

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) 水不溶性マトリックスによる放出制御 教科書参照 (p. 200)
 水に不溶なワックスや高分子中に薬物を分散させて放出制御を行う。水が製剤内部に浸透していく際、浸透水の最前線(ウオーターフロント)では飽和溶液が形成され、飽和濃度と外部液の濃度差が駆動力となり溶出が起る。水の浸透の進行により拡散距離が大きくなるため溶出速度は時間とともに減少する。
- 2) 光線力学療法 教科書参照 (p. 221) あらかじめ注射投与されたポルフィリン関連化合物を病変部に集積させ、外部から照射されたレーザー光によってこれを励起させて活性酸素を生成させ、薬効を発揮させる治療法。侵襲性が低く、手術ができない患者や病変部位の機能低下が見られる患者に有用性が高いとされる。リポソーム製剤であるビスダインなどの製剤が上市されている。
- 3) フェントステープ 添付文書参照
 合成麻薬であるフェンタニルクエン酸塩を含む経皮吸収型製剤。支持体、薬物を含む膏体及びライナーから構成される。膏体はスチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体からなる。
- 4) ハルナールD錠 アドバンス 4 参照
 薬物含有粒子に HPMC を細孔形成剤として含むエチルセルロース(EC)からなる放出制御膜を被覆し、さらに腸溶性皮膜を施した微粒子を含有するタムスロシンの口腔内崩壊錠。最外層の腸溶性膜により、粒子は小腸に行ってから EC 膜による薬物制御放出を開始する。これにより血中濃度の変動が抑えられるとされる。
- 5) ベシケア OD 錠 (コハク酸ソリフェナシン口腔内崩壊錠) アドバンス 3 参照
 薬物粒子を(水溶性高分子+塩析剤)の層で被覆し、さらに放出制御膜で被覆した微粒子を含む口腔内崩壊錠。口中で吸水した水に溶けた塩析剤により水和・溶解が抑制された水溶性高分子が薬物溶出を抑制し、塩析剤溶出後はその抑制から開放され、外側の放出制御膜により薬物が徐放化を示すように設計されている。
- 6) ラクタブ技術 アドバンス 4 参照
 放出制御した薬物粒子と担体に崩壊剤を被覆した粒子とを混合して口腔内崩壊錠を製する技術。口腔内で崩壊剤が吸水・膨潤して錠剤を崩壊させ、これにより薬物含有粒子が分散して多単位製剤として機能を発揮することになる。

[2] 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。(25点) (基礎、アドバンス)

- 1) 水溶性軟膏基剤として用いられる。
 液体のマクロゴール 400 と固体のマクロゴール 4000 を加熱混合して適度な稠度の軟膏とすることができる。医薬品の溶解性に優れる。水洗除去が容易である。
- 2) PEG 化医薬 教科書参照 (p. 224)
 タンパク質などの高分子に PEG を結合させることにより、水溶性の向上、抗原性の低下、高分子化による腎クリアランスの低下、RES への取り込みの抑制、タンパク質分解酵素に対する安定性の向上などの効果が表れる。これにより、血中滞留性が向上し、効果は持続する。しかし、副作用も持続するので注意を要する。
- 3) 高分子ミセル
 高分子ミセルの表層を親水性にしてステルス性を持たせ、EPR 効果を高める。また、末端に抗体やリガンドを結合させることにより、能動的ターゲティングを可能にする。
- 4) 非イオン性界面活性剤の親水基を構成
 非イオン性で、生体への作用が緩和であるため、界面活性剤の極性基として用いられる。経口剤のみならず、注射剤においても Tween 80 や HCO 60 が用いられている。
- 5) コーティングに用いる高分子の可塑性
 コーティング用高分子に適度な柔軟性を持たすための可塑性に用いられる。加えて、高分子の結合力を低下させ、微粒子を凝集なくコーティングするのに有効である。
 その他、リポソームの表面修飾(ドキシル注)など

[3] 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 a, b, c の各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。(30 点) (アドバンス)

いずれの界面活性剤も粒子表面のリン脂質単分子膜に親和性を持つ疎水基に PEG を結合させている。この疎水基は分子がリン脂質単分子膜に保持されてアンカーとなり、PEG 鎖は親水性ゆえに粒子表面を覆うことになる。また、粒子径が 70 - 90 nm であることから、腫瘍血管透過性が期待できる。

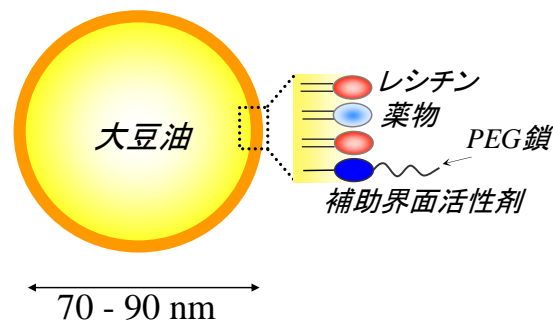
補助界面活性剤を添加しない D では粒子表面に PEG が無く、ステルス性が無いため、粒子は細網内皮系に速やかに捕捉される。その結果、血中からは速やかに消失し、肝臓では著しく高い蓄積を示し、腫瘍への分布は著しく低い。

B では、Mirj53 を添加することにより粒子表面は PEG 鎖で修飾されるが、PEG はアンカーである疎水基にエステル結合されているため、PEG が加水分解されてその効果は限定的である。しかし、D に比べると血中滞留性は高まり、肝臓への取り込みは減少し、腫瘍への分布は増加する。

C では、PEG がアンカーである疎水基に加水分解されないエーテル結合されているため、PEG の効果は持続し、B に比べるとさらに血中滞留性は高まり、肝臓への取り込みは減少し、腫瘍への分布は増加する。

A では、PEG はアンカーである疎水基にエーテル結合やエステル結合されているが、少なくとも一部のエーテル結合した PEG が粒子の表面に残り、EPR 効果を発揮する。その結果、B に比べてより C に近い効果が期待できる。

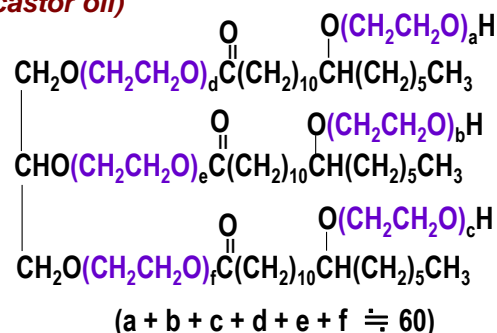
Brij700 (c) は、腫瘍への薬物送達にもっとも有効な補助界面活性剤と考えられるが、生体内分解性が期待されないため、注射剤の添加剤としては認可されていない。HCO-60 (a) はタクロリムス注射液などで使用実績があり、比較的安全に使用できる。



補助界面活性剤

a) HCO-60

(Polyoxyethylene 60 hydrogenated castor oil)



b) Myrj53

(Polyoxyethylene 50 stearate)



c) Brij700

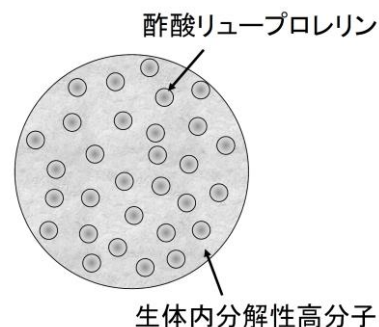
(Polyoxyethylene 100 stearylether)



[4] 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。(15 点)

1) この製剤の製法について説明しなさい。(アドバンス)

水溶性の薬物とゼラチンの水溶液を、水にとけない PLGA を溶かしたジクロロメタンに投入して分散させて w/o エマルションを作る。これを、分散剤 PVA 水溶液に投入して w/o/w 多相エマルションを作る。これを温めて揮発性のジクロロメタンを蒸発させていくと、PLGA を溶かしていたジクロロメタンがなくなることにより、PLGA が析出して固体の粒子となる。最後に、連続相の水分と、薬物を溶解している粒子内水相の水分を凍結乾燥で除去する。



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。(アドバンス)

粒子径が 50 μm 以下であることから、拡散制御によって 4 週間の徐放性は期待できない。本製剤の場合には、酢酸リュープロレリンと PLGA の間に強い相互作用があり、これが薬物の拡散・溶出を抑制している。PLGA がゆっくり加水分解し、薬物は分解した PLGA フラグメントに結合したままで放出されてから遊離して作用を発揮する。PLGA から親水性のグリコール酸を除いて PLA にして加水分解速度を抑制して 12 週間の徐放性を実現している。

