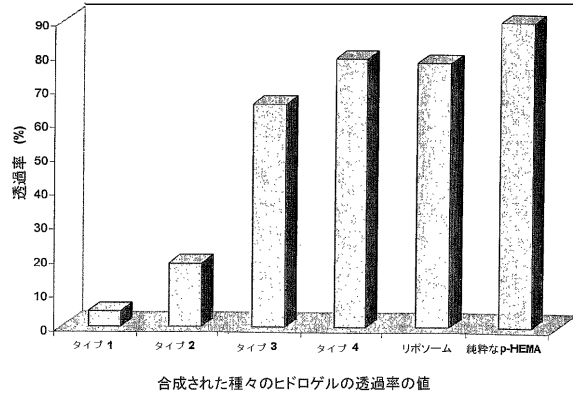
タイプ 3 (Brij97I によって安定化されたヘキサデカン／水マイクロエマルジョン) の粒径分布

【図 5】



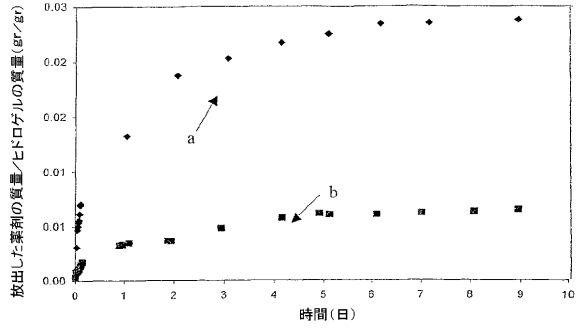
タイプ4(Brij97)によって安定化され、粒子の周りにシリカシェルが形成されたヘキサデカン/水マイクロエマルジョンの粒径分布

【図 6】



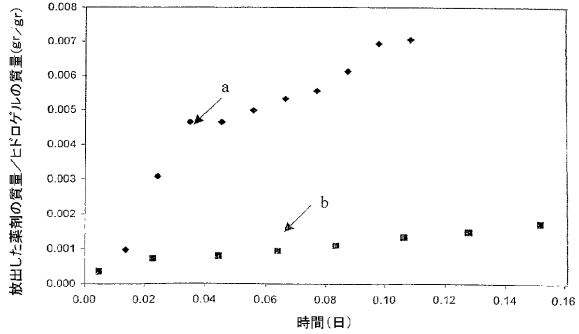
合成された種々のヒドロゲルの透過率の値

【図 7】



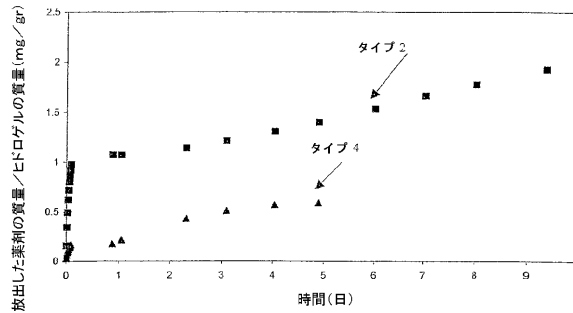
a) リドカインを重合混合物に直接溶かして調製したヒドロゲルからと b) リドカイン分子をType4のマイクロエマルジョンの油相に溶かして調製したヒドロゲルからとでの薬剤の長時間放出速度の比較

【図 8】



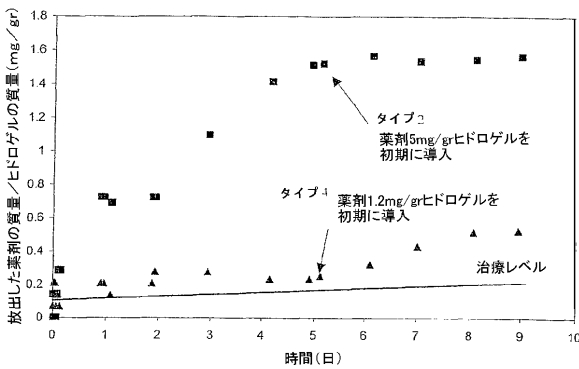
a) リドカインを重合混合物に直接溶かして調製したヒドロゲルからと b) リドカイン分子をタイプ4のマイクロエマルジョンの油相に溶かして調製したヒドロゲルからとでの薬剤の短時間放出速度の比較

【図 9】



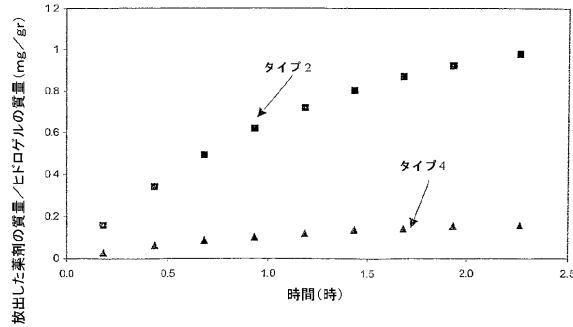
タイプ1、タイプ2、タイプ3およびタイプ4を添加したヒドロゲルからの長時間薬剤拡散データ。全てのヒドロゲルは薬剤濃度リドカイン(油溶性の形態)mg/ヒドロゲルgrが同じである

【図 11】



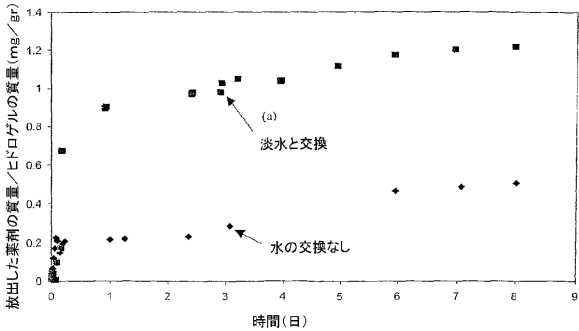
タイプ2およびタイプ4のマイクロエマルジョンを添加したヒドロゲルからの長時間薬剤拡散データ。全てのヒドロゲルでマイクロエマルジョンの油相を薬剤(油溶性のリドカイン)で飽和させた。

【図 10】



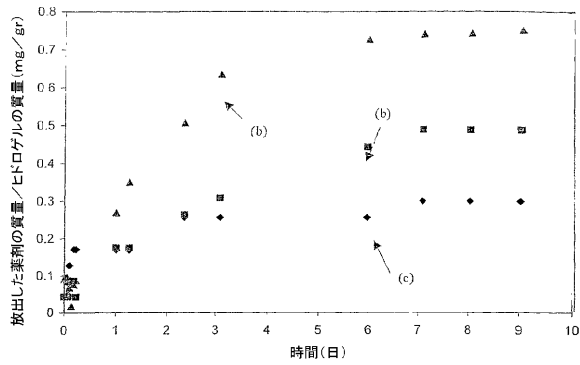
タイプ1、タイプ2、タイプ3およびタイプ4を添加したヒドロゲルからの短時間薬剤拡散データ。全てのヒドロゲルは薬剤濃度リドカイン(油溶性)mg/ヒドロゲルgrが同じである。

【図 12】

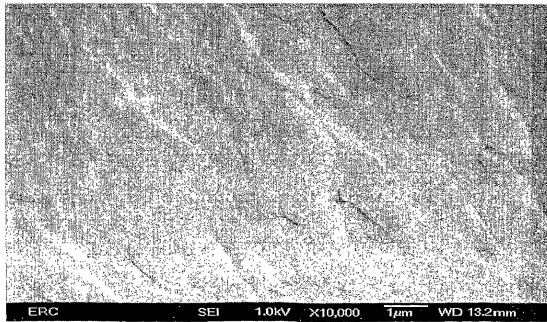


(a) 薬剤が溶解した水を淡水と交換する、(b) 実験中は水を換えないで得られた、初期に1.3mgの薬剤を含むType4のヒドロゲルで得られた薬剤放出データ。

【図 13】

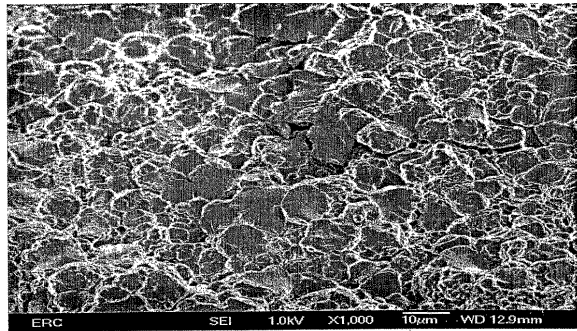


【図 14】



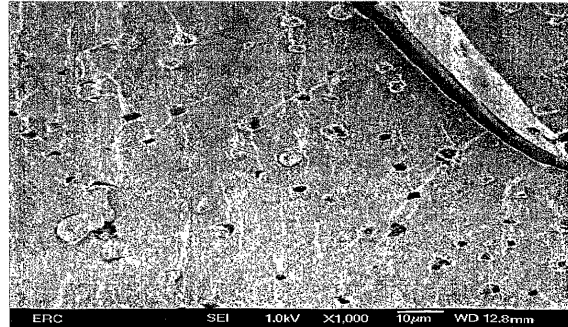
純粋なp-HEMAヒドロゲルのSEM写真

【図 15】



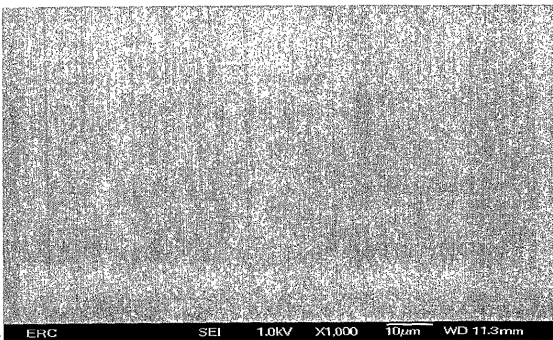
タイプ1のマイクロエマルジョンの薬剤添加粒子を添加したヒドロゲルのSEM写真

【図 16】



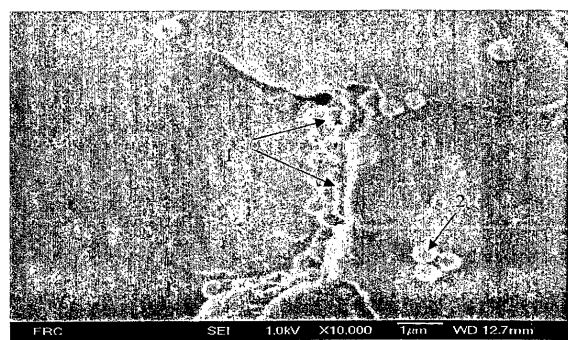
タイプ2のマイクロエマルジョンの薬剤添加粒子を添加したヒドロゲルのSEM写真。

【図 17】



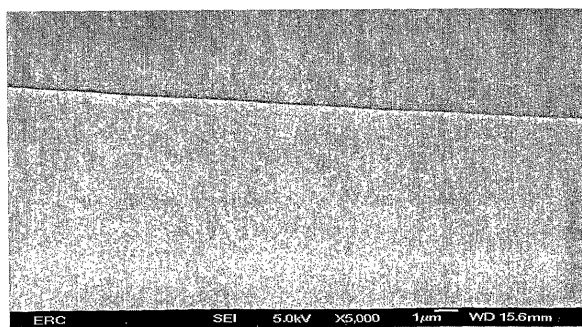
タイプ3のマイクロエマルジョンの薬剤添加粒子を添加したヒドロゲルのSEM写真。

【図 19】



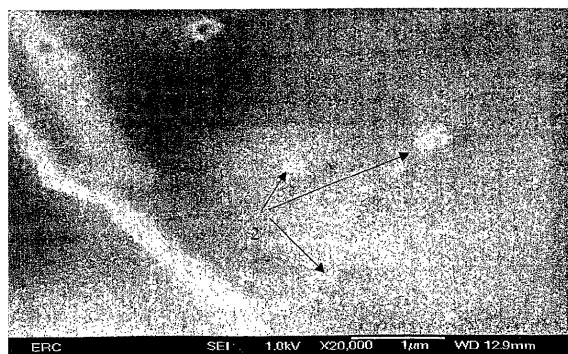
タイプ1のマイクロエマルジョンの薬剤添加粒子を添加したヒドロゲルの、粒子を示すさらに高倍率のSEM写真。

【図 18】



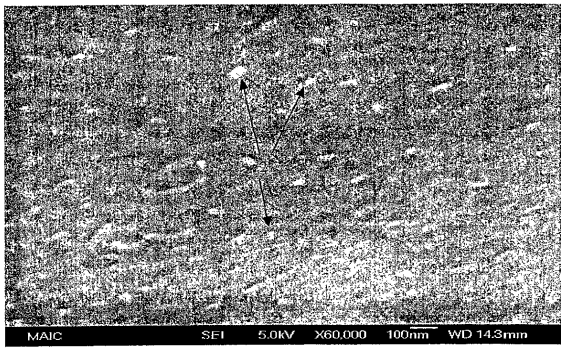
タイプ4のマイクロエマルジョンの薬剤添加粒子を添加したヒドロゲルのSEM写真。

【図 20】



タイプ2のマイクロエマルジョンの薬剤添加粒子を添加したヒドロゲルの、粒子を示すさらに高倍率のSEM写真。

【図 2 1】



タイプ4のマイクロエマルジョンの薬剤添加粒子を添加したヒドロゲルの、
粒子を示すさらに高倍率のSEM写真。

フロントページの続き

(72)発明者 チョーハン, アヌフ

アメリカ合衆国 3 2 6 0 8 フロリダ ゲインズヴィル サウス ウェスト ウィリストン ロ
ード 2 6 0 0 ナンバー 1 2 0 4

(72)発明者 グルセン, デルヤ

アメリカ合衆国 3 2 6 0 3 フロリダ ゲインズヴィル ユニバーシティ ヴィラージュ 3 3
1 アパートマン ナンバー 8

審査官 松波 由美子

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 27/00

A61F 9/00

A61K 9/51

G02C 13/00