

薬物送達システム 追・追加試験(福森)2015.09.01

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) 複合型放出制御製剤 教科書(p.211)参照。

速放出部、腸溶部、遅放出部を組み合わせると一剤形としたもの。通常の徐放性製剤の初期の血中濃度の低さを速放出部で高め、速やかな効果の発現と、その後の効果の持続性を企図したもの。

2) ハルナール D 錠 アドバンス A6-32 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 膜によって薬物の放出を開始する。これにより血中濃度の変動が抑えられるとされる。

3) チモプトール XE 点眼液 教科書(p.211)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ゼ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。

4) ディーシービーズ アドバンス A8-6 参照。

化学塞栓療法における塞栓物質として使用する架橋されたポリビニルアルコール粒子である。100—700 μm の三種類の粒子径の粒子が市販されている。造影剤や抗がん剤溶液に懸濁させて用いる。

5) リュープリンの製法 アドバンス A6-9 参照。

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 エマルジョンを作る。これを、分散剤 PVA 水溶液に投入して W/O/W 多相エマルジョンを作る。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 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。

6) 陽子線治療 アドバンス A10-3 参照。

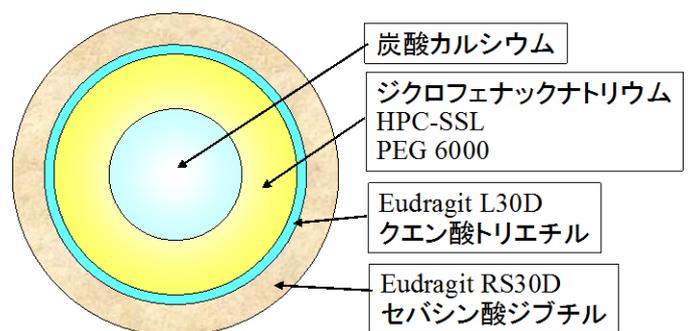
陽子線を体内に照射した場合、放射線量は陽子の初速度に応じた深度でピーク(ブラックピーク)を示し、周辺にエネルギーを与えて急速に消滅する。このエネルギーによりピーク位置の細胞は殺傷される。初速度の異なる陽子線を混合して照射することにより、腫瘍組織を選択的に障害させる癌治療を陽子線治療という。

[2] 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。(15点) (アドバンス)

炭酸カルシウムはこの粒子を流動層でコーティングする際、キャリア粒子として最初に流動化する粒子である。

ジクロフェナックナトリウムは薬物であり、その粒子をキャリア粒子にスプレー被覆するのに HPC が結合剤として用いられている。粒子の凝集を防ぐため HPC の結合力を下げるべく、低粘度・低分子量の SSL を用い、さらにその結合力を下げるべく PEG600 を添加している。

Eudragit L30D は腸溶性高分子材料であり、放出制御膜である Eudragit RS30D 膜の内部表面近傍を酸性にして酸性薬物の溶解度を低下させ、放出制御膜中での濃度勾配を下げて溶出速度を下げる働きを持つ。クエン酸トリエチルは L30D 膜の、セバシン酸は RS30D 膜の可塑剤である。



[3] 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。(40点) (アドバンス)

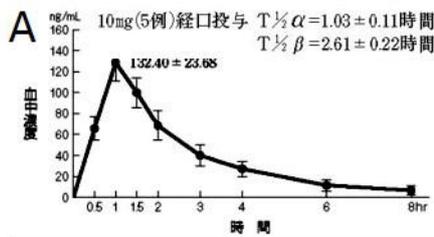
ニフェジピンは難水溶性薬物であるため、開発当初は油性溶媒(ハッカ油、PEG400、濃グリセリン)に溶かして軟カプセル(ゼラチン)に充填した製剤として上梓された。これが製剤Aであり、Tmaxが1時間である速吸収性を示し、1日3回投与製剤である。

コンプライアンス改善のため1日2回製剤が開発されたのが製剤Bである。Tmaxが3時間に延び、Tmax後も吸収は徐々に続いている(見かけの半減期がAより大きくなっているため)。添付文書から見ると、ヒプロメロースの侵食性マトリックスの錠剤(ステアリン酸マグネシウムが添加されているから)になっている。

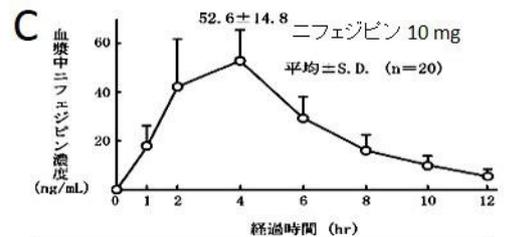
製剤CはTmax=4時間まで徐々に吸収された後、急速に血中濃度が減少している。この製剤は、腸溶性高分子中にニフェジピンを分散させた固体分散体を乳糖に吹き付けた細粒である。個々の粒子が胃から腸に排出されると溶解・吸収され、個々の粒子の排出時間に幅があることによって徐放性を示しているが、4時間までにはほとんどの粒子の排出・溶解が終了するため、1日2回投与製剤となる。

製剤Dは1日1回製剤として開発された。D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ックスを用い、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、マトリックス基剤としては、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。

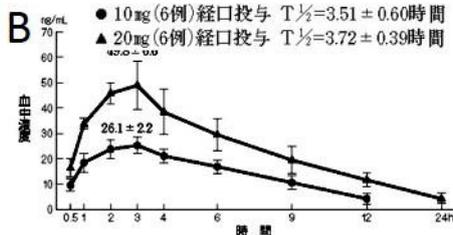
このように、ニフェジピンが難水溶性であるため、侵食性マトリックスの固体分散体を用いて溶解性改善を行いながら、徐放性の製剤とするために改善がなされてきた。



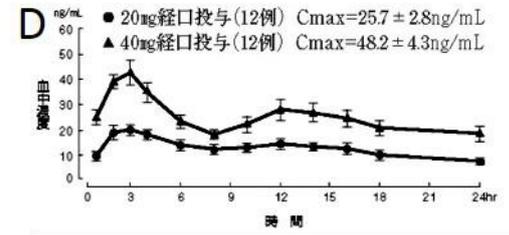
(添加剤) 濃グリセリン, サッカリンナトリウム水和物, ハッカ油, マクロゴール400, ゼラチン, グリセリン, 酸化チタン, 黄色5号



(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

[4] 癌治療に用いる微粒子キャリアについて以下の質問に答えなさい。(15点) (アドバンス)

1) 体循環経路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。

腫瘍血管は基底膜がなく、100 nm 程度以下の粒子であれば透過する。一方、正常血管壁は50 nm以上の粒子は透過しない。従って、粒子径を50-100 nmにすることによって、粒子の腫瘍への選択的蓄積が可能になる。ただし、血中滞留性が低い場合には、循環中に腫瘍血管壁を通過する機会が少なくなるため、滞留性を高めることが必要である。そのために、通常は粒子表面をPEGで被覆する。これによって、粒子が補体系やRESによって処理・捕捉されるのを回避することができ、粒子は血中で長時間滞留することができるようになる。腫瘍組織に浸透した粒子は腫瘍細胞と接触して取り込まれるのが望ましく、そのため腫瘍細胞に高度に発現している分子・リセプターの抗体やリガンドを表面修飾する場合がある。ただし、このようにして付与した粒子—細胞間の結合が強すぎる場合には、血管周辺の細胞のみに粒子が結合し、固形癌に広く・深く粒子が分布しなくなり、腫瘍を消滅させることが困難になる(BSB仮説)。

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。

上記のように、粒子径が100 nm以下であると、粒子は血中へ漏出しやすいため、300 nm以上の粒子径であることが望ましい。300 nm—3 μmの粒子はがん細胞による食作用も受けやすい。さらに、細胞表面は通常は負に荷電しているため、粒子—細胞の結合を起こして食作用による細胞内取り込みを誘発するには、粒子表面は正に荷電している方が望ましい。この結合が強すぎたり、粒子径が大きすぎたりすると腫瘍内での粒子の拡散が困難になり、粒子の分布が注射部位に局在化して、完全な治療が困難になる。