

裏書禁止

学籍番号					氏名	評価
					解答例	

[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) チモプトール XE 点眼液 教科書(p. 211)、添付文書参照
 点眼後にゲル化する点眼液。滞留性が増大し、点眼回数が1日1回ですむようになっている。成分として含まれるジェランガムが目の表面で涙液と接触することにより、涙液がゲル化することを利用している。水溶液の点眼剤は目での滞留性が悪く、利用率が低いため頻回投与を必要とした欠点を改良した製剤である。
- 2) パラシクロビル 教科書(p. 217, p. 221)、添付文書参照
 アシクロビルをバリンで修飾したプロドラッグ。経口投与後の吸収率はアシクロビルより高く、吸収後速やかにアシクロビルに変換される。アシクロビルもプロドラッグであり、ウイルス感染細胞内のウイルス性チミジンキナーゼによって選択的にリン酸化が開始されて抗ウイルス活性を示す。
- 3) プロポフォール注 教科書(p. 223)、添付文書参照
 全身麻酔・鎮静用のプロポフォール注射剤である。プロポフォールを溶解した大豆油をレシチンで乳化したりピッドマイクロスフェア製剤である。患者のカロリー補給のために用いられていた脂肪乳剤を薬物送達に利用した製剤である。
- 4) ホクナリンテープ 教科書(p. 210)、添付文書参照
 気管支喘息などの治療薬であるツロブテロールの貼付剤である。粘着剤部に薬物結晶を分散させることにより溶解律速として血中濃度上昇にラグタイムを持たせ、明け方に起こりやすい気管支閉塞性障害に有効に作用するようにしている。
- 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 nm 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) L-ケフレックス 教科書参照 (p. 205)、添付文書参照
 セファレキシンの腸溶性顆粒と胃溶性顆粒を混合した複合型放出制御製剤。腸溶性顆粒の個々の粒子の胃からの排出時間と小腸での溶解開始にバラツキがあり、それによって薬物溶出が全体として長時間に及ぶことを利用した持効性製剤である。

[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。(25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、癌組織では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、血中滞留性が高い場合には腫瘍組織に選択的に浸透していく。この腫瘍組織浸透性は温熱効果により高められることが知られている。また、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とどまる傾向が強い。これらが、いわゆるEPR効果の主要部分である。

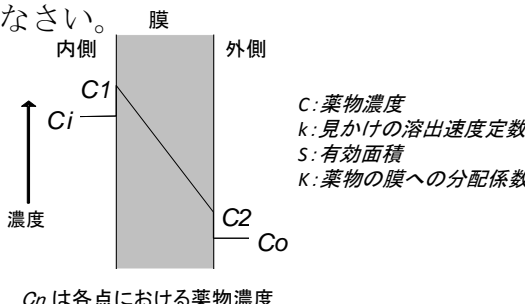
300 nm-3 μmの粒子は、細網内皮系による捕捉を受けやすく、特に肝臓に蓄積する。

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。このような粗粒子に薬物を保持させる、薬物水溶液に粗粒子を懸濁させるなどして腫瘍動脈に注入する治療法が化学塞栓療法である。腫瘍血管にはAVシャントが発達していることが多いため、実際には数十μm~300 μm、水和ゲル化するジェルパートでは1~2 mmのような大きな粒子が用いられることが多い。

[3] リザーバー型経口徐放性微粒子製剤の薬物溶出について以下の質問に答えなさい。(15点) (基礎)

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。

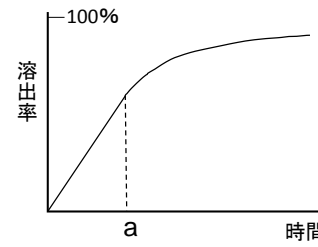
薬物の膜透過速度 dC_o/dt は、駆動力である膜中の濃度勾配 $(C_1-C_2)/h$ に比例する。界面での膜内外の濃度の関係 $C_1/C_i=C_2/C_o=K$ (分配係数) を使うと濃度勾配は $K(C_i-C_o)/h$ となる。溶出速度は有効面積 S にも比例することから、比例定数を k として(1)式で表される:

$$\frac{dC_o}{dt} = kSK \frac{(C_i-C_o)}{h} \quad (1)$$


濃度
膜
内側
外側
C:薬物濃度
k:見かけの溶出速度定数
S:有効面積
K:薬物の膜への分配係数
C_nは各点における薬物濃度

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になるか。導いた式に基づいて考察しなさい。

水が粒子内に浸透し、内部の薬物の量は十分に多く存在するのが普通であるので内部が飽和溶液になる ($C_i=C_s$)。溶出初期は外部の濃度は低いため溶出速度は(1)式から一定になる ($C_i=C_s \gg C_o$: シンク条件)。右図の a 点で内部の薬物固体が溶解し終わると、a 点以降は、 C_i は C_s に比べ次第に小さくなり、また、 C_o も大きくなるため(1)式右辺の濃度勾配 $(C_i-C_o)/h$ は次第に減少し、溶出速度は図のように次第に減少することになる。



溶出率
100%
時間
a

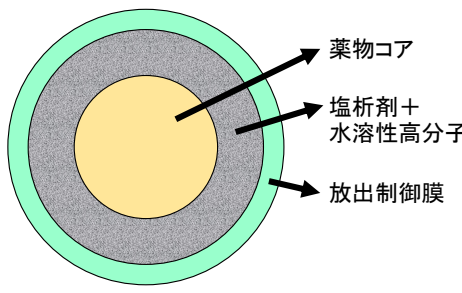
3) リザーバー型徐放性製剤では薬物が製剤中に残留したまま 100%溶出しないことがある。この欠点を改善するための方策は何か。

エチルセルロースのような疎水性の強い膜が緻密な構造を有しているときにはこのような現象が見られることが多い。この場合には、HPC などのような水溶性の高分子を添加して、これが溶解して細孔を形成することがある。また、Eudragit RS のように、モノマー成分として水溶性のモノマーを少量加えて共重合することにより水を含みやすい皮膜とする場合もある。

[4] 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。(15点) (アドバンス)

HPC やメチルセルロースのような水溶性高分子の水溶液は、電解質 (塩析剤) の添加により高分子が相分離して不溶化する。ベシケア OD 錠はこの原理を利用して苦味をマスクしている。

口中では、水 (唾液+同時服用した水) が粒子に浸透し、水溶性低分子の塩析剤を速やかに溶かす。この塩析剤水溶液により、水溶性高分子の水和・溶解が抑制され、高分子は緻密な構造を維持したままになり、内部の薬物の溶出は抑制されて苦味を感じなくてすむことになる。



薬物コア
塩析剤+水溶性高分子
放出制御膜

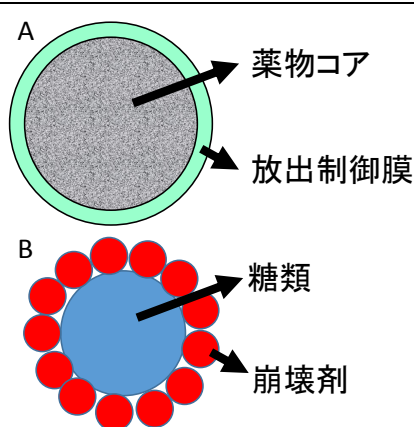
胃に移行すると、低分子の塩析剤は放出制御膜を通過して速やかに溶出し、水溶性高分子は浸透した水に水和・溶解するようになる。この状態になった水溶性高分子の層は内部からの薬物の透過性は高く、薬物は速やかに溶出するようになる。放出制御膜の厚さなどの物性を制御することにより、徐放化することも可能である。

[5] 図に示す A, B 二種類の粒子を混合して口腔内崩壊錠を製造するとき、B の混合比を大きくしていったとき、錠剤の崩壊挙動はどのように変化するか、説明しなさい。(15点) (応用・アドバンス)

この錠剤は、B 粒子表面の崩壊剤が吸水して崩壊するように設計されている。少量 (パーコレーションスレッシュホールド、約 30%、以下) の B 粒子を混合すると、錠剤中で B 粒子は分散・孤立して存在することになり、錠剤の速やかな崩壊は期待できない。

約 30% の B 粒子を混合すると、B 粒子はスパンニングクラスターを形成し始め、錠剤全体が速やかに崩壊するようになる。しかし、A 粒子は依然としてクラスター (凝集粒子) となって分散する。A 粒子の粒子径が数十 μm であれば、これらのクラスターの径が口中でのザラツキによる不快を感じる 200 μm に達することは避けられる。

B 粒子の割合がさらに増加するにつれ、錠剤はより速やかに崩壊・分散するようになり、A 粒子のクラスター径は小さくなり、服用感も良くなる。



A
薬物コア
放出制御膜

B
糖類
崩壊剤