

薬物送達システム 定期試験(福森)2016.08.02

学籍番号					氏名	評価
					解答例	

裏書禁止

[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) インヴェガ錠(パリペリドン徐放錠) 添付文書 p.1-5、アドバンス A6-17 参照

本剤では 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、この構造で一日一回投与製剤になっている。

2) 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。

3) ハルナール D 錠 アドバンス A6-36 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。

4) ビスダイн 教科書 (p.221, p.223) 、添付文書 参照

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励起されて活性酸素を生成し、薬効を発揮させる光線力学療法に用いられるリポソーム製剤。新生血管に蓄積しやすいペルテポルフィリンを含有し、ペルテポルフィリンの LDL への分配、LDL リセプターへの結合を経て新生血管に蓄積し、レーザー照射による新生血管障害により薬効を発揮する。

5) リュープリンの製法 アドバンス A6-14 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。

6) 癌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] リポ化製剤であるアルプロスタジル注射液は、ダイズ油を分散体の主成分とする油滴分散体である。この分散体を球体としたとき、分散体の内圧は、外圧に対してどの程度高いか、計算せよ。計算の過程も示しなさい。ただし、以下に示すヤング・ラプラスの式が成り立つとし、油滴分散体の直径は、80 nm、分散体の主成分であるダイズ油の注射液界面に対する界面ギブズエネルギーは、25 mJ/m² とする。ただし、[J=kg*m²/s]、分散体中の界面活性剤の影響はないものとする。(10点)(基礎)

$$\Delta P = \gamma \cdot 2/r \quad (\Delta P: \text{液滴内外の圧力差}, \gamma: \text{界面張力}, r: \text{液滴の半径})$$

$$25 \cdot 2 \cdot 10^{-3} / (80 / 2 \cdot 10^{-9}) = 1.25 \cdot 10^6 \text{ (Pa)}$$

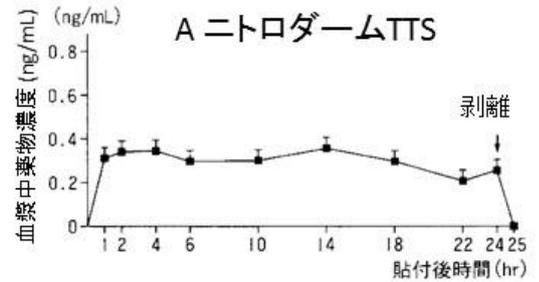
正解 1.25*10⁶ Pa

[3] 経皮治療システムについて以下の質問に答えなさい。(30点) (基礎)(教科書参照(p.207-208))

1) 経皮治療システムの利点、欠点について説明しなさい。

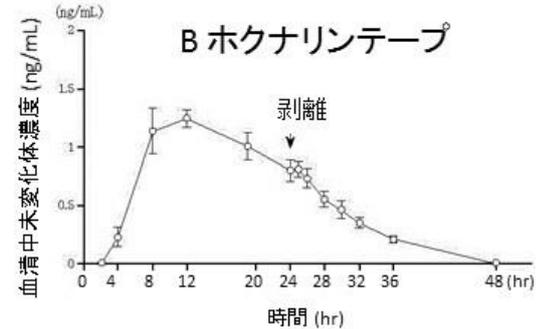
利点: 1) 肝初回通過効果を受けない; 2) 不要となった場合や副作用が発現した場合に直ちに投与を中断できる; 3) 自己投与が容易であり、痛みを伴わない; 4) 貼付剤では遅効性である; 5) 適用初期の副作用が回避できる; 長時間にわたって血中濃度を安定に維持しやすい。

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。



2) 単回貼付後の薬物血中動態を示した経皮吸収型製剤 A の特徴を説明しなさい。

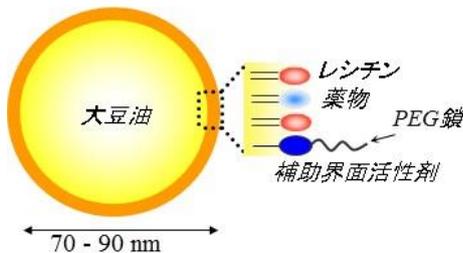
A は 24 時間にわたって一定の血中濃度を示している。これは、本製剤からの吸収速度が高分子膜によって一定になるように制御されているためである。ニトログリセリン貼付剤は狭心症の発作には有効でないが、血中濃度を一定に保って予防的な効果を期待するもので、そのためには合理的に血中濃度が制御されている。



3) 単回貼付後の薬物血中動態を示した経皮吸収型製剤 B の特徴を説明しなさい。

B は明確な遅延時間を有しており、8-12 時間で血中濃度はピークに達している。これは、早朝に症状が出やすい喘息を治療するために、就寝前に貼付して、早朝に最も血中濃度が高くなるように設計されている。これを毎日繰り返すことによって症状を緩和するべく、一日一回貼付することになる。粘着層に薬物結晶を分散させ、溶解律速になるように設計されている。

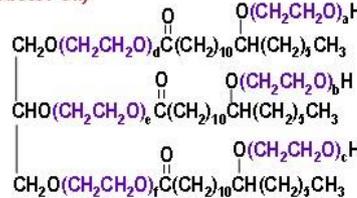
[4] 図はエマルション粒子の模式図である。下記に示した補助界面活性剤の一つを用いて調製した 3 種類のエマルション a, b, c、および補助界面活性剤を添加していないエマルション d を静脈注射したとき、血中薬物動態、肝臓内蓄積と腫瘍内蓄積の違いについて説明しなさい。(30点)(アドバンス、教科書 p.222-224)



補助界面活性剤

a) HCO-60

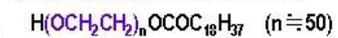
(Polyoxyethylene 60 hydrogenated castor oil)



(a + b + c + d + e + f = 60)

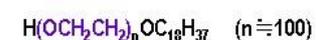
b) Myrj53

(Polyoxyethylene 50 stearate)



c) Brij700

(Polyoxyethylene 100 stearyl ether)



1) このエマルション粒子の構造と機能の特徴: 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。疎水基の方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。薬物は、油溶性であればコアに、両親媒性であれば表面レシチン層に保持される。

2) d の体内動態の特徴: 補助界面活性剤を添加しない d では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。

3) b の体内動態の特徴: 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。

4) c の体内動態の特徴: 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。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、血中への投与は認められていない。

5) a の体内動態の特徴: 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。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。

6) 図のようなりポ製剤の実用化の例を二種類挙げなさい。以下のうち二つ。

プロポフォール注射液

アルプロスタジル注射液

静注用脂肪乳剤

