

裏書禁止

学籍番号						氏名	評価

〔1〕 次の言葉、事項を簡潔に説明しなさい。（5点×6） **（基礎・アドバンス）**

1) ドキシル注 **教科書参照** (p. 223)

2) ペガシス皮下注 **教科書参照** (p. 224)

3) ステルスイムノリポソーム **教科書参照** (p. 223)

4) リピッドマイクロスフェア **教科書参照** (p. 223)

5) Binding Site Barrier 仮説 **アドバンス 8 参照**

固形癌治療において、EPR 効果により 50–100 μm の粒子を腫瘍に蓄積させる場合、粒子と癌細胞の結合力が強すぎると、血管から組織に浸透した粒子が血管周辺の組織に結合して止まり、癌組織に広く、深く浸透できなくなる。治療が不完全になり、十分な効果が得られなくなる。

6) 光線力学療法 **教科書参照** (p. 221)

〔2〕 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。（10点） **（基礎）**

血中の 2–3 nm 以下の粒子は、投与部位にかかわらず糸球体ろ過を受けて尿中に排泄される。

正常組織の血管壁は、10 nm 以下の粒子は透過可能であり、その結果、粒子はほぼ全身の組織に分布することになる。

正常血管壁は約 50 nm の小孔を少数ながら有しており、10–50 nm の粒子は遅いながらも正常血管組織を透過する。正常組織に侵入したこれらの粒子は、物性によってはリンパ系経由で組織から排泄される可能性がある。

癌や炎症組織では血管壁は 100 nm (200 nm 程度の場合もある) 以下の粒子は透過可能である。特に、癌組織の血管壁は基底膜を欠いており、それだけこれらの粒子の透過性は高い。従って、50–100 nm の粒子は、正常組織には浸透せず、腫瘍組織に選択的に浸透する。腫瘍組織ではリンパ系は発達していないため、腫瘍組織に浸透した粒子はそこに止まる傾向が強い。これらが、いわゆる EPR 効果の主要部分である。

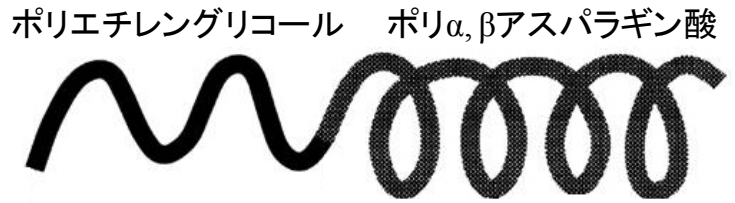
300 nm–3 μm の粒子は、細網内皮系による捕捉を受けやすく、特に肝臓に蓄積する。

毛細血管は約 5 μm であることから、2–3 μm 以上の粒子は、静脈に注入した場合は肺を塞栓し、動脈に注入した場合は塞栓を起こすことになる。

〔3〕 図に示す高分子化合物について次の問いに答えなさい。(15点) (アドバンス)

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。(5点)

この高分子化合物は、親水性の PEG のブロックと、疎水性のアスパラギン酸のブロックからなるブロック共重合体であり、水中では自己組織化して、疎水部をコア、親水部をシェルとするミセルを形成する。



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。(5点)

水溶性薬物は、親水性の PEG 部には侵入するが、疎水性のコア部には分配しにくい。水和した PEG 部に侵入した水溶性制癌剤は、そこで保持されにくく、容易に溶出してしまう。従って、水溶性薬物をミセルに保持させるには、アミド結合やエステル結合によって、カルボキシル基を有するアスパラギン酸に共有結合させる必要がある。疎水性薬物は疎水性のコア部分に分配し、共有結合させなくても安定に保持される。

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。(5点)

形成したミセルに制癌剤を保持させて、これを有効に送達するには粒子表面に抗体を結合させる必要がある。抗体を PEG のフリーの末端に結合させることにより、ミセル形成後には粒子表面に抗体を露出させることができる

〔4〕 図 1、図 2 に 徐放性散剤粒子の例を示す。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。(15点) (応用・アドバンス)

共に、Eudragit L30D の腸溶性膜を有している。

図 1 では粒子の最外層に腸溶性膜が施されている。経口投与後、胃内では薬物は個々の粒子からは溶出せず、pH 上がる小腸で初めて溶出が始まる。溶出開始後の溶出持続時間は、その内部にあるエチルセルロース膜の特性によって異なるが、(胃内滞留時間+小腸での徐放時間)が吸収継続時間となり、長時間の持効化が可能になる。1日1回投与のハルナールD錠で実用化されている。

これに対して、図 2 では Eudragit RS30D の徐放性膜の内側に施されている。経口投与後に粒子中に浸透した水は酸性薬物ジクロフェナックを溶解させるが、酸性である腸溶性膜中では溶解度が下がり、その結果、徐放性膜の内外の濃度差を減少させる。これは溶出速度を減少させ、薄い Eudragit L30D 膜でも十分な徐放性を示すことになる。これが、水溶性が比較的高いジクロフェナックのコーティング徐放性微粒子の調製を可能にすることが報告されている。

図 1

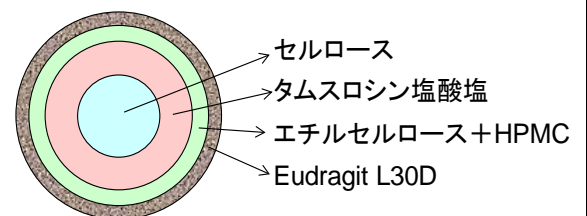


図 2

