

# 薬物送達システム 定期試験(福森)2015.07.28

## 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) がん中性子捕捉療法の原理 アドバンス 10 参照

身体への障害性の低い熱中性子と核反応を起こしやすい B-10 や Gd-157 を腫瘍へ送達し、体外から熱中性子を照射する。核反応によって、それぞれアルファ線やガンマ線が発生し、それらが周辺のがん細胞を死滅させることによってがんの治療を行う。特に、B-10 から発生するアルファ線は飛程が 9 μm であることから、B-10 を取り込んだ細胞のみを選択的に殺傷することが可能である。

2) 経口持続吸収型徐放性製剤 (OCAS) 教科書参照(p.204)

水溶性高分子を基剤とするマトリックス型徐放錠は、消化管下部まで到達すると水分が十分量ないために薬物を完全に放出し切れないおそれがある。そのため、水の量が多い消化管上部で速やかに中心部まで水の浸透が起こり、薬物放出が長時間にわたり維持されるように基剤にポリオキシエチレンを配合した製剤。この手法によって薬物放出のばらつきが小さくなることが示されている。またこの方法は、カプセル型徐放性製剤にも応用されている。

3) 腸溶性顆粒型放出制御製剤 教科書参照(p.205)

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と吸収が全体として長時間に及ぶことを利用した持続性製剤である。胃からの排出時間は2-3時間程度であることから、24時間の持続性を付与することは困難であり、1日2回投与が普通である。

4) ベシケア OD 錠 アドバンス A6-33 参照

薬物粒子を(水溶性高分子+塩析剤)の層で被覆し、さらに水の透過性を制御できる放出制御膜で被覆した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溶性高分子が水和できない緻密なバリアーを形成して薬物溶出を抑制する。胃に達して塩析剤が溶出した後は水溶性高分子が水和溶解し、その抑制から開放されて放出制御膜により薬物が必要に応じた程度に徐放化を示すように設計されている。

5) 経皮治療システムの特徴 教科書参照(p.207-208)

利点: 1) 肝初回通過効果を受けない; 2) 不要となった場合や副作用が発現した場合に直ちに投与を中断できる; 3) 自己投与が容易であり、痛みを伴わない; 4) 貼付剤では遅効性である; 5) 適用初期の副作用が回避できる; 長時間にわたって血中濃度を安定に維持しやすい。

欠点: 1) 吸収性の観点から適用できる薬物が限られる; 2) 貼付の繰り返しによる皮膚刺激・障害が見られる場合がある; 3) 貼付剤では適用初期の血中濃度の立ち上がりが遅い。

6) インターフェロンの PEG 化の利点と欠点 教科書参照 (p.224)

利点: 1) 抗原性を低下させる; 2) PEG 化により分子量が3万を超えることにより腎クリアランスが低下し、血中滞留性が改善する; 3) 血漿中の補体などの相互作用を抑制して細網内皮系への取込みを押さえる。

欠点: 副作用も持続する。

[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。(20点) (基礎)

教科書(p.219-220)、アドバンス A11-8,9、A12-11 参照

血中の 2-3 nm(分子量 30000)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、リンパ系経路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 100-200 nm 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。

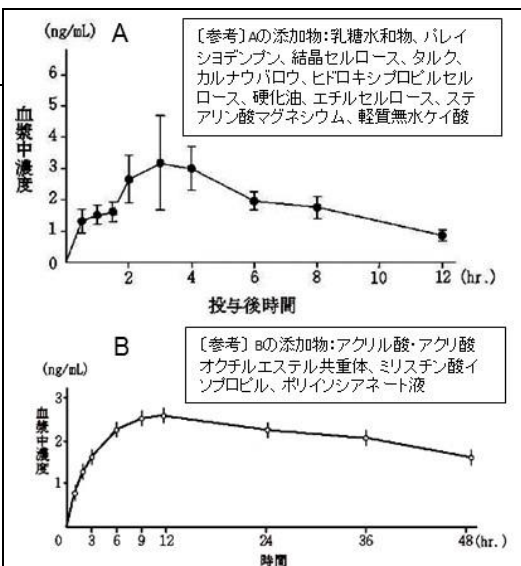
300 nm-3 μm の粒子は、細網内皮系による捕捉を受けやすく、特に肝臓に蓄積する。

毛細血管径は約 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、薬物水溶液にその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、実際にはティーシービーズでは 100-700 μm の粒子が、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ている。

[3]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。(20点)(基礎)

Aの薬物血中濃度は初期に急速な上昇があり、約2時間後からは再び徐々に増加している。これらは、速溶性の部分と徐放性の部分を併せ持つ複合型徐放性製剤であり、ステアリン酸マグネシウムが添加されていることから錠剤であることを示している。硝酸イソソルビド製剤の中でこれに該当するのはフランドル錠である。この製剤はスパスタブといわれるタイプの製剤であり、速溶性の粒子と、徐放性の粒子を混合して打錠したものである。添付文書の添加剤の記述からは、徐放性の粒子はワックスマトリクス粒子と(and/or)エチルセルロースコーティングした粒子であると考えられる。

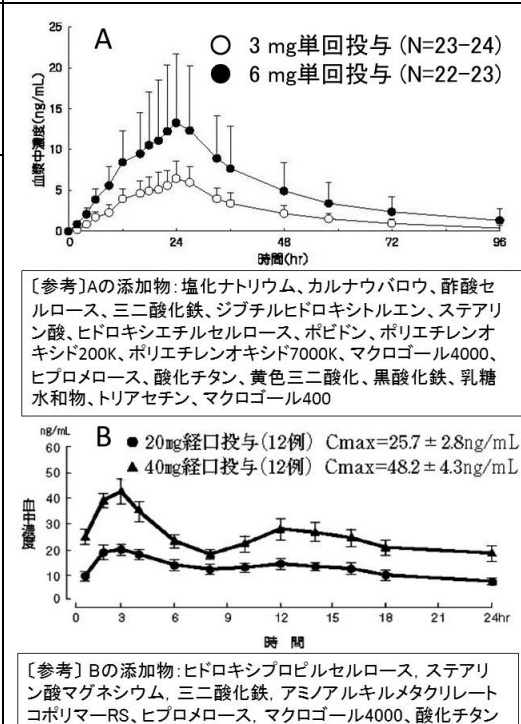
Bの製剤は、血中濃度の $T_{max}$ が12時間ときわめて遅く、血中濃度が長時間にわたって高値を維持していることが分かる。これは経皮吸収型製剤の典型的なプロファイルである。硝酸イソソルビド製剤で該当するものはフランドルテープである。ピークに達した後、徐々に血中濃度が低下するのは、粘着層に薬物を練りこんだマトリクス型テープ剤であることにより、吸収速度がわずかながら低下していくためである。



[4]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回投与と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。(20点)(アドバンス)

Aでは10時間までは一定の速度で血中濃度が上昇し、その後は違うモードでさらに血中濃度が上昇している。これらが組み合わされて24時間にわたって吸収が続いている。薬物吸収が24時間で終了してしまっているのも特徴的である。本剤ではこのような血中濃度プロファイルを達成するためにOROSタイプの製剤が用いられている。この製剤は、外皮に半透膜(酢酸セルロース)、内部は浸透圧発生剤を含むプッシュ層、遅い放出速度を示す薬物層1(薬物濃度が低い)、早い放出速度を示す薬物層2(薬物濃度が高い)の三層からなっており、この構造で図の血中プロファイルが達成されるように設計されている。

Bの血中濃度プロファイルは、二種類の徐放性部分からなっていることを示唆している。インタビューフォームによれば、本剤は、ニフェジピンを一定速度で放出する侵食性マトリクスを用い、外殻部と内核部の2つの徐放性部分から成る有核二層錠である。錠剤であることは、ステアリン酸マグネシウムが用いられていることから分かる。また、マトリクス基剤としては、HPC、Eudragit RS、ヒプロメロースが用いられている。ニフェジピンは、消化管上部では外殻部から緩徐に放出され、消化管下部では遅延放出(Eudragit RSの物性に由来する)・徐放性放出特性を有する内核部から放出されることにより、二峰性の長時間放出が実現されている。



[5]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。(10点)(アドバンス)

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はチロシンのOHの代わりにホウ酸が結合した構造であり、水にはやや溶けにくい性質を持つ。アミノ酸誘導体であるため、細胞膜透過にはアミノ酸輸送系の寄与が期待でき、実際、アミノ酸の要求が高く、特にメラニン産生のためにチロシンの要求度が高い細胞には高度に取り込まれ、そのような腫瘍組織に高い蓄積を示す。また、BBバリアーの透過性も認められ、脳内にも浸透する。

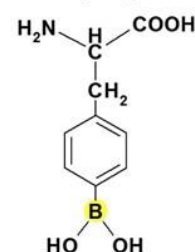
これに対して、BSHはきわめて水に溶けやすい親水性の化合物であり、細胞への取り込みはほとんど認められず、血中からは速やかに腎排泄される。腫瘍組織への集積はほとんど認められない。

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。

BPAはアミノ酸誘導体であることから、正常組織に比べ腫瘍組織には高い蓄積を示す。従って、投与量を増やすことで腫瘍内濃度を高めることが可能である、しかし、注射液として投与する場合にはその溶解度が十分でないため、フルクトースなどのような親水性物質との複合体を形成させて高濃度で投与するなどの方策が採られている。

BSH自体は親水性が強いので腫瘍内蓄積は期待できない。そのため、リポソームの内水相に保持して、リポソームの体内動態や細胞内取り込み特性を利用せざるを得ない。幸い、BPAが1個のBを有するのに対して、BSHは12個のBを分子内に有しているため、Bとしての輸送、並びに細胞取り込み効率は著しく高い。このように、リポソームなどの運搬体の助けを借りて腫瘍内蓄積を高めることができる。

BPA  
p-Boronophenylalanine



BSH  
Borocaptate sodium

