

演習問題(DDS)2016

[1. 薬物送達システムの種類]

[2. 薬物送達システムの種類ーアドバンス(5)ナノテクノロジーって何ナノ?]

1. つぎの事項、言葉について簡潔に説明しなさい。

1) 薬物送達システム

[3. 薬物放出制御の種類と原理]

2. つぎの事項、言葉について簡潔に説明しなさい。

2) 拡散制御型放出制御製剤

3) 膜透過速度

4) 膜透過係数

5) シンク条件

6) リザーバー型放出制御製剤

7) マトリックス型放出制御製剤

8) 水不溶性マトリックスによる放出制御

9) 水溶性マトリックスによる放出制御

10) Higuchi 式

11) Hixson-Crowell 式

12) Peppas 式

13) 溶解制御型放出制御

14) OROS

15) 浸透圧ポンプ

16) プッシュプル浸透圧ポンプ

17) インヴェガ錠(パリペリドン徐放錠)

18) レジネート

19) Pennkinetic system

3. リザーバー型放出制御製剤からの溶出が最初ゼロ次になる理由

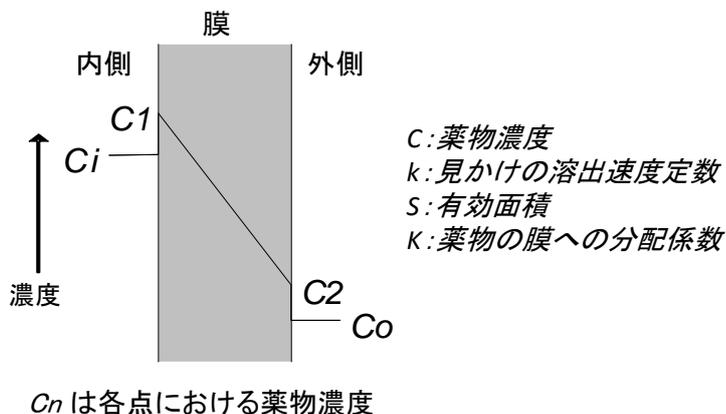
4. 徐放性製剤では薬物が製剤中に残留したまま 100%溶出しないことがある. この欠点を改善するための方策は何か。

5. リザーバー型徐放性製剤の膜透過について:
 - 1) 溶出速度はどのような式で表されるか。導きなさい。

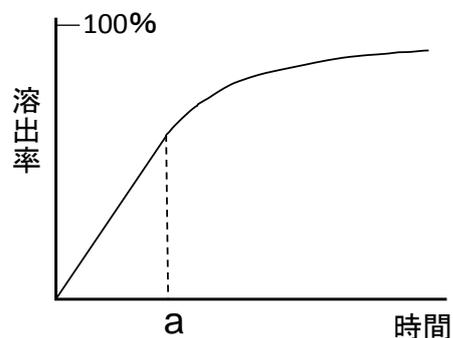
 - 2) 溶出試験を行ったときの溶出量の時間経過はどのようになるか。

6. リザーバー型とマトリックス(不溶性)型徐放性製剤の薬物溶出について以下の質問に答えなさい。

1) リザーバー型の溶出速度はどのような式で表されるか。導きなさい。



2) リザーバー型製剤の溶出試験を行ったときの溶出量の時間経過はどのようなになるか。導いた式に基づいて考察しなさい。

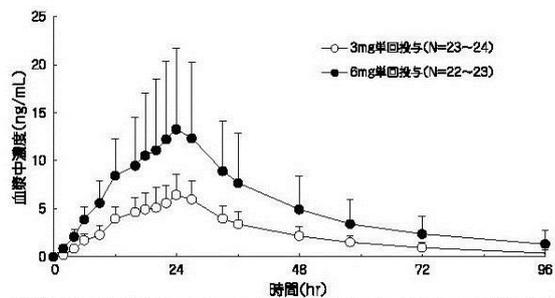
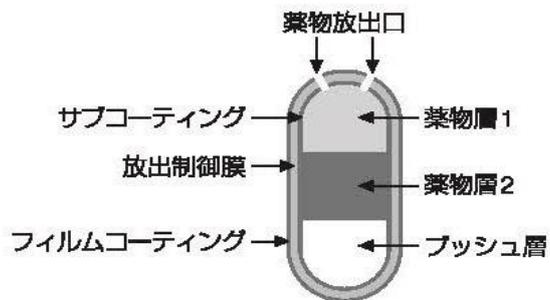


3) 透過係数とは何か。

4) リザーバー型徐放性製剤では薬物が製剤中に残留したまま 100%溶出しないことがある。この欠点を改善するための方策は何か。

5) マトリックス型は、上述のリザーバー型とは放出のメカニズムにおいて何が異なるか。また、それによって溶出量の時間経過はどのように異なってくるか。

7. インヴェガ錠(パリペリドン徐放錠)の構造と単回経口投与後の血漿中濃度を図に示す。この製剤からの薬物放出挙動を説明しなさい。



健康成人に本剤3及び6mgを単回経口投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移[平均値+S.D.]

[4. 放出制御製剤の開発の経緯—アドバンス(6)]

[5. 経口放出制御製剤(その1)]

8. つぎの事項、言葉について簡潔に説明しなさい。

20) 経口徐放性製剤化が有効な薬物はどのようなものか

21) 微透析顆粒カプセル

22) ニトロールR

23) グラデュメット

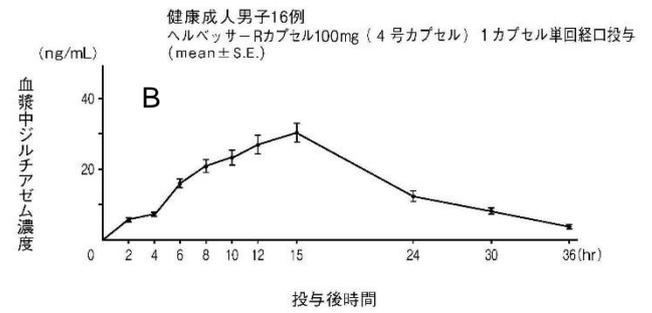
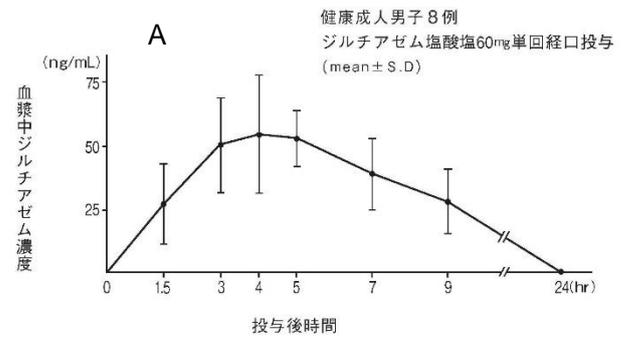
24) ワックスマトリックス

25) 半固形油性マトリックス(OSSM)

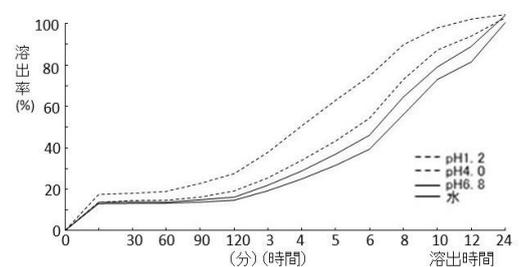
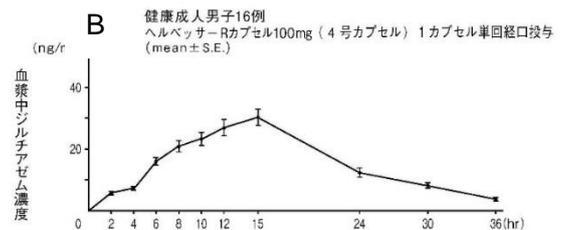
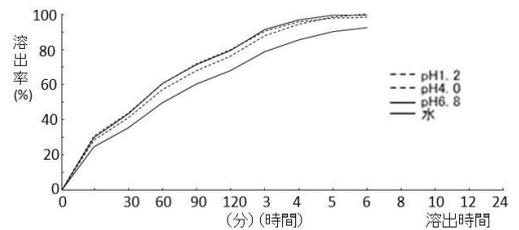
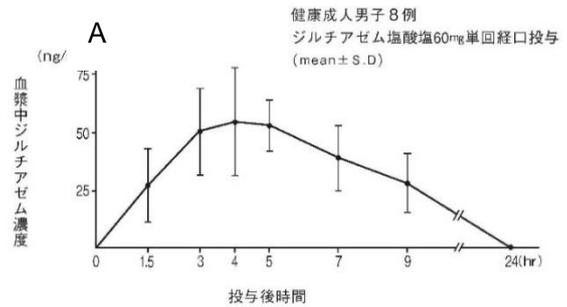
26) Synchron system

27) 経口持続吸収型徐放性製剤 (OCAS)

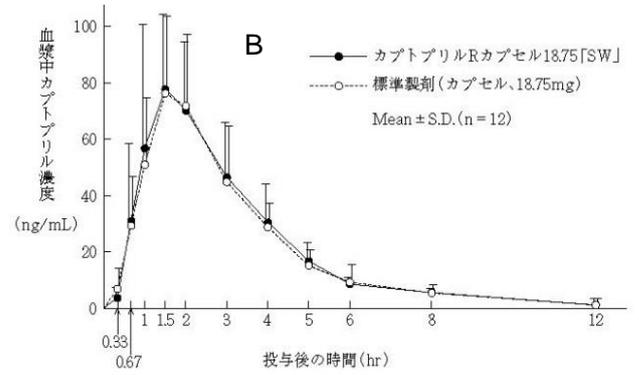
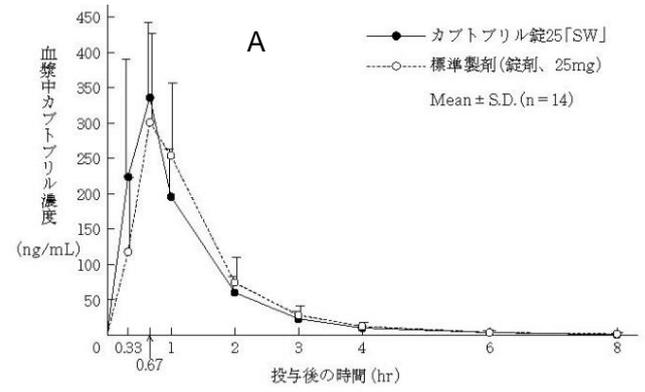
9. ジルチアゼム塩酸塩の経口製剤 A, B の血中薬物動態を図に示す。この製剤の特性の違いを説明しなさい。



10. ジルチアゼム塩酸塩の経口製剤 A, B の血中薬物動態、溶出試験結果を図に示す。この製剤の特性の違いを説明しなさい。ただし、溶出試験液の pH は溶出に影響しないものとする。



11. カプトプリルの経口製剤 A, B の血中薬物動態を図に示す。この製剤の特性の違いを説明しなさい。



[6. 経口放出制御製剤(その2)―複合型経口徐放性製剤]

12. つぎの事項、言葉について簡潔に説明しなさい。

28) 複合型放出制御製剤

29) パシープカプセル

30) スパンスル

31) スパスタブ

32) フランドル錠

33) テオドール錠

34) 腸溶性顆粒型放出制御製剤

35) 腸溶性顆粒剤が薬物血中濃度持続性を示す理由

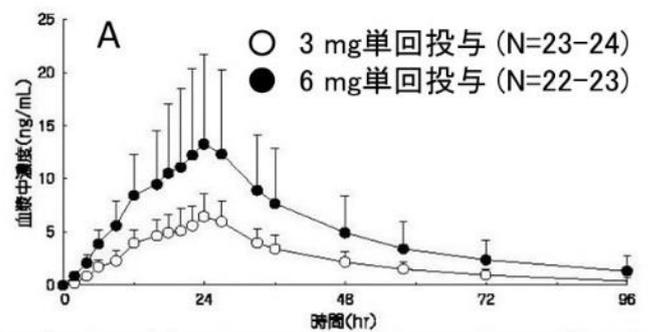
36) L-ケフレックス顆粒

37) レペタブ

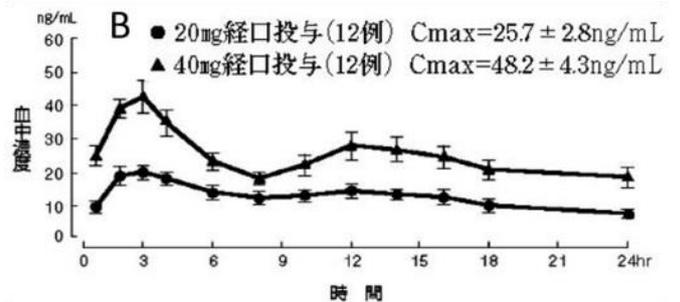
38) ロンタブ

39) スパンタブ

13. インヴェガ錠(パリペリドン徐放錠)(A)とアダラートCR錠(ニフェジピン徐放錠)(B)の単回経口投与後の薬物血中濃度を図に示す。それぞれ、1日1回投与製剤とするためにどのような工夫がされているか、説明しなさい。

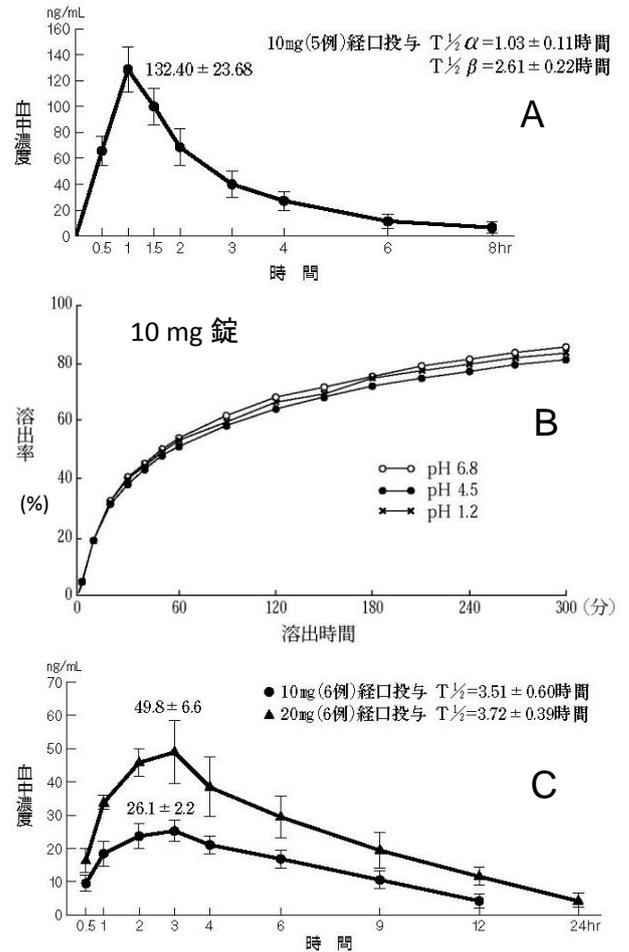


[参考]Aの添加物:塩化ナトリウム、カルナウバロウ、酢酸セルロース、三二酸化鉄、ジブチルヒドロキシルエン、ステアリン酸、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、ポリエチレンオキシド200K、ポリエチレンオキシド7000K、マクロゴール4000、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化、黒酸化鉄、乳糖水和物、トリアセチン、マクロゴール400

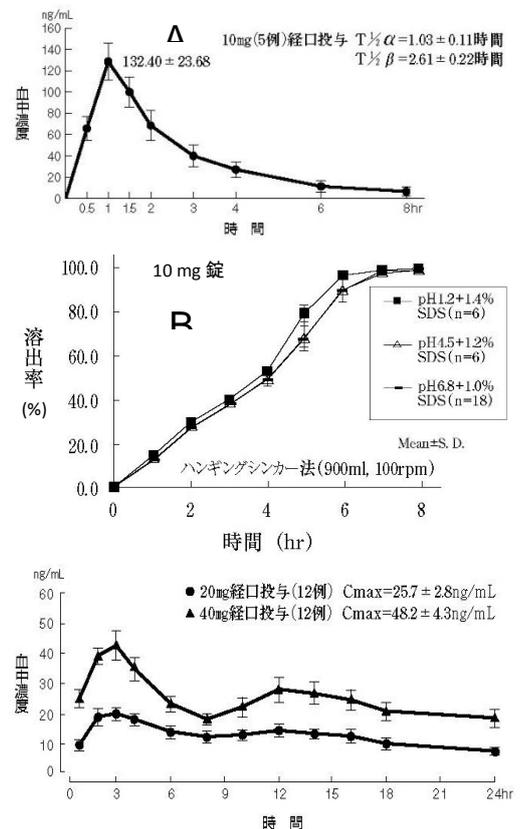


[参考]Bの添加物:ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、ヒプロメロース、マクロゴール4000、酸化チタン

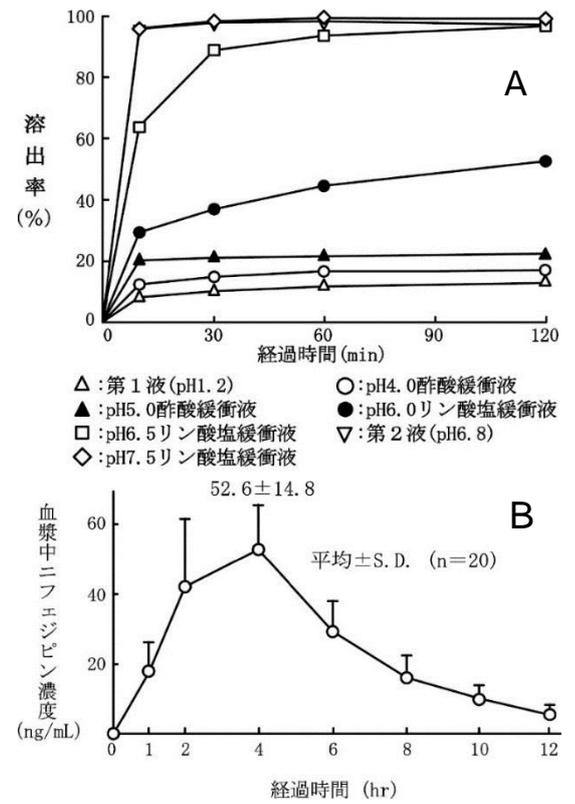
14. ニフェジピンの速放性カプセル剤の薬物血中動態 (A)、徐放性錠剤の溶出挙動 (B),及びその徐放性錠剤の薬物血中動態 (C) を図に示す。これらのデータをもとにこの徐放性製剤の特性について論じなさい。



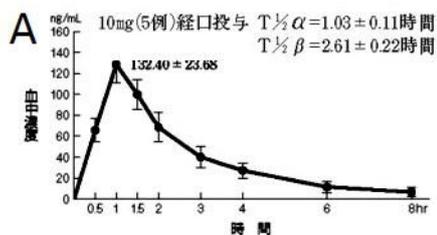
15. ニフェジピンの速放性カプセル剤の薬物血中動態 (A)、徐放性錠剤の溶出挙動 (B),及びその徐放性錠剤の薬物血中動態 (C) を図に示す。これらのデータをもとにこの徐放性製剤の特性について論じなさい。



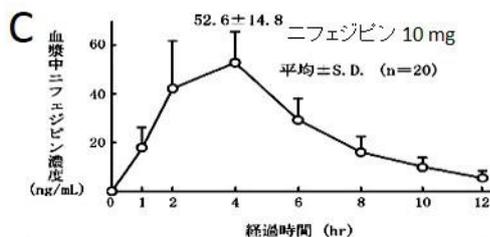
16. ニフェジピンの経口持効性製剤の溶出挙動 (A)、及び薬物血中動態 (B) を図に示す。これらのデータをもとにこの製剤の特性について論じなさい。



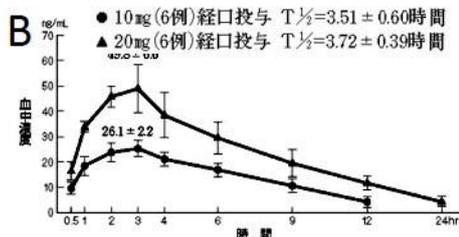
17. これまでに開発されてきた四種類のニフェジピンの経口製剤の薬物血中動態を図に示す。これらの製剤の特徴を説明しなさい。



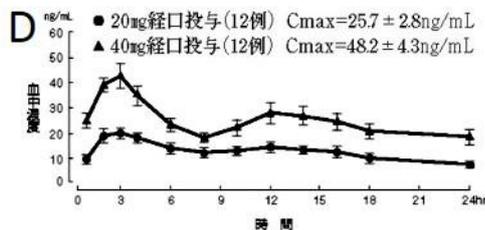
(添加剤) 濃グリセリン, サッカリンナトリウム水和物, ハッカ油, マクロゴール400, ゼラチン, グリセリン, 酸化チタン, 黄色5号



(添加剤) 結晶セルロース, 乳糖水和物, ヒドロキシプロピルセルロース, 合成ケイ酸アルミニウム, その他1成分(腸溶性高分子)



(添加剤) 結晶セルロース, トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, ポリソルベート80, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール4000, 酸化チタン, 三二酸化鉄



(添加剤) ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, 三二酸化鉄, アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS, ヒプロメロース, マクロゴール4000, 酸化チタン

[7. 経口放出制御製剤(その2)―遅延放出型など]

18. つぎの事項、言葉について簡潔に説明しなさい。

40) 放出開始時間制御型製剤の溶出プロファイル

41) 放出開始時間制御型製剤の目的

42) 放出開始時間制御型製剤の例

43) 吸収部位が消化管上部に限定される薬物の経口徐放性製剤

44) 胃内浮遊性製剤

45) 消化管粘膜附着性製剤

46) Hydrodynamically balanced system (HBS)

[8. 放出制御製剤を作る—アドバンス(6)]

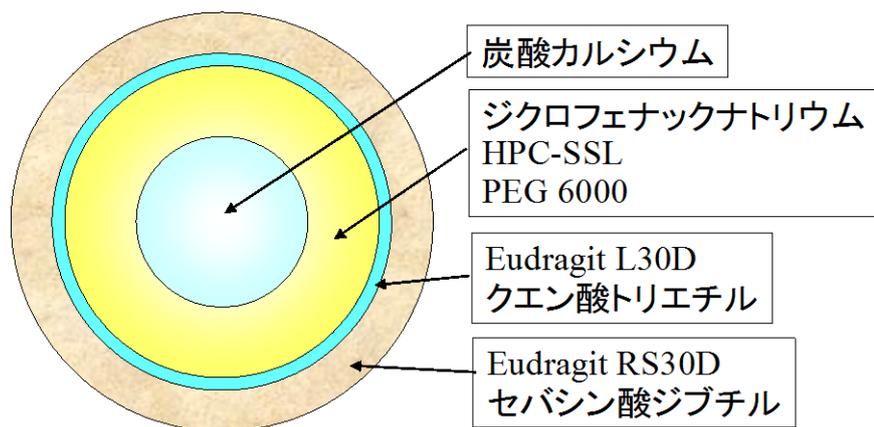
19. つぎの事項、言葉について簡潔に説明しなさい。

47) RACTAB 技術

48) ハルナール D 錠

49) ベシケア OD 錠

20. 図に示す徐放性製剤に用いられている物質の役割について説明しなさい。



21. ある三元共重合体にラウリン酸を添加した場合の示差走査熱量分析の結果を図に示す。ラウリン酸を添加することによりどのようなことが起きているか、説明しなさい。

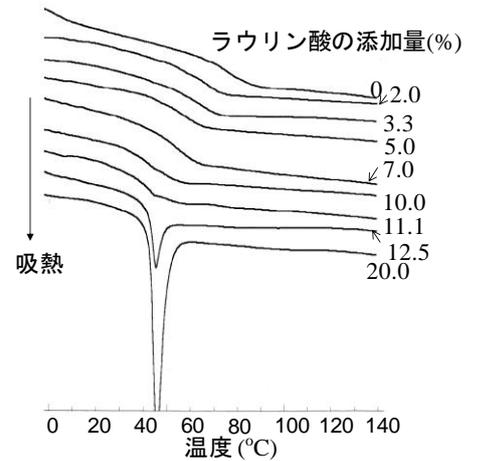


図. 6:12:9 Poly(EA/MMA/HEMA)にラウリン酸を混合し、あらかじめ140°Cに加熱した試料のDSC曲線

22. 図 1、図 2 に 徐放性製剤の例を示す。共に、腸溶性被膜が施されているが、それぞれの粒子においてどのような役割を果たしているか説明しなさい。

図 1

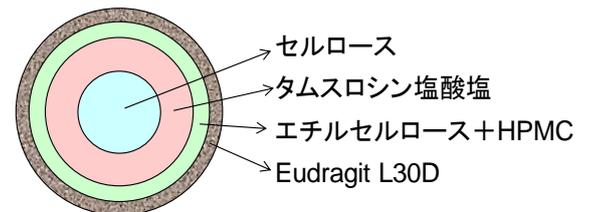
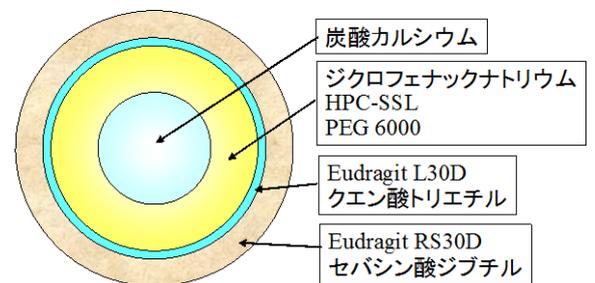


図 2



23. 腸溶性顆粒剤は、個々の粒子の胃排出速度の違いから、製剤全体では徐放性を示すことが知られている。ニフェジピン持効性製剤であるセパミット R カプセルでは、胃で溶ける速溶性顆粒と小腸の pH で溶ける腸溶性顆粒を一定比率でカプセルに充填されており、1 日 2 回投与される。一方、ハルナール D 錠は口腔内崩壊錠であり、薬物は図 1 に示す粒子に包含されて錠剤中に分散しており、1 日 1 回投与される。これに関して以下の質問に答えなさい。

1) 図 1 に示す徐放性製剤に用いられている物質の役割について説明しなさい。

2) セパミット R カプセルの血中動態は図 2、図 3 のどちらか。

3) ハルナール D 錠の血中動態は図 2、図 3 のどちらか。

4) ハルナール D 錠を 1 日 1 回投与で有効にするのに、なぜこのような粒子構造と成分を用いなければならなかったのか、説明しなさい。

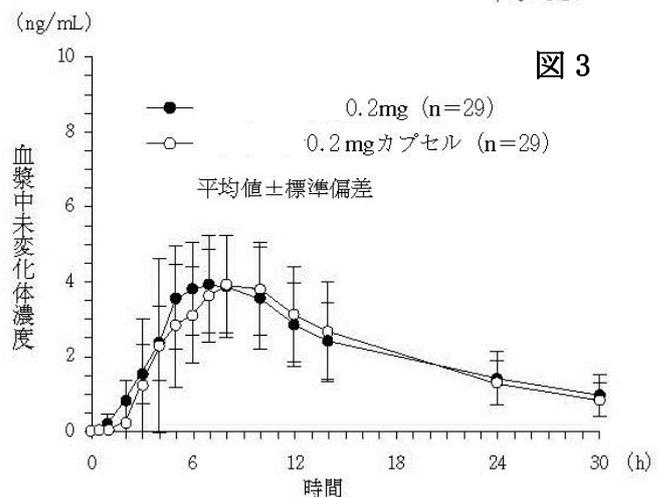
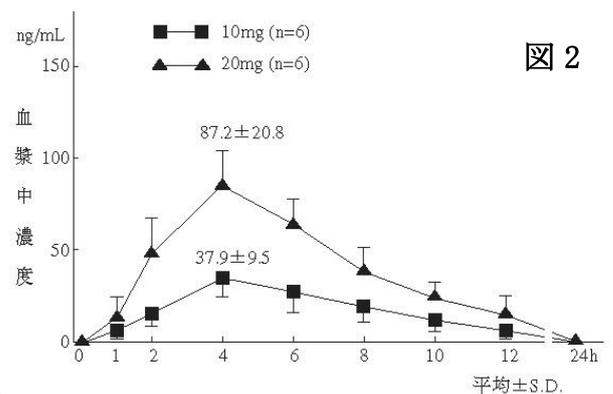
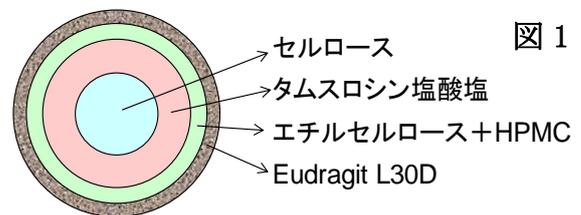


図 2、図 3 は単回投与後の血中動態

24. 図 1、図 2 に 徐放性製剤の例を示す。共に、腸溶性被膜が施されているが、それぞれの粒子においてどのような役割を果たしているか説明しなさい。

図 1

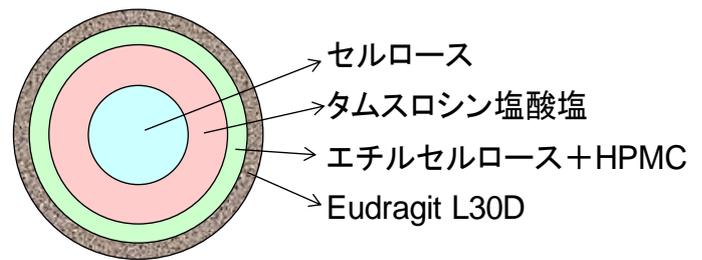
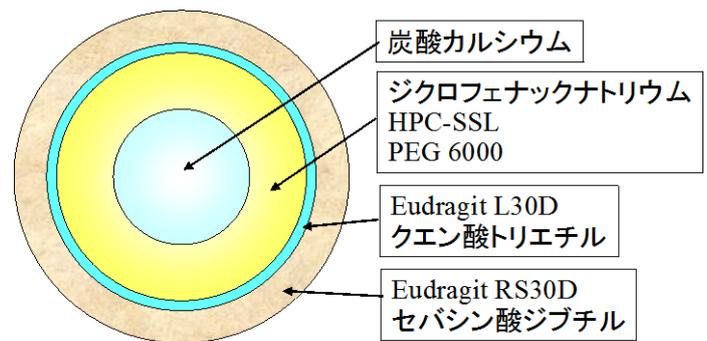
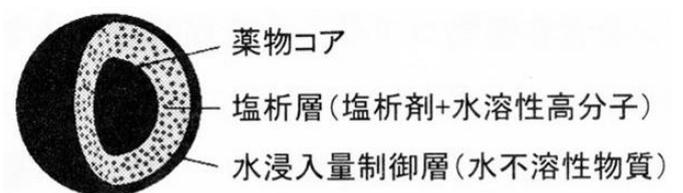


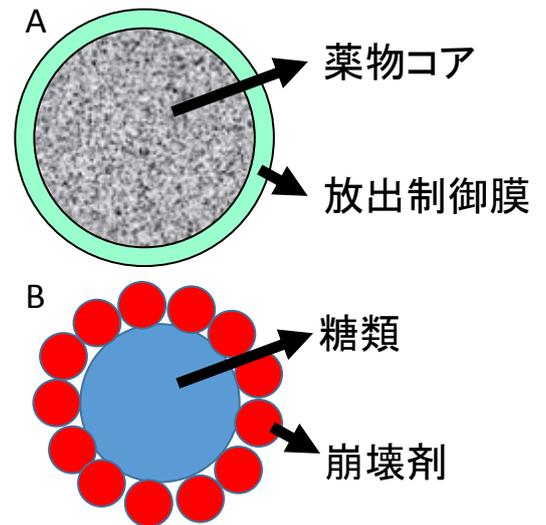
図 2



25. ベシケア OD 錠(コハク酸ソリフェナシン口腔内崩壊錠)には図に示す構造を持つ粒子が含まれている。この製剤を服用したときの薬物溶出メカニズムについて説明しなさい。



26. 図に示す二種類の粒子を混合して口腔内崩壊錠を製造するとき、それらの混合比の違いによって薬物溶出挙動はどのように変化するか、説明しなさい。



[9. 非経口放出制御製剤—経皮吸収型製剤、眼科治療用製剤、注射剤など]

27. つぎの事項、言葉について簡潔に説明しなさい。

50) 経皮治療システム(TTS)

51) 経皮治療システムの特徴

52) イオントフォレシス

53) マイクロ針

54) ニトロダーム TTS

55) フランドルテープ

56) ニコチネル TTS

57) ホクナリンテープ

58) フェントステープ

59) デュロテップパッチ

60) 眼治療システム : Ocusert

61) 徐放化点眼液

62) チモプトール XE 点眼液

63) リズモン TG 点眼液

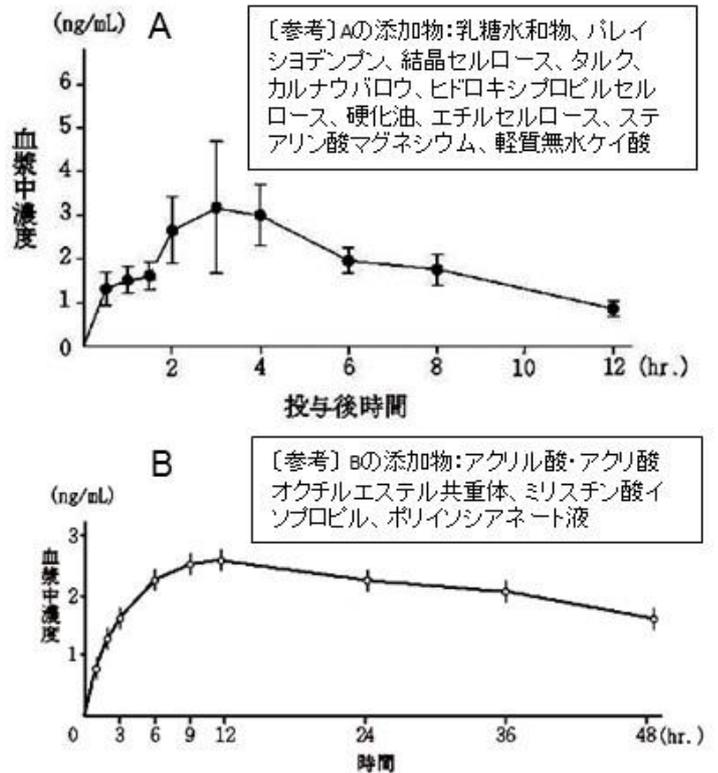
64) リュープリン SR

65) リュープリンの製法

66) ゼラデックス LA

67) 子宮粘膜適用システム : Progestasert

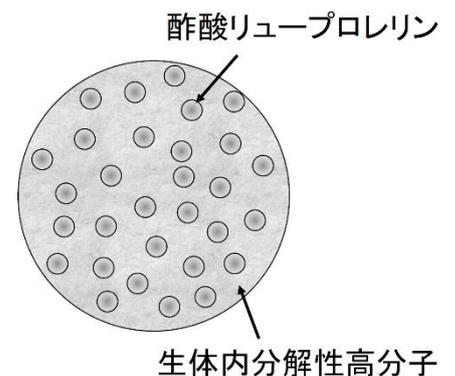
28. 硝酸イソソルビドの製剤 A, B の単回適用後の血中薬物動態を図に示す。この製剤の特性の違いを説明しなさい。



29. つぎの事項、言葉について簡潔に説明しなさい。

図はリュープリンの構造の模式図である。これについて以下の質問に答えなさい。

1) この製剤の製法について説明しなさい。



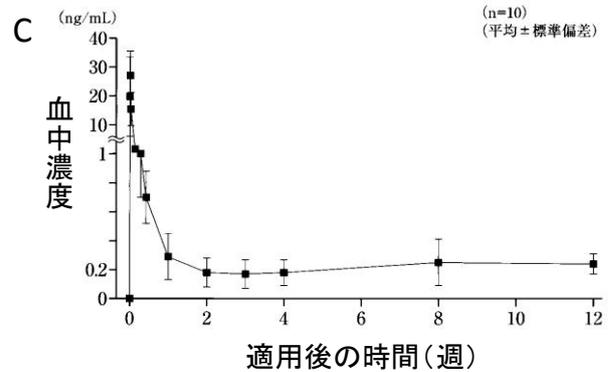
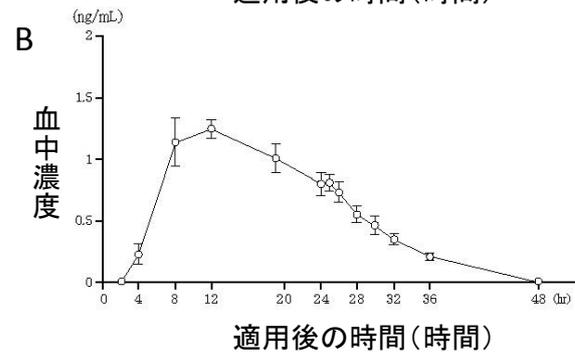
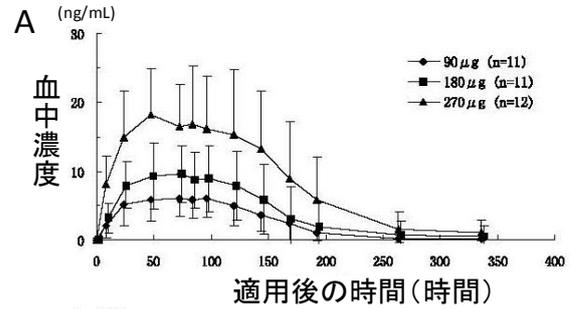
2) この製剤からの薬物の放出が長時間徐放性になる理由について説明しなさい。

30. 図は、下記製剤の添付文書に示された単回投与後の血中濃度プロファイルである。対応するプロファイル(A, B, または C)を()に記入し、製剤の構造・特性とプロファイルとの関係について説明しなさい。

1) リュープリン SR()

2) ペガシス皮下注 ()

3) ホクナリンテープ()



[10. 薬物の吸収改善—アドバンス(7)経口薬物送達用ナノDDS]

31. つぎの事項、言葉について簡潔に説明しなさい。

69) エポセリン坐剤

70) プロドラッグ

71) アナログ

72) キメラドラッグ

73) アシクロビル

74) バラシクロビル

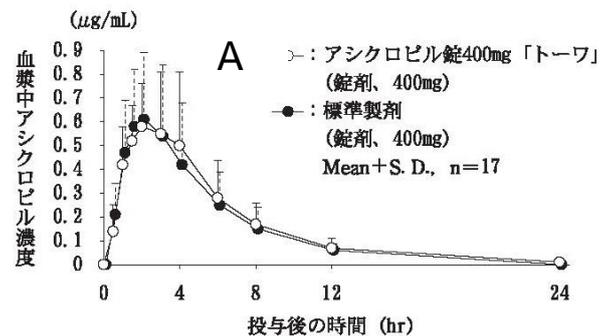
75) アシクロビルとバラシクロビルのプロドラッグとしての特徴

76) バルトレックス錠

77) キトサン

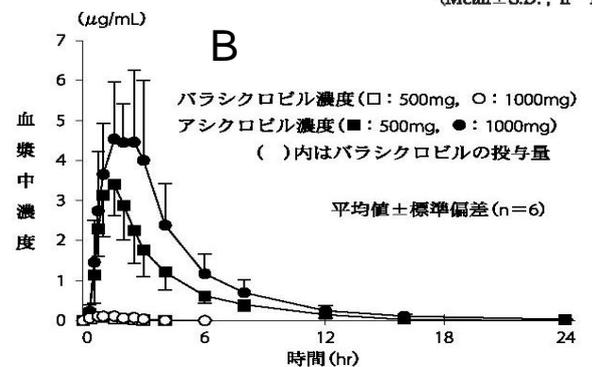
32. 薬物の粘膜吸収を改善する方法について説明しなさい。

33. アシクロビル(分子量 225) とバラシクロビル(分子量 361) の錠剤を単回投与した場合の血中動態を図に示す。ただし、バラシクロビルは塩酸塩が用いられている。データから、アシクロビルに対するアシクロビルの吸収倍率を推定し、両薬物の吸収動態について論じなさい。ただし、両薬物の $T_{1/2}$ に差はないものとする。



	判定パラメータ		参考パラメータ
	AUC ₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)
アシクロビル錠400mg 「トーフ」 (錠剤, 400mg)	3.89 ± 1.59	0.69 ± 0.23	2.15 ± 1.07
標準製剤 (錠剤, 400mg)	3.70 ± 1.67	0.69 ± 0.29	1.74 ± 0.89

(Mean ± S.D., n=17)



投与量	例数	単回経口投与時の薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差)			
		C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)
500mg	6	3.66 ± 0.83	1.50 ± 0.63	12.74 ± 2.77	2.96 ± 0.41
1000mg	6	5.84 ± 1.08	2.17 ± 0.61	22.26 ± 5.73	3.55 ± 0.27

[11. 標的指向型製剤(その1)ーアドバンス(8)化学塞栓療法、(8)高分子ミセル]

34. つぎの事項、言葉について簡潔に説明しなさい。

78) 標的指向型製剤

79) 受動的ターゲティング

80) 能動的ターゲティング

81) Enhanced Permeability and Retention 効果

82) 動脈化学塞栓療法

83) ディーシービーズ

84) 光線力学療法

85) ビスダイン静注用

86) リポソーム

87) イムノリポソーム

88) ステルスリポソーム

89) ステルスイムノリポソーム

90) アムビゾーム

91) ドキシル注

92) リピッドマイクロスフェア

93) アルプロスタジル注射液

94) 注射用アルプロスタジルアルファデクス

95) パルクス注

96) プロポフォール注(ディプリバン注)

97) 低分子界面活性剤ミセルの動的平衡状態

98) 高分子ミセル

35. 標的指向型製剤として用いられる微粒子薬物キャリアーの例を三つ挙げ、それらの特徴について説明しなさい。

36. 微粒子性薬物運搬体を血中に注入したとき，粒子径と投与部位によって体内動態はどのように変わるか，またそれはなぜかについて簡潔に説明しなさい。

37. ポリエチレングリコールは重要な製剤材料である。これを「添加剤」として用いる、あるいは「化学修飾」するなどして機能性を高めた例を5種類挙げて、それらの特徴について説明しなさい。

1)水溶性軟膏基剤として用いられる。

2)PEG 化医薬

3)高分子ミセル

4)非イオン性界面活性剤の親水基を構成

5)コーティングに用いる高分子の可塑剤

38. リポ化製剤であるアルプロスタジル注射液は、ダイズ油を分散体の主成分とする油滴分散体である。この分散体を球体としたとき、分散体の内圧は、外圧に対してどの程度高いか、計算せよ。

ただし、以下に示すヤング・ラプラスの式が成り立つとし、油滴分散体の直径は、80 nm、分散体の主成分であるダイズ油の注射液界面に対する界面ギブズエネルギーは、25 mJ/m² とする。ただし、分散体中の界面活性剤の影響はないものとする。

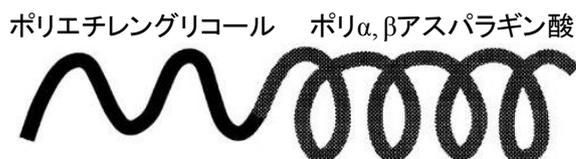
$$\Delta P = \gamma \cdot 2/r \quad (\Delta P : \text{液滴内外の圧力差}, \gamma : \text{界面張力}, r : \text{液滴の半径})$$

答

Pa

39. 注射用アルプロスタジルアルファデクス中の α -シクロデキストリンは、プロスタグランジンE1をモル比1:1で包接する。注射用アルプロスタジルアルファデクス(20 μ g)を25°C、1mL注射用水に溶解した。この時、65%のプロスタグランジンE1が α -シクロデキストリンから解離していた。プロスタグランジンE1の α -シクロデキストリンへの包接化の平衡定数($L \cdot mol^{-1}$)はいくらになるか。ただし、この注射用粉末にはプロスタグランジンE1が56.4 nmol、 α -シクロデキストリンが685 nmol含まれるとする。

40. 図に示す高分子化合物について次の問いに答えなさい。



1)この高分子を水中に入れるとどのようなようになるか説明しなさい。

2)この高分子を薬物の運搬体として用いる場合、どのような分子・粒子の構造設計にすればよいか、説明しなさい。

3)抗体を利用した薬物送達を行う場合、どのような分子・粒子の構造設計にすればよいか、説明しなさい。

[12. 標的指向型製剤(その2)―高分子化医薬など]

41. つぎの事項、言葉について簡潔に説明しなさい。

99) 高分子化医薬

100) PEG 化医薬

101) インターフェロンの PEG 化による利点と欠点

102) ペガシス皮下注

103) スマンクス

104) 抗体医薬品

105) リツキサン

106) ハーセプチン(トラスツズマブ製剤)

107) (アシル化インスリン)

108) (アナログインスリン)

109) (アナログインスリンとアシル化インスリンの違い)

110) (リポフェクション法)

111) (ポリフェクション法)

[13. DDS と癌治療—アドバンス(10)癌中性子捕捉療法の原理と歴史]

42. つぎの事項、言葉について簡潔に説明しなさい。

112) 陽子線治療

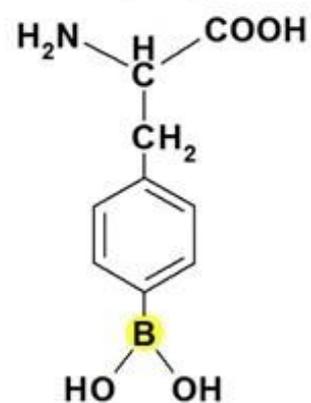
113) 癌中性子捕捉療法の原理

[14. DDS と癌治療—アドバンス(11)ホウ素化合物の体内動態]

43. がん中性子捕捉療法に用いられるホウ素化合物を図に示す。これらに関して、つぎの問に答えなさい。

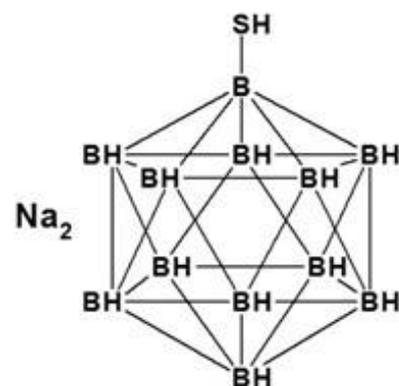
1) この両化合物の物性・特性とそれらの水溶液を静脈注射した場合の体内動態の関係について論じなさい。

BPA
p-Boronophenylalanine



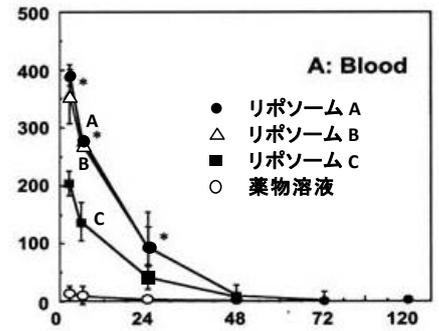
2) それぞれの化合物を用いて腫瘍内ホウ素濃度を高めるための方策について述べなさい。

BSH
Borocaptate sodium

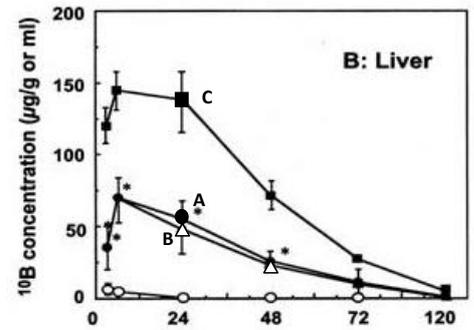


44. 水溶性薬物 BSH の水溶液と同量の BSH を含むリポソーム製剤 A, B, C を静脈注射したところグラフに示すデータが得られた。リポソームは表面修飾のみ異なり、腫瘍細胞には標的とするトランスフェリンリセプターが過剰発現している。考えられるリポソーム表面状態と体内動態との関係について論ぜよ。

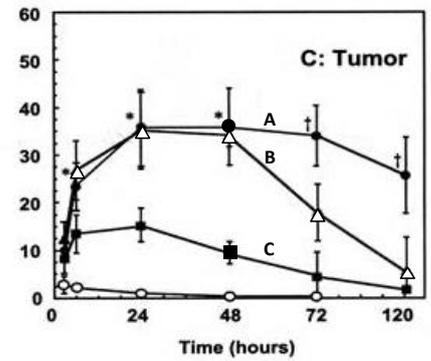
1) リポソーム C



2) リポソーム B



3) リポソーム A



[15. DDS と癌治療—アドバンス(12)ガドリニウム中性子捕捉療法へのナノ粒子の適用、
(13)骨軟部腫瘍への展開]

45. つぎの事項、言葉について簡潔に説明しなさい。

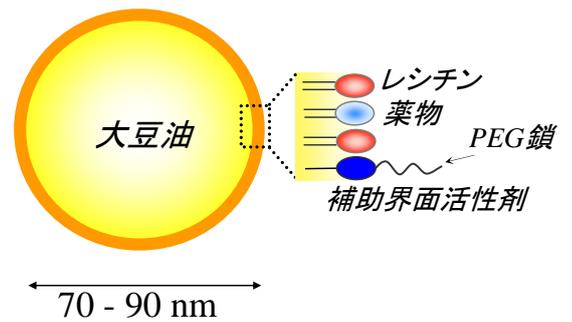
114) Binding Site Barrier 仮説

46. 癌治療に用いる微粒子キャリアーについて以下の質問に答えなさい。

1) 体循環経由で固形癌治療を行うとき、微粒子はどのような性質を有するように設計すべきか。

2) 腫瘍内直接投与で固形癌治療を行うとき、運搬体はどのような性質を有するように設計すべきか。

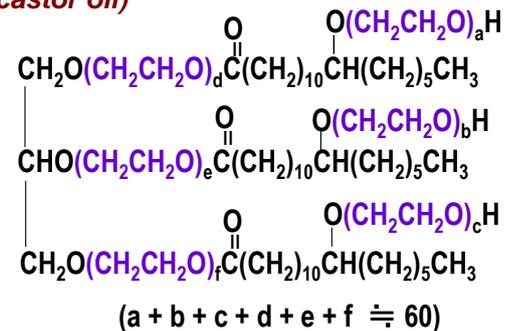
47. 図はエマルション粒子の模式図である。下記に示した補助界面活性剤の一つを用いて調製した 3 種類のエマルション a, b, c、および補助界面活性剤を添加していないエマルション d を静脈注射したとき、血中薬物動態、肝臓内蓄積と腫瘍内蓄積の違いについて予想されることを論じなさい。



補助界面活性剤

a) HCO-60

(Polyoxyethylene 60 hydrogenated castor oil)



b) Myrj53

(Polyoxyethylene 50 stearate)



c) Brij700

(Polyoxyethylene 100 stearylether)

