薬 剤 学, **66** (6), 425–429 (2006)

≪若手研究者紹介≫

点眼剤の製剤化と眼内薬物動態モデル

大 鳥 聡 Akira Ohtori
千寿製薬株式会社 コーベクリエイティブセンター

1. は じ め に

編集部より本コラムへの執筆依頼が手元に届いた時には，46歳の私で良いのかと戸惑いがあった．しかし，折角のご依頼であり，眼科製剤というマイナーな研究領域をより多くの皆様にご理解頂きたいと思い筆を執ることにした．本稿では，これまで行ってきた眼内薬物動態研究と薬物の効果を最大限に発揮させる点眼剤を目指した製剤化研究について紹介する．

2. 眼内薬物動態

人間は，生命を維持するための多くの情報を五感，すなわち視覚，聴覚，臭覚，味覚，触覚により入手している．それら生命維持に必要な情報の約80% は，直径約 25 mm の小さな器官である眼球(視覚）から収集していると言われている．眼は視覚を護るため外部からの異物に対し多くの防御機能を備えている．防御機能としては，(1）涙液による希釈と排泄，(2）角膜の薬物拡散抵抗と角膜内酵素による代謝および，(3）房水の流れによる排泄が広く知られている．これら防御機能のため，薬物点眼後の眼内バイオアベイラビリティは，非常に低いことも良く知られていることである．一方で，点眼剤の粘度，懸濁粒子の粒子径などの製剤学的要因もまた眼内バイオアベイラビリティに影響することが明らかにされている．点眼後の眼内薬物動態は，多くの研究者により解明され，また多くの眼内動態モデルが報告されている．しかし，これらの動態モデルの多くは，コンパートメントモデルを基礎に考案されている．このため，各モデルパラメーターには生理学的意義が少なく，眼内バイオアベイラビリティにおよぼす眼の防御機能や製剤学的要因の解明には適しておらず，さらに実験動物からヒトへのスケールアップは困難である．

そこで我々は，涙液層での薬物消失挙動を記述できる側容量並流モデル（side capacity parallel flow model)，水晶体および虹彩を眼内主要組織とする眼内薬物動態モデル(多層コンパートメントモデル）および角膜での薬物透過挙動を解析できる角膜透過モデル（拡散・分配モデル）とを組み合わせた一般化眼科薬物動態モデル（Fig. 1)[1] に着目し，*in vitro* 角膜透過実験で得た拡散係数，分配係数と独立の実験で得た生理学的パラメータから実験動物(ウサギ）および人での眼内薬物動態を検討した．角膜透過の拡散係数と分配係数は，*in vitro* ウサギ角膜透過実験から得た値を使用した．主なモデルパラメーターを Table 1 に示した．

Table 1 に示したモデルパラメーターを用いて，ウサギ点眼後の房水内濃度を計算した．予測値は，0.5% チモロール点眼後の房水内濃度の実験値と良好に一致した．次にヒト角膜での拡散係数および分配係数が，ウサギのデータで近似できると仮定しチモロール点眼後のヒト房水内薬物濃度を計算した(Fig. 2)[2]．予測値は，白内障手術時に行われた実

筆者紹介：1985年3月近畿大学大学院薬学研究科修了．同年4月千寿製薬株式会社入社，点眼剤の製剤化および眼内薬物動態研究に従事．1991年5月から2年間九州工業大学情報工学部受託研究員．1996年3月九州工業大学大学院情報工学研究科修了，情報工学博士取得．1997年12月コーベクリエイティブセンター開発研究所長，2005年9月コーベクリエイティブセンター長，2006年7月執行役員．『最適化された眼疾患治療薬の製剤化』を目標としています．

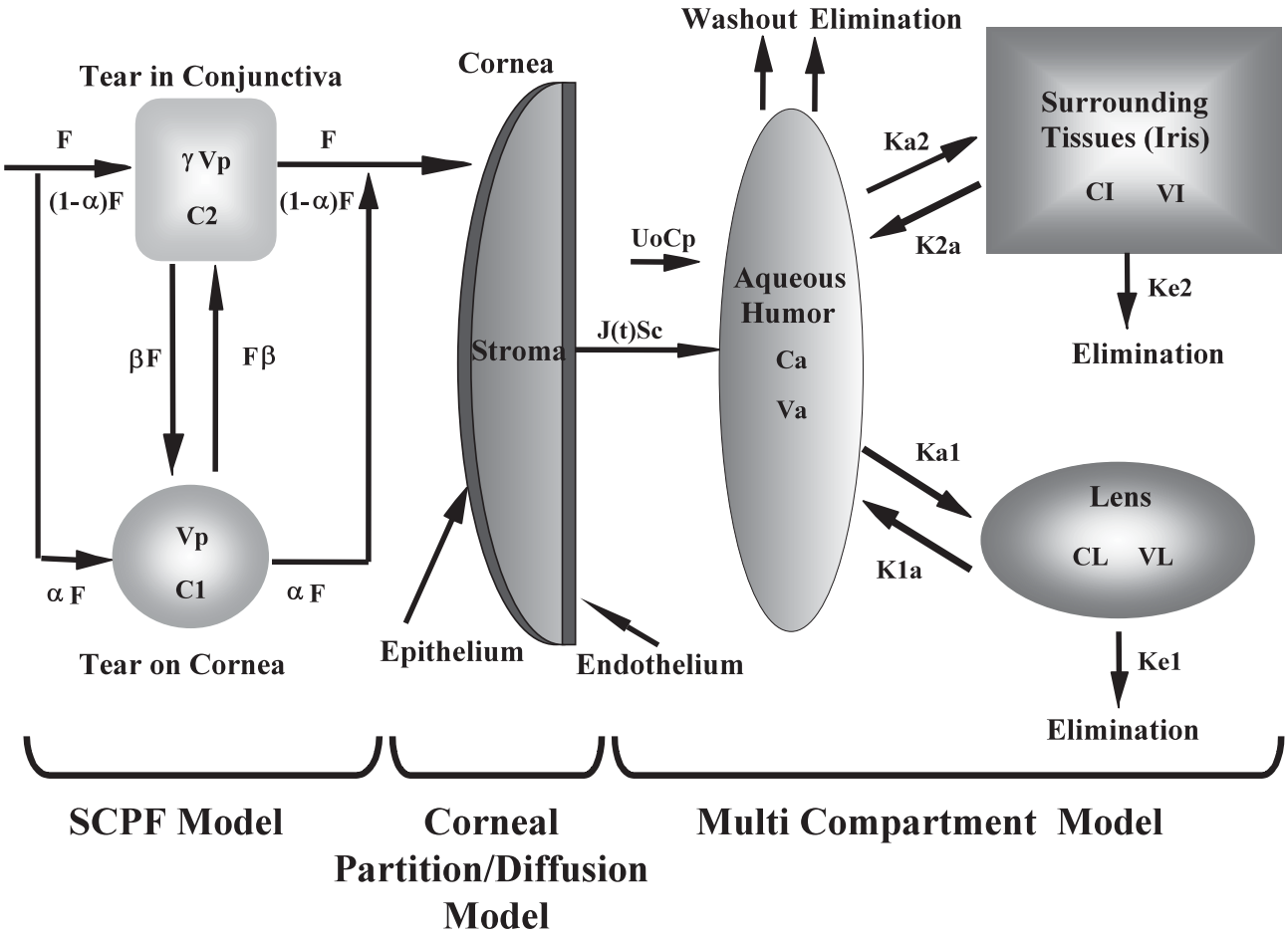

Fig. 1. Generalized Ocular Pharmacokinetic Model[1].
This model is divided into three submodels, which are SCPF model (precorneal elimination), corneal diffusion/bioconversion, and elimination/distribution around the aqueous humour.

Table 1. Model Parameters.

Diffusion Coefficient (Epithelium) [cm^2/sec]	3.77×10^{-9}
Diffusion Coefficient (Stroma) [cm^2/sec]	3.29×10^{-7}
Partition Coefficient (Epithelium/Buffer) [−]	33.81
Partition Coefficient (Epithelium/Stroma) [−]	5.87

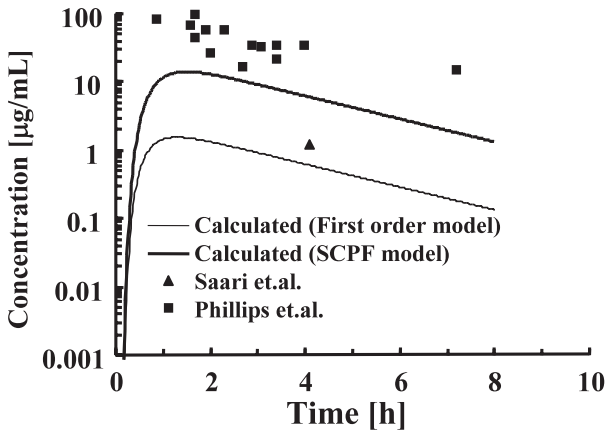

Fig. 2. Comparison of the Aqueous Humor Concentration-Time Profiles of Timolol Following Topical Instillation before Cataract Surgery with Ones Calculated from the Generalized Ocular Pharmacokinetic Model[2].

測値と大きく異なった．しかし，ヒトとウサギでは瞬目回数が異なり，涙液層での薬物消失動態がウサギよりも遅いことが明らかにされている．ヒト涙液動態を考慮して予測すると予測値は約 10 倍大きくなったが，実測値より低い値となった．ヒトでの眼内動態は，年齢，性別，実験条件などにより変化すると考えられ，実際，チモロールでは約 30 倍の差が認められる．ヒトでの涙液動態を考慮した予測値（太線）は，両実験結果のほぼ中央であり，ヒト眼内動態の平均的な動態を示していると考えられた．以上の結果から，一般化眼科薬物動態モデルでの解析は，薬物点眼後のヒト房水内薬物動態を予測可能で，眼科 DDS（薬物送達システム）の製剤設計だけ

でなく点眼剤の最適な投与計画作成に役立つことが示唆された．

3. イオンペア法による脂溶性の改善[3)]

点眼剤は直接に眼表面に投与される剤型であるため，そのほとんどが水溶液である．角膜は薬物の眼内への主要な移行ルートであるが，最外層の角膜上皮は脂溶性であるため水溶性薬物の大きな透過障壁となっている．薬物の脂溶性を向上させる方法としては，プロドラッグ法やイオンペア法が知られている．プロドラッグ法では薬物の溶解性が変化し，水性点眼剤として製剤化出来ない可能性がある．ここでは，塩基性化合物であるチモロールのイオンペア剤としてソルビン酸を選択し，オクタノール / 水分配係数を測定した．その結果，2 倍モル量のソルビン酸を添加することによって，分配係数は，0.21［−］から 1.82［−］と 8.6 倍増大した．さらに角膜上皮への分配係数を Eq. 1 から計算すると 5.3［−］と 29.2［−］となり 5.5 倍大きくなると予測され，眼内移行性の改善が示唆された．

$$P_{(epithelium/buffer)} = 18.19 \times P_{(octanol/water)}^{0.793} \quad \text{(Eq. 1)}$$

オクタノール / 水分配係数の測定結果から，チモロール点眼剤にイオンペア剤（ソルビン酸）を添加することにより眼内移行性が改善されることが示唆された．そこで，イオンペア剤含有点眼剤の眼内移行性を既存の点眼剤（Timoptol®）と比較し，イオンペア剤の効果を確認した．また，イオン応答性ゲルを配合し移行性を向上した点眼剤（TIMOPTIC-XE®）についても点眼後の房水内薬物濃度を測定した．Fig. 3 に点眼後の房水内薬物濃度の経時変化を示した．イオンペア剤含有点眼剤では点眼 15 分後に Timoptol® と比較して大幅な移行量の増加が認められ，点眼 30 分後に C_{max} となった．TIMOPTIC-XE® は，15 分後では移行量は大きく増加しなかったが，その後移行量が増加し，点眼 30 分後に C_{max} となった．点眼 3 時間後にはイオンペア剤含有点眼剤，TIMOPTIC-XE® ともに移行量は減少し，移行量増大効果は減弱した．C_{max} はイオンペア剤含有点眼剤で対照の 3.14 倍，TIMOPTIC-XE® で 2.80 倍となった．$AUC_{0\to3}$ はイオンペア剤含有点眼剤で対照の 2.17 倍，TIMOPTIC-XE® では対照の 2.22 倍でほぼ同等の値となった．イオンペア剤含有点眼剤の眼内動態は，1 日 1 回点眼の用法用量が設定されている TIMOPTIC-XE® と差が認められなかったことから，臨床使用においても 1 日 1 回点眼で効果があると考えられた．なお，イオンペア剤を含有したチモロール点眼剤は，新しい 1 日 1 回点眼型眼科製剤として，米国食品医薬品局（FDA）より承認され（2004 年 6 月），ISTALOL の商品名ですでに実用化されている（2004 年 7 月）．

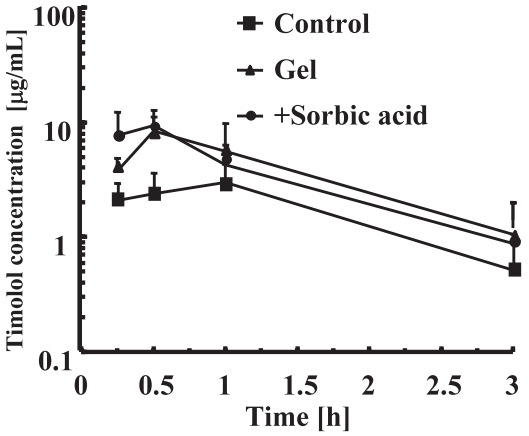

Fig. 3. Concentration-Time Profiles of Timolol in the Aqueous Humor[3)].
Each value represents the mean ± S.D. (n = 5).

4. 眼科用エマルション製剤[4)]

難溶解性薬物は，これまで懸濁点眼剤として製剤化されてきた．しかし，懸濁点眼剤は，薬物粒子が沈降するため，点眼時に振盪する必要がある．振盪を回避する目的で，薬物を油に溶解した油性点眼剤も上市されているが，点眼時に霧視などの不快感が生じる．そこで，難溶解性薬物の新しい点眼製剤として，o/w 型エマルション製剤（乳剤）を検討した．難溶解性薬物は，ステロイド薬であるジフルプレドナートを使用した．ジフルプレドナートを溶解する油層には，点眼剤での使用実績のあるひまし油を使用した．乳化剤にも点眼剤で使用実績のあるポリソルベート 80 を用いた．乳化は，超高圧ホモジナイザーを使用した．調製したエマルションの平均粒子径は，約 100 nm であった．本エマルションの加速安定性試験を行ったところ，40°C，6 カ月保存後のジフルプレドナート残存率は 96.6% であり，平均粒子径も保存開始時と差は認められなかった．外観もクリーミングなどエマルション製剤特有の変化は認められなかった．次に本エマルションの眼内移行性

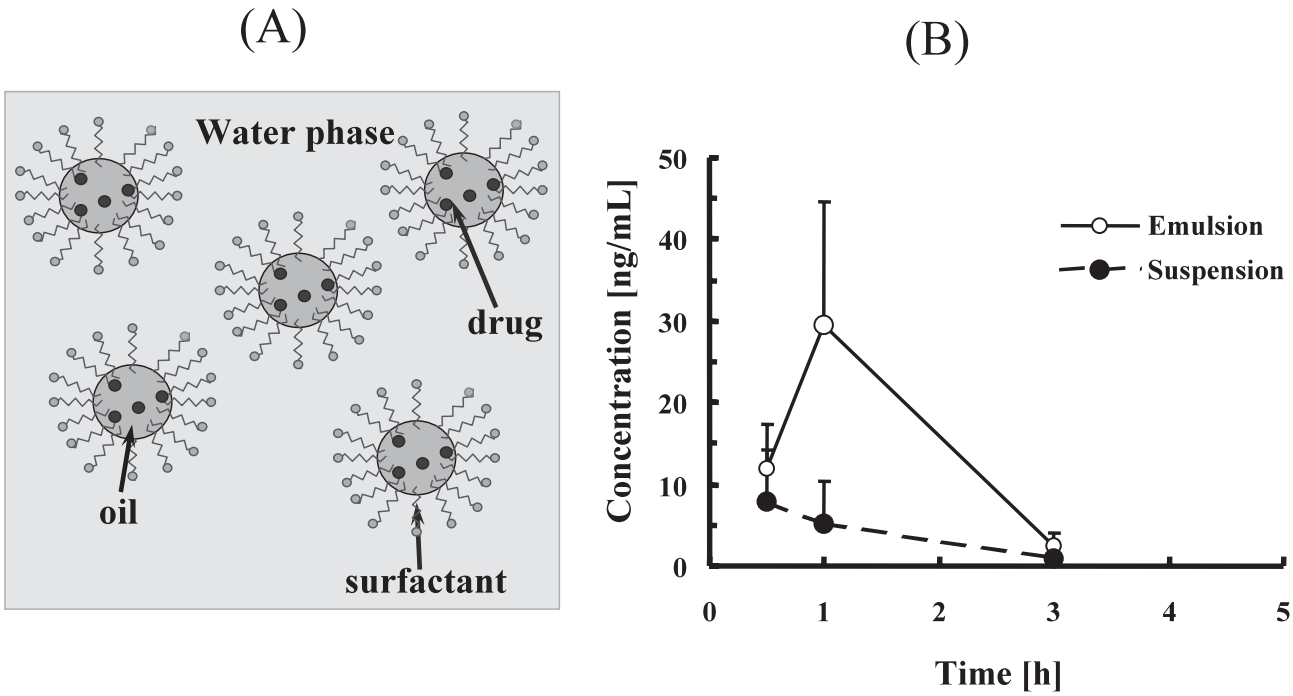

Fig. 4. Illustration of Emulsion (A) and Concentration-Time Profiles of Timolol in the Aqueous Humor (B) after Ophthalmic Emulsion and Suspension[4].
Each value represents the mean ± S.D. (n = 5).

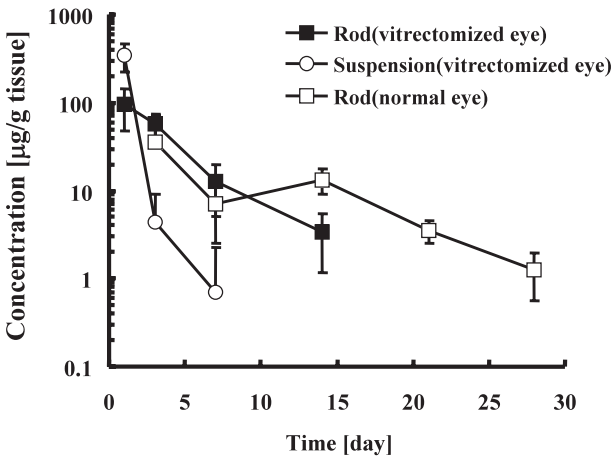

Fig. 5. Concentration-Time Profiles of Dexamethasone Sodium *m*-Sulfobenzoate in Normal Eyes and in Vitrectomized Eyes after Implantation of Poly (DL-lactic acid) Formulation[5].

を懸濁剤と比較した（Fig. 4）．Cmax は，懸濁剤の 7.8 ng/mL から 29.5 ng/mL に 3.8 倍増大し，AUC（0 ～ 5 h）も約 4 倍増大した．

以上の結果から，本エマルションは，保存安定性と眼内移行性に優れた眼科用エマルション製剤となりうる可能性が示唆された．

5. 眼内埋入製剤[5]

点眼剤の低いバイオアベイラビリティを改善する目的で，上記のイオンペア剤やエマルション製剤を検討してきた．しかし，硝子体や網膜などの炎症や新生血管の生成を阻害するためには，後眼部に高濃度の薬物を維持する必要があり，硝子体への直接注入が検討されている．しかし，薬物によっては眼内での消失が速く，頻繁に硝子体内への投与が必要である．硝子体内への薬物注入は，苦痛を伴うことと眼組織への侵襲が大きいため，頻繁に行うことは現実的ではない．そのため，眼内埋込型徐放製剤が数多く研究されている．我々は，生分解性高分子として繁用されているポリ乳酸を用いて硝子体内埋込型製剤を調製し，硝子体内での薬物消失動態を明らかにした．薬物は，ステロイド剤であるメタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウムを使用した．網膜・硝子体疾患の手術では，硝子体腔を満たしているゲル成分を除去し，人工房水などに置換されることが多い．そのため，実験は硝子体除去眼を用いて実施した．硝子体除去眼での薬物消失は速く，投与 1 日後の 345 μg/g-tissue が 3 日後には 4 μg/g-tissue まで低下した．しかし，ポリ乳酸を用いた硝子体内埋込型製剤では，3 日後で 56 μg/g-tissue の濃度を維持し，14 日後においても 3.3 μg/g-tissue の薬物濃度を維持していた．本硝子体内埋込型製剤は，硝子体除去眼においても薬物注入と比べて長時間硝子体

内の薬物濃度を維持可能であり，臨床開発への可能性が示唆された．

6. おわりに

九州工大の東條[6]は，地球とヒト眼球のサイズの比較から，点眼された薬物が房水に到達するための移動距離2 mmは地球上で1,000 kmの旅になるとPHARM TECH JAPAN誌に記載している．さらに点眼後，薬物が房水に到達する確率は20分の1であり，この確率は1,000年前の遣唐使船（海路で約1,000 km）の成功率とほぼ同じであると述べている．21世紀に生きる我々は，地球上のどこへでも安全に移動する手段を手に入れているが，眼科領域においては有効成分を眼内に到達させる技術は1,000年前と変わらないと言える．本稿で紹介した製剤技術では，まだまだ現代の交通手段に追いついていないのが現状である．今後さらに眼内移行性や安定性に優れた製剤開発を進め，少しでも現代の交通手段に追いつき，眼疾患に苦しむ患者様に薬剤の効果を最大限に発揮させる製品をお届けしたい．

文　献

1) K. Tojo, Pharmacokinetic model of transcorneal drug delivery, *Math. Biosci*., **89**, 53–77 (1988).
2) 大鳥　聡, 榊　秀之, 木村聖子, 井坂光良, 斎野裕子, 東條角治, 眼科薬物動態モデルによるヒト眼内動態の予測, あたらしい眼科, **15**, 1583–1585 (1998).
3) M. Higashiyama, K. Inada, A. Ohtori, K. Tojo, Improvement of the ocular bioavailability of timolol by sorbic acid, *Int. J. Pharm*., **272**, 91–98 (2004).
4) M. Yamaguchi, S. Yasueda, A. Isowaki, M. Yamamoto, M. Kimura, K. Inada, A. Ohtori, Formulation of ophthalmic lipid emulsion containing an anti-inflammatory steroidal drug, Difluprednate, *Int. J. Pharm*., **301**, 121–128 (2005).
5) Y. Morita, A. Ohtori, K. Kimura, K. Tojo, Intravitreal delivery of Dexamethasone sodium m-sulfobenzoate from poly (DL-Lactic acid) implants, *Biol. Pharm. Bull*., **21**, 188–190 (1998).
6) 東條角治, 眼内ドラッグデリバリー研究における薬物動態シミュレーター, *PHARM TECH JAPAN*, **20**, 2167–2174 (2004).