

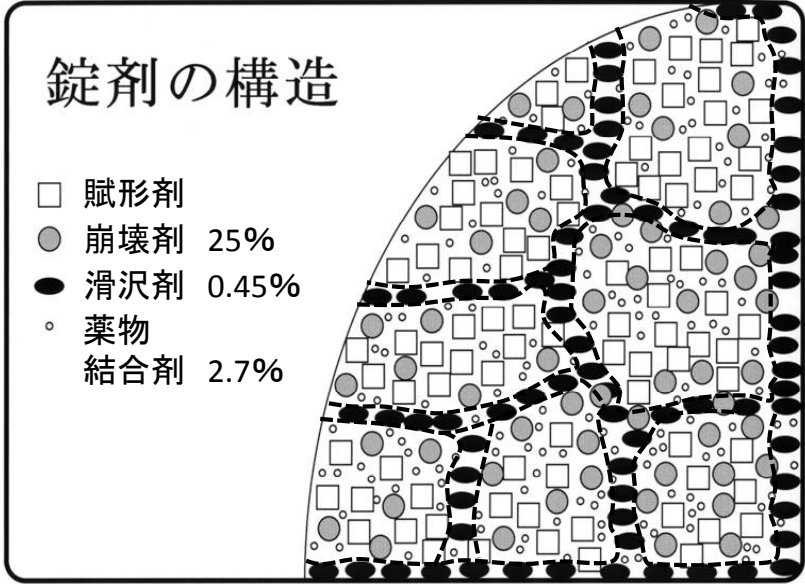
医用ナノテクノロジー 2013 (福森、市川)				
授業計画は以下の通りです。				
回数	月	日	複合演習項目	アドバンス
1	4	8	物質の溶解	0-30分
2		9	物質の溶解	30-60分
3		15	物質の溶解	60-90分
4		22	分散系	
5	5	13	分散系	
6		20	製剤材料の物性	
7		27	製剤材料の物性	
8		29	代表的な製剤	
9	6	3	製剤化の方法	
10		10	製剤化の方法	
11		17	製剤の製法・試験法とナノテクノロジー	
12		24	製剤試験法 DDSの必要性	
13	7	1	放出制御型製剤 ターゲティング ブロードラッグ その他のDDS	
14		8	製剤特性の最適化—放出制御型製剤 9.Diclofenac Sodium のドライシロップ 10.温度応答性マイクロカプセル 11.大腸への送達 12.経口ペプチド送達のためのコア-シェルナノ粒子	
15		16	13.中性子捕捉療法に未来はあるか？ 14.製剤特性の最適化—局所投与用標的指向型製剤 15.製剤特性の最適化—体循環經由の標的指向型製剤 16.製剤特性の最適化—リード化合物、化学修飾、そして製剤化 17.製剤特性の最適化—その他の例とまとめ	

テキスト:『国試対策参考書6』薬学ゼミナール、国試過去問のプリント、アドバンスのプリント
参考書:『最新製剤学』廣川書店、¥7,560、日本薬学会編スタンダード薬学シリーズ7 『製剤化のサイエンス』東京化学同人、¥3,200

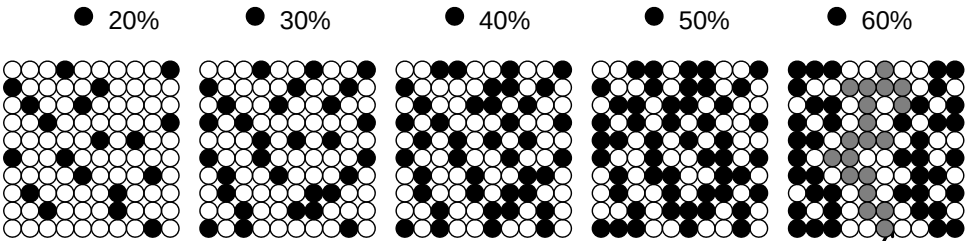
アドバンス1 錠剤の構造制御

錠剤の処方			
成分	一錠当たりの重量 (mg)	含有率 (%)	働き
ビタミンB1	1	0.45	主薬
ビタミンB2	1	0.45	主薬
乳糖	150	68.2	賦形剤
でんぷん	55	25.0	崩壊剤
HPC	6	2.7	結合剤
タルク	6	2.7	流動化剤
ステアリン酸 マグネシウム	1	0.45	滑沢剤
計	220	100.0	

錠剤の構造制御



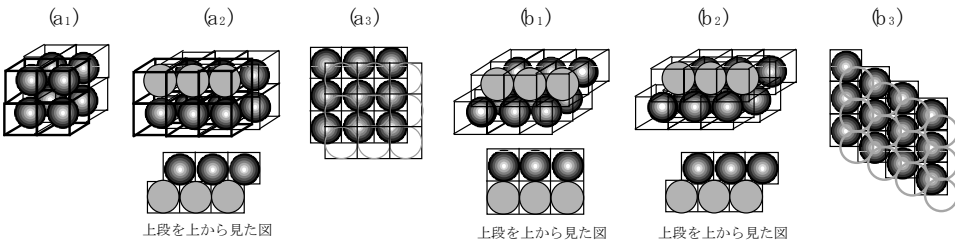
Percolation theory



Lattice type	Pc
Honeycomb	0.696
Square	0.593
Triangular	0.500

Spanning cluster

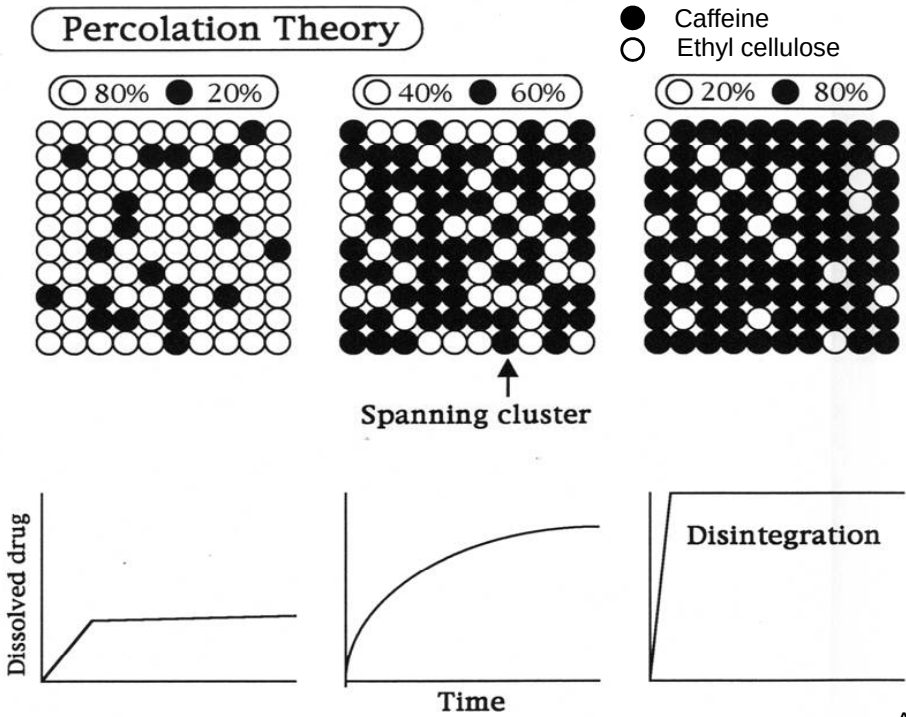
A1-4



充てん形式の名称	空隙率	接触点数	経列図番号	Pc
立方格子形充てん	47.64	6	a ₁	0.312
斜方格子形充てん	39.54	8	a ₂ b ₁	0.245
四面楔格子形充てん	30.19	10	b ₂	0.198
菱面格子形充てん	25.95	12	a ₃ b ₃	

図 . . . 等大球粒子の規則配列の例

A1-5



A1-6

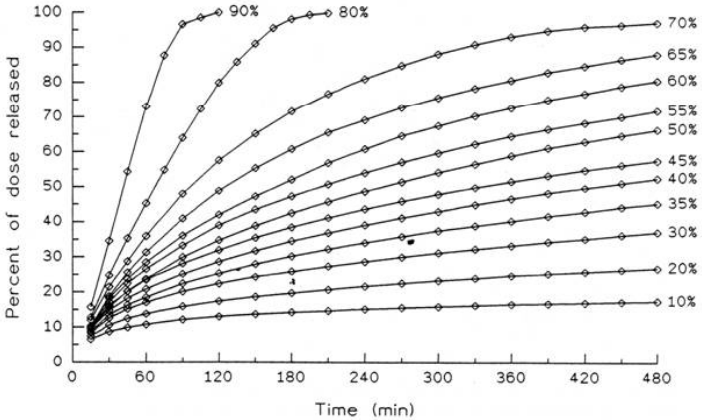


Fig. 1. Cumulative drug release in vitro from matrix tablets consisting of different ratios of caffeine and ethyl cellulose. The label of the dissolution profiles corresponds to the initial caffeine content (in % w/w) of the tablets.

A1-7

アドバンス2

難溶性薬物の溶解性

A2-1

難溶性薬物

- 分子構造が複雑で分子量の大きな薬物
- 投与量が多い
- 水にも油にもほとんど溶けない
- 有機溶媒の使用制限(特にハロゲン系)

経口投与

吸収率が低く変動しやすい。

静脈注射(i.v.)

溶解度が低いため溶液としては投与できない。

非経口投与(i.m., i.p.)

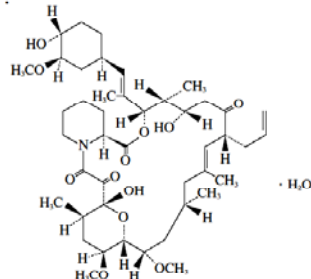
懸濁剤として投与しても、溶解度や溶解速度が低いため血中濃度が上らない。

A2-2

一般名：タクロリムス水和物 Tacrolimus Hydrate (JAN)
(WHO recommended INN: Tacrolimus)

化学名：(-)-(1*R*, 9*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*, 18*E*, 21*S*, 23*S*, 24*R*, 25*S*, 27*R*)-17-allyl-1, 14-dihydroxy-12-[(*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23, 25-dimethoxy-13, 19, 21, 27-tetramethyl-11, 28-dioxo-4-azatricyclo[22.3.1.0^{6,9}]octacos-18-ene-2, 3, 10, 16-tetrone hydrate

構造式：



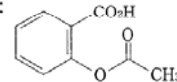
分子式：C₄₈H₇₆NO₁₂ · H₂O 分子量：822.03

融点：130~133℃

分配係数：1000以上 (1-オクタノール/水系)

性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール (99.5) に極めて溶けやすく、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、エタノール (95) 又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。また、吸湿性を認めない。

一般名：アスピリン (Aspirin)
化学名：2-Acetoxybenzoic acid
構造式：

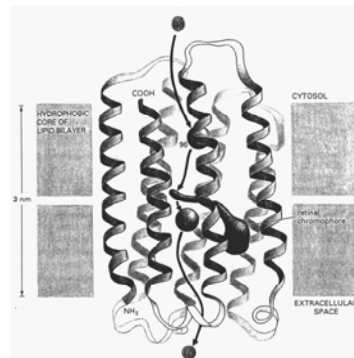


分子式：C₉H₈O₄

分子量：180.16

融点：約136℃ (あらかじめ溶液を130℃に加熱しておく)。

性状：白色の結晶、粒又は粉末で、においはなく、わずかに酸味がある。エタノール (95) 又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウム試液に溶ける。湿った空气中で徐々に加水分解してサリチル酸及び酢酸になる。



A2-3

溶解度・溶解速度を上げる試み

1) 可溶化

混合ミセル—Valium MM (i.v.)

2) 油性溶液—Sandimmun

3) マイクロエマルション

Sandimmun Neoral

疎水性薬物のリンパ移行

自己乳化系の他の例

4) PEG溶液

5) 水溶性物質との固溶体

6) 水溶性物質との共融混合物

7) 多形と非晶質化

8) 多孔体による非晶質化

9) 固体分散体—二軸エクストルーダー

10) 非特異的複合体—PEG

11) 特異的複合体—Cyclodextrins

12) 混合溶媒—最大20%エタノール

13) 粉碎—媒体ミル, コロイドミル, ジェットミル

14) 親水性高分子との混合粉碎

15) 無機材料との混合粉碎

16) 超臨界流体技術の導入

A2-4

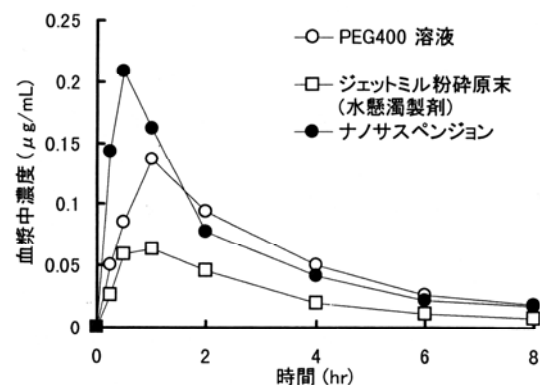


図3. 薬物Bのナノサスペンション、ジェットミル粉碎原末(水懸濁製剤)及びPEG400溶液をイヌ経口投与した後の平均血中濃度推移 (n=3, 投与量:25mg, 絶食条件下)

伊吹凜太, 粉体工学会・第19回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集, pp. 315-320, 福岡, 2002.

A2-5

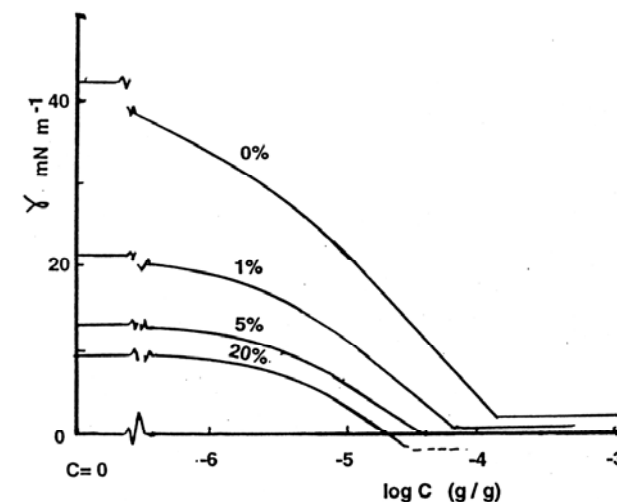


Figure 1 Interfacial tension γ between solutions of sodium dodecylsulphate (SDS) of concentration C in aqueous 0.30 M NaCl and solutions of n -pentanol in cyclohexane with the percentage concentrations indicated. (From Ref. 3, with permission.)

A2-6

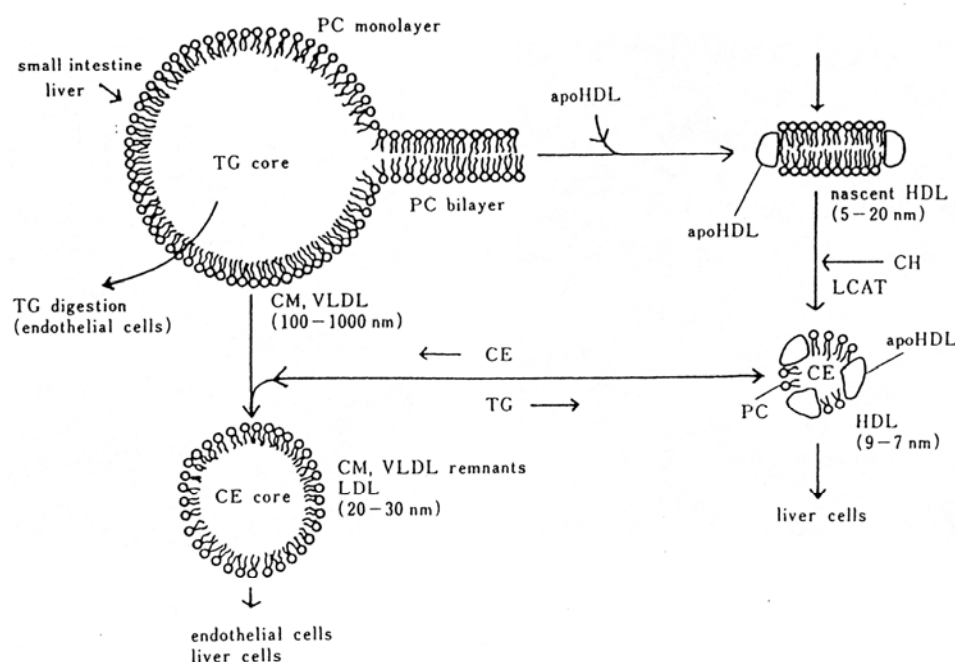


Fig. 20. Schematic Representation of Lipoprotein Catabolism in Animal Plasma

A2-7

用法:
室温保存
服薬直前までPTP包装のまま保存すること

免疫抑制剤
(カルシニューリンヒビター)

創薬、指定医薬品、要指示医薬品
(注意-医師等の処方せん・指示により使用すること)

使用期限:
包装に表示の使用期限内に使用すること

サンディミュン®カプセル 25mg
サンディミュン®カプセル 50mg
Sandimmun®
シクロスポリンカプセル

	25mg	50mg
承認番号	(2M輪)32	(2M輪)31
薬価収載	1990年11月	
販売開始	1991年1月	
再審査結果	1998年3月	
効能追加	2003年1月	

【組成・性状】

成分・含量	1カプセル中シクロスポリン(日局) 25mg	1カプセル中シクロスポリン(日局) 50mg
添加物	エステル化トウモロコシ油、エタノール、トウモロコシ油 カプセル本体にゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、グリセリン、酸化チタン、三酸化鉄含有	エステル化トウモロコシ油、エタノール、トウモロコシ油 カプセル本体にゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、グリセリン、酸化チタン、三酸化鉄含有
外観・性状	うすい赤色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。	明るい黄赤色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。
内容物	微黄色粘性の油状の液で、澄明である。	微黄色粘性の油状の液で、澄明である。
外形	識別コードなし	識別コードなし
大きさ(約)	長径: 11.3mm 短径: 7.4mm 重量: 0.34g	長径: 19.8mm 短径: 7.5mm 重量: 0.70g

A2-8

貯法:

室温保存

約20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用すること(内用液)
服薬直前までPTP包装のまま保存すること(カプセル)

使用期限:

包装に表示の使用期限内に使用すること

免疫抑制剤

(カルシニューリンインヒビター)

創薬、指定医薬品、要指示医薬品

(注意一医師等の処方せん・指示により使用すること)

ネオール®内用液
ネオール®10mgカプセル
ネオール®25mgカプセル
ネオール®50mgカプセル
Neoral®

シクロスポリン製剤

承認番号	内用液: 21200AMY00065000 10mg: 21200AMY00062000 25mg: 21200AMY00063000 50mg: 21200AMY00064000
薬価収載	2000年5月
販売開始	2000年5月
国際薬名	1993年7月
効能追加	2003年1月

【組成・性状】

ネオール内用液	成分・含量	1瓶(50mL)中シクロスポリン(日局)5.0g
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール
	外観・性状	微黄色～微黄褐色澄明の液で、粘性があり特異なにおいがある。
ネオール10mgカプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン(日局)10mg
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有
	外観・性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。
	外形・識別コード	
	大きさ(約)	長径: 8.9mm 短径: 6.7mm 重量: 0.2g

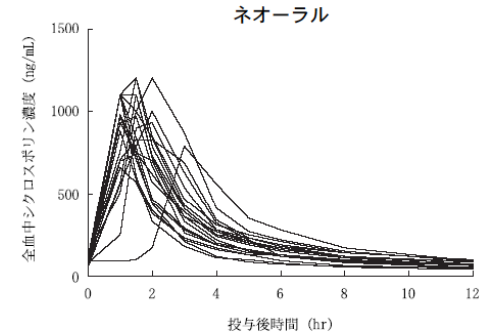
ネオール25mgカプセル

ネオール50mgカプセル

成分・含量	1カプセル中シクロスポリン(日局)25mg
添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、三酸化鉄含有
外観・性状	淡黄色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。
内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。
外形・識別コード	
大きさ(約)	長径: 14mm 短径: 8.2mm 重量: 0.4g
成分・含量	1カプセル中シクロスポリン(日局)50mg
添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有
外観・性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。

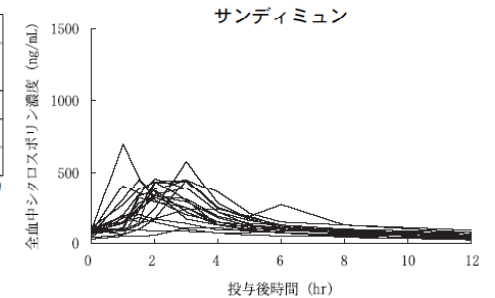
A2-9

(2) 本剤で維持療法中の腎移植患者で、本剤に吸収不良を示す20例に、それまで服用していた本剤と同量のネオール又は本剤をクロスオーバー法で投与した時(1日2回12時間毎)、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、血中濃度の推移は図のようであった。また、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは表のとおりであった。(吸収不良例: dose normalized AUC_{0-12hr}が10ng・hr/mL/mg以下を参考基準値として症例検討会で判定)



パラメータ	ネオール	サンディミュン	変化率(%)
AUC _{0-12hr} /Dose (ng・hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8	105.6±74.5
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
C _{min} /Dose (ng/mL/mg)	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
T _{max} (hr)	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

(平均値±S.D.)



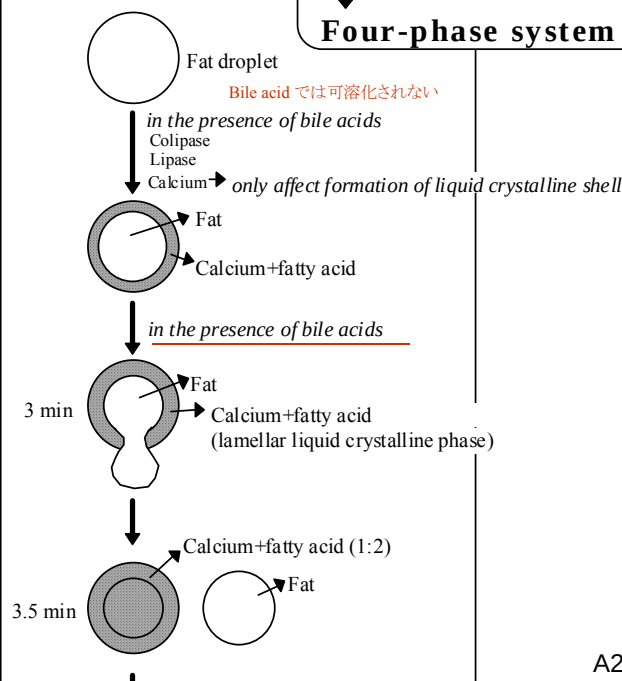
A2-10

消化管での脂肪消化

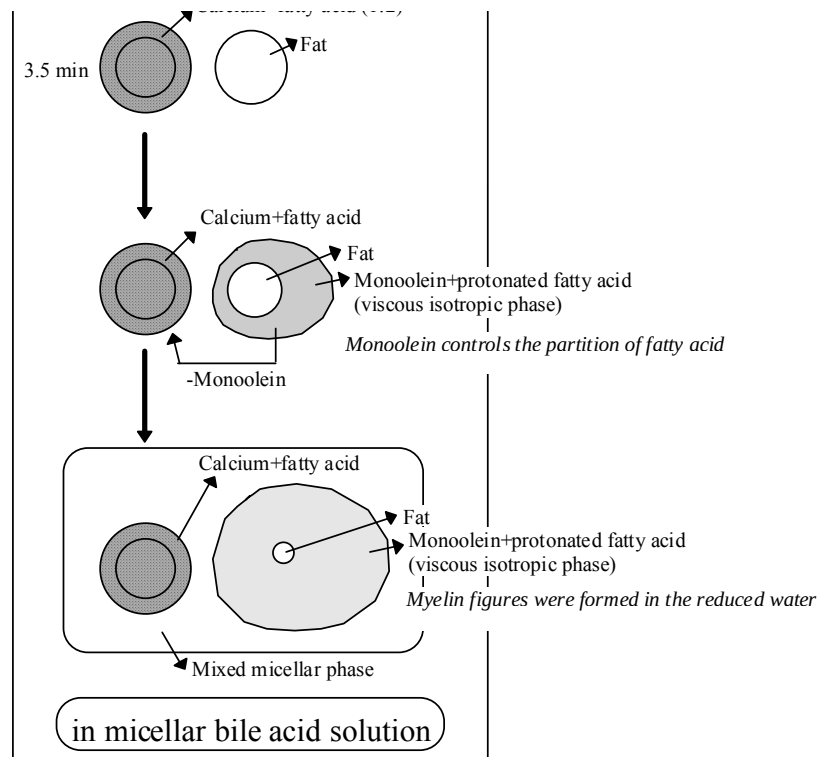
Fat Digestion

Two-phase system (oil+micellar phase)
by Hofmann and Borgstrom

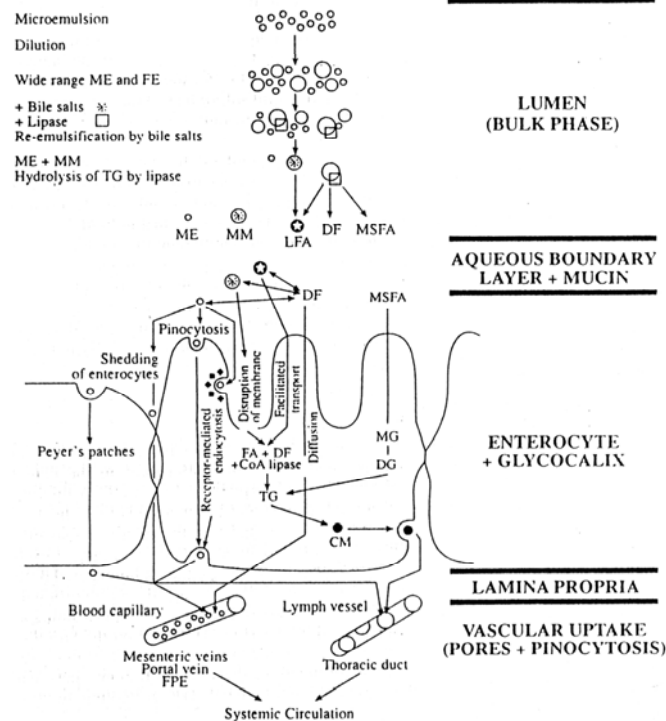
Four-phase system



A2-11



A2-12



A2-13

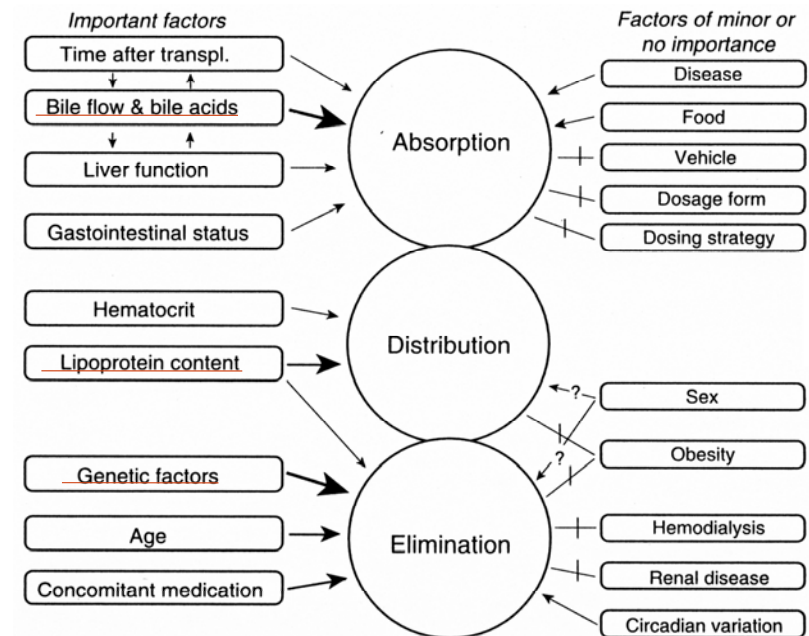
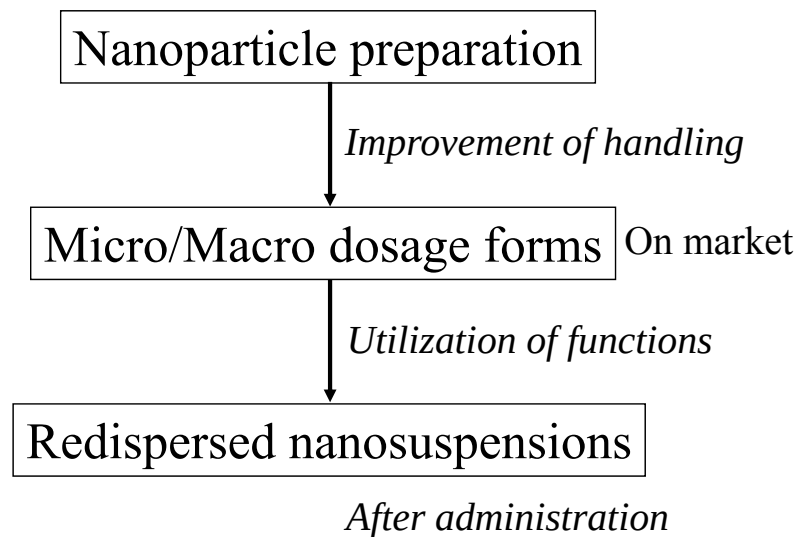


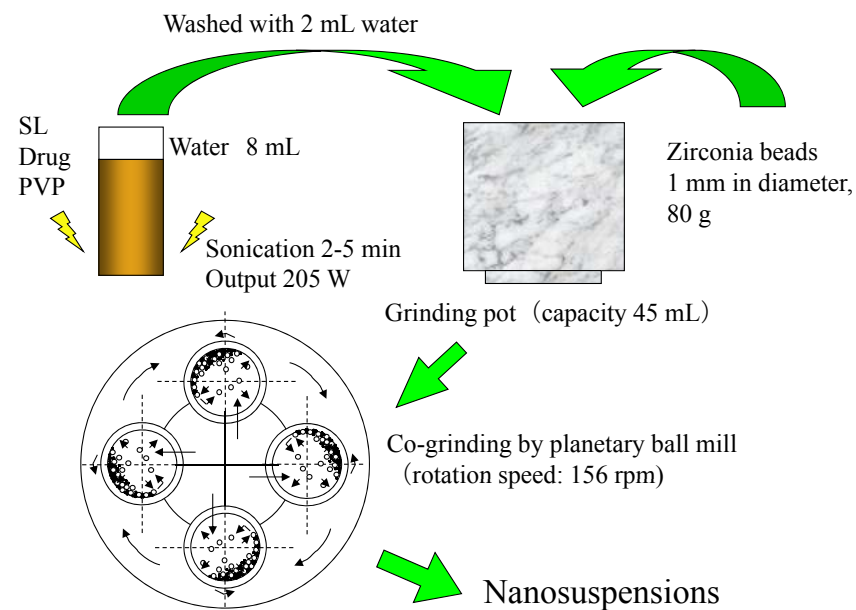
Figure 14-1. Factors with and without effect on the pharmacokinetics of cyclosporine. (From Lindholm A. Factors influencing the pharmacokinetics of cyclosporine in man. Ther Drug Monit. 1991;13:473, with permission.)

A2-14



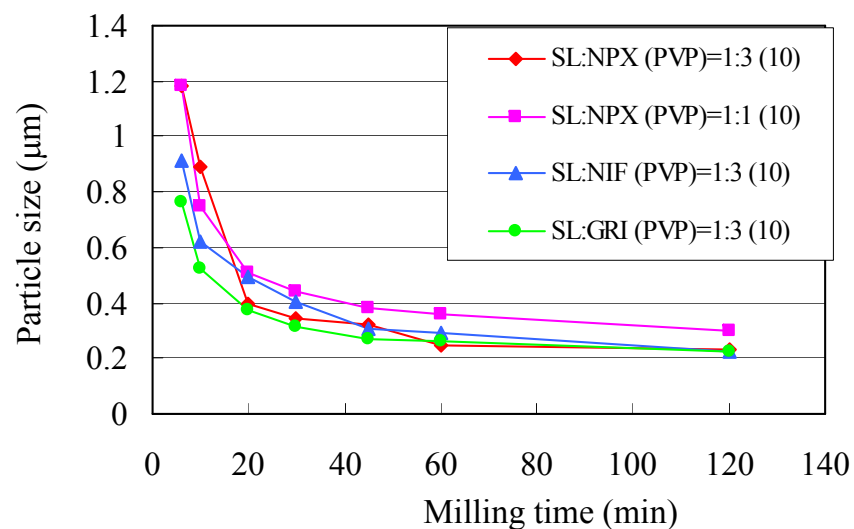
A2-15

Wet-grinding for Preparation of Nanosuspensions



A2-16

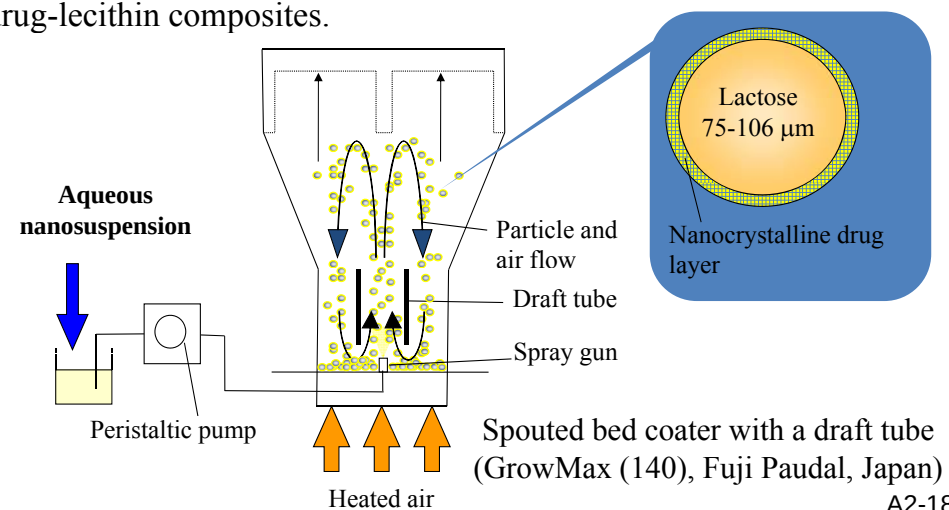
Change of median diameter of nanosuspensions as a function of milling-time



A2-17

Nanosuspension Spray-Coating System (NSCS)

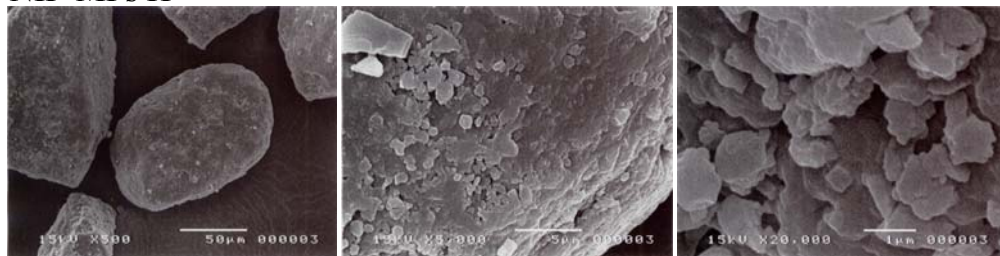
NSCS is a spray-coating process of aqueous nanosuspensions onto lactose cores (75-106 microns) by the spouted bed coater so as to fabricate microparticles (MPs) with a layer of nano-crystalline drug-lecithin composites.



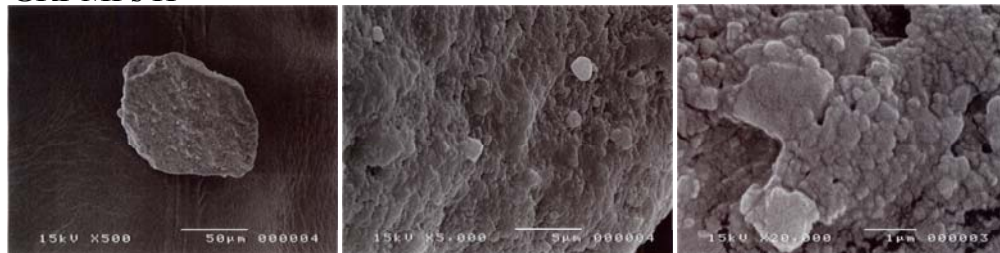
A2-18

SEM

NIF-MPs H

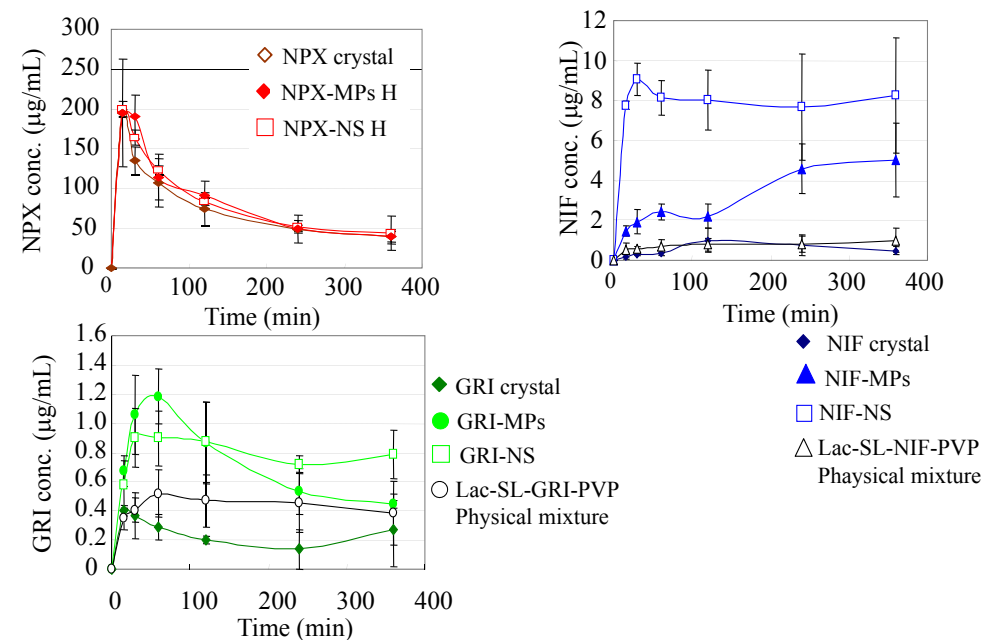


GRI-MPs H



A2-19

Blood Concentration-Time Profiles after Oral Administration



A2-20

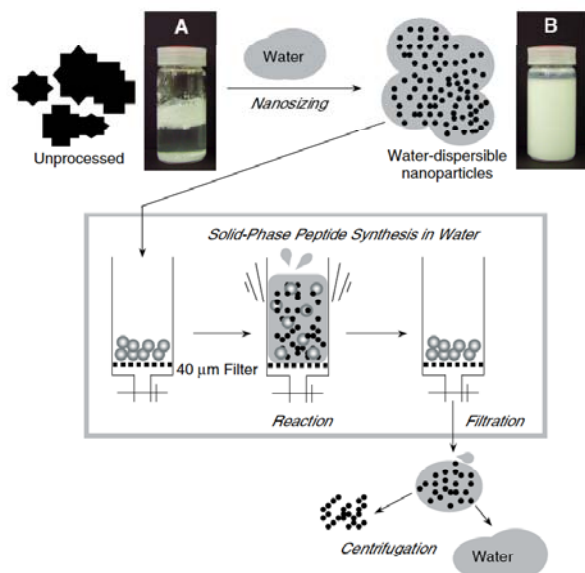


Figure 1 Solid-phase peptide synthesis using nanoparticulate Fmoc-amino acids in water. (A) Unprocessed Fmoc-Phe-OH. (B) Fmoc-Phe-OH aqueous suspension processed into water-dispersible nanoparticles.

KEIKO HOJO, HIDEKI ICHIKAWA, MITSUKO MAEDA, SHINYA KIDA, YOSHINOBU FUKUMORI and KOICHI KAWASAKI, Solid-phase peptide synthesis using nanoparticulate amino acids in water, *J. Pept. Sci.* 2007; **13**: 493–497

A2-21

アドバンス3 ナノテクノロジーって何ナノ？

A3-1

ナノテクノロジー

出典: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia)』

ナノテクノロジー (nanotechnology) は、物質をナノメートル (nm、1 nm = 10^{-9} m) の領域において、自在に制御する技術のことである。ナノテクと略される。物質を原子レベルの大きさを制御しデバイスとして使うという考えは、リチャード・P・ファインマンが1959年におこなった講演 "There's Plenty of Room at the Bottom" にすでにみられている。「ナノテクノロジー」という用語は1974年に元東京理科大学教授の谷口紀男が提唱した用語。かつてはメゾスコピックと呼ばれていた研究分野。

2001年にアメリカのクリントン大統領がナノテクを国家的戦略研究目標としたことから、日本でも多くの予算が配分されるようになり、現在最も活発な科学技術研究分野のひとつとなっている。

いまだに一部の新材料やコンピュータのプロセッサに応用されている程度の段階だが、将来はこの技術によりナノサイズのロボットで治療を行ったり、さらには自己増殖能を持たせて建築に利用することができるようになると予想されている。21世紀をかけて大きく発展する分野と考えられている。

A3-2

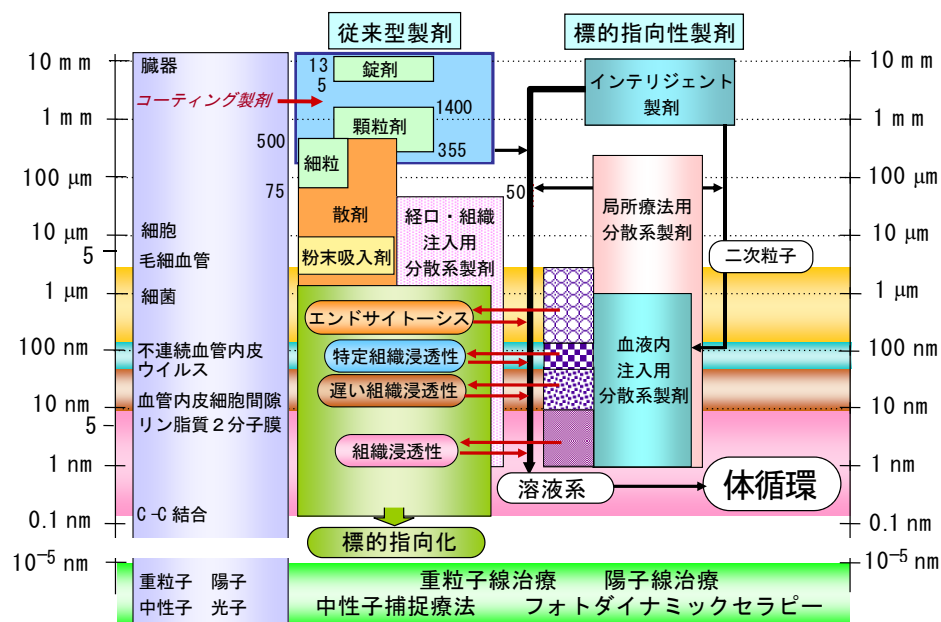
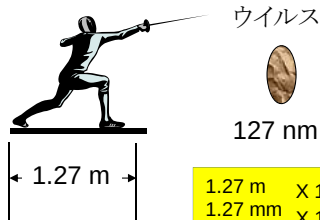
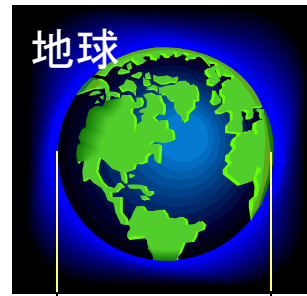


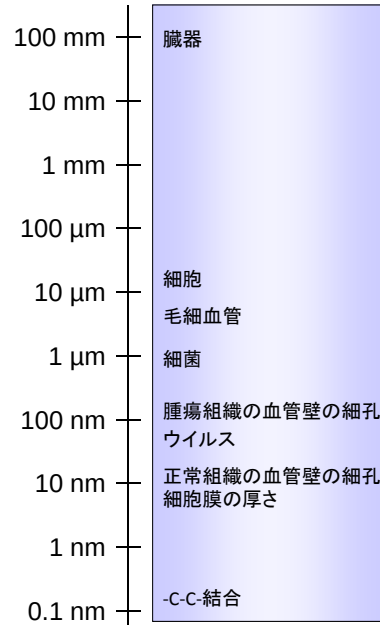
図. 微粒子製剤の粒子径と生体側のサイズ

A3-3

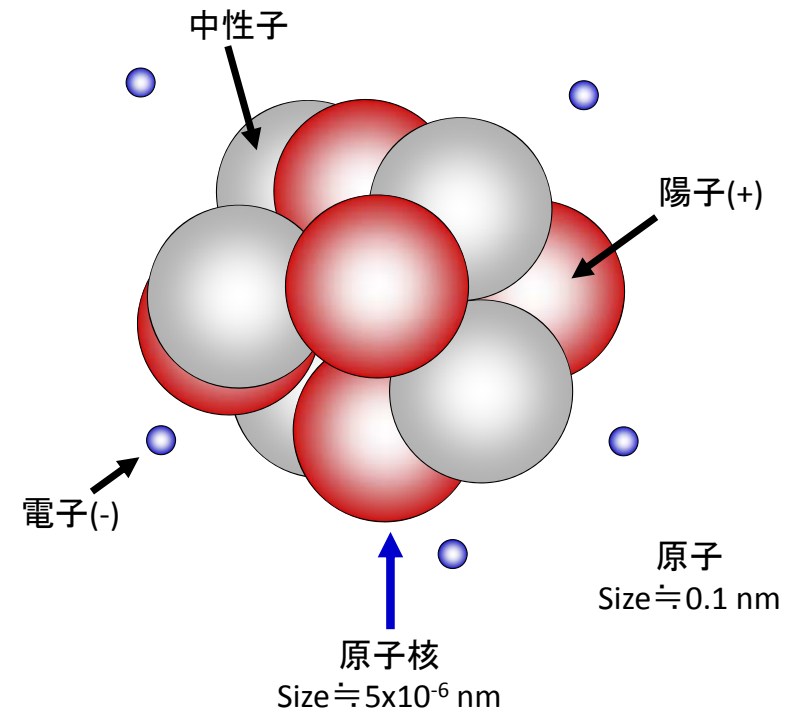
ナノメータはどんな大きさ？



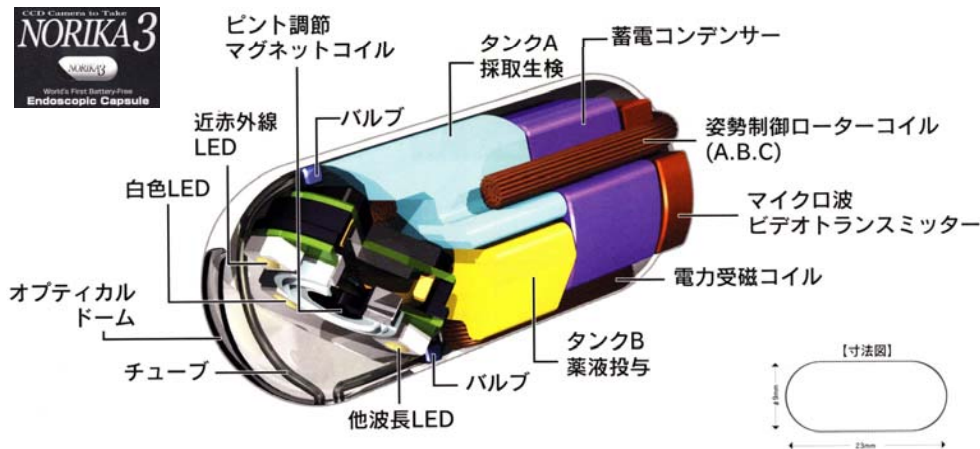
1.27 m	$\times 10^{-3}$
1.27 mm	$\times 10^{-3}$
1.27 μm	$\times 10^{-1}$
127 nm	



A3-3



A3-4



当チームが開発したカプセル型内視鏡「NORIKA」システムは超小型カプセル型CCDカメラと無線で制御・操縦するコントローラ、電力送信と姿勢制御用のコイルを内蔵したベストで形成される。外形は直径9mm、長さ23mmのピル型、筐体部分は樹脂を使用する。内部側面に3つの姿勢制御ローターコイルを囲むように配置し、レンズ部分は周囲にピント調整マグネットコイルと4つのLED、中央の空間部にはバルブをつけたタンクを2つ置く。電力を蓄えるための蓄電コンデンサーとマイクロ波送信部を含めてカメラが完成する。

A3-5

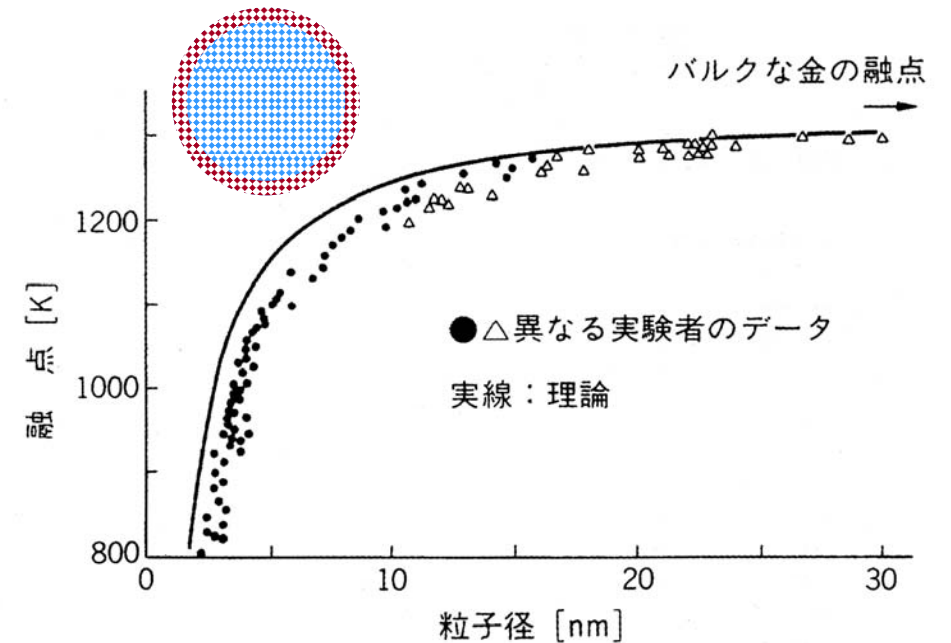


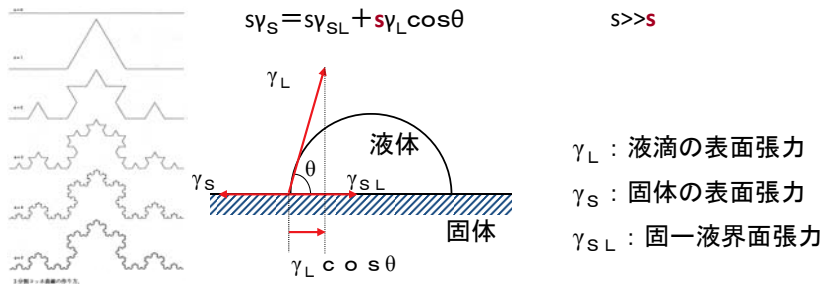
図1.3.2 金粒子の粒子径による融点の変化

A3-6

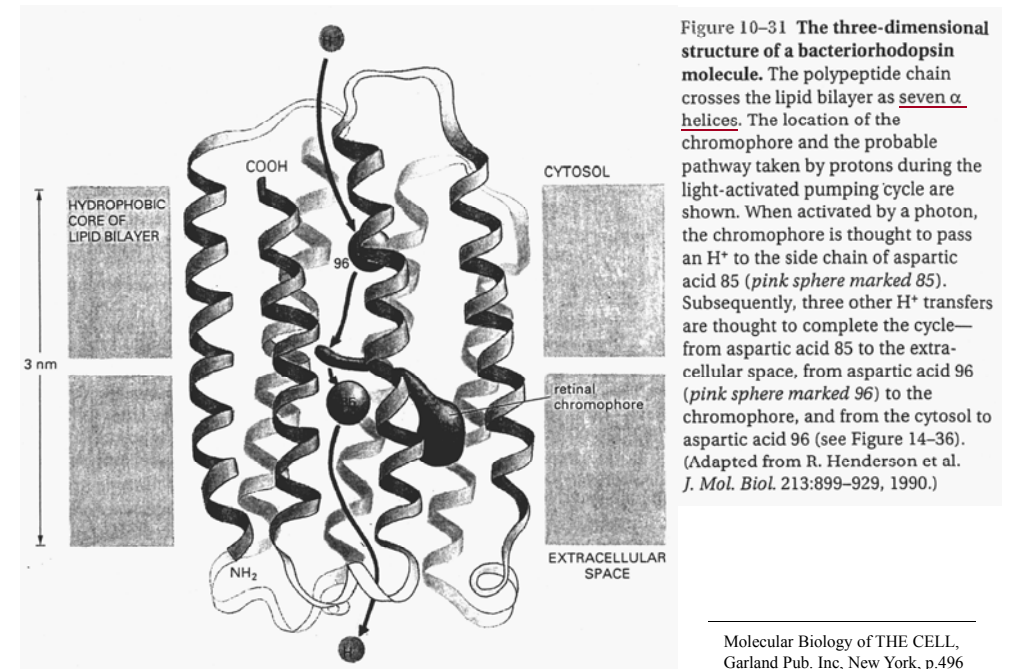
固相-液相界面

• ぬれと接触角の関係: *Young* の式

- 固体の表面に液体が滴下された状態を考える。
- 液体と固体の接触点において液体の表面張力 γ_L , 固体の表面張力 γ_S , 固-液界面張力 γ_{SL} がつり合ったとすれば, 次の式が成立する。



A3-7



Molecular Biology of THE CELL,
Garland Pub. Inc, New York, p.496

A3-8

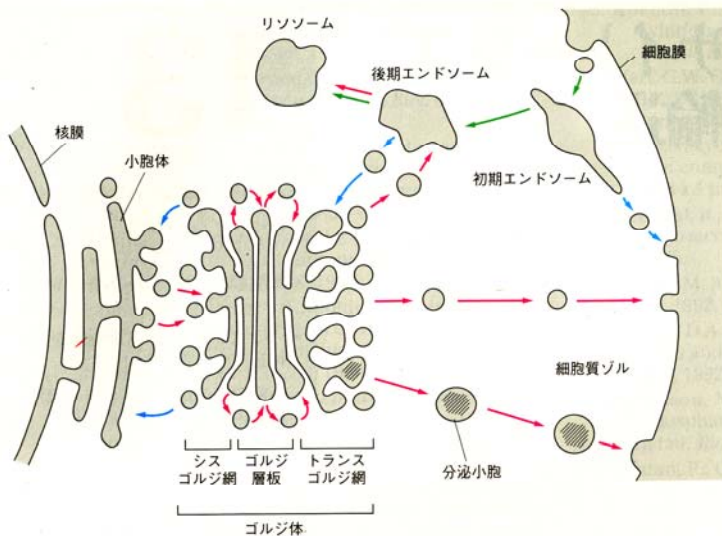


Fig. 13-3 真核細胞での生合成・分泌とエンドサイトーシス経路にかかわる細胞内区画。各区画の内部は空間的に細胞外部と等価であり、輸送小胞を介して相互に連絡し合っている。生合成・分泌経路（赤色矢印）では、タンパク分子は小胞体から細胞膜へ、あるいは（後期エンドソームを経て）リソソームへ送られる。エンドサイトーシス経路（緑色矢印）では、分子は細胞膜から生じた小胞に取りこまれ、まず初期エンドソームに入り、（後期エンドソームを経て）リソソームに送りこまれる。エンドサイトーシスで取りこまれた分子の多くは初期エンドソームで回収されて細胞表面に送り返され、再利用される。分子の中には、これと同様に後期エンドソームから回収されてゴルジ体に戻されるもの、ゴルジ体から回収されて小胞体に戻るものもある。回収経路は青色の矢印で示した。

Molecular Biology of THE CELL,
Garland Pub. Inc, New York, p.496

A3-9

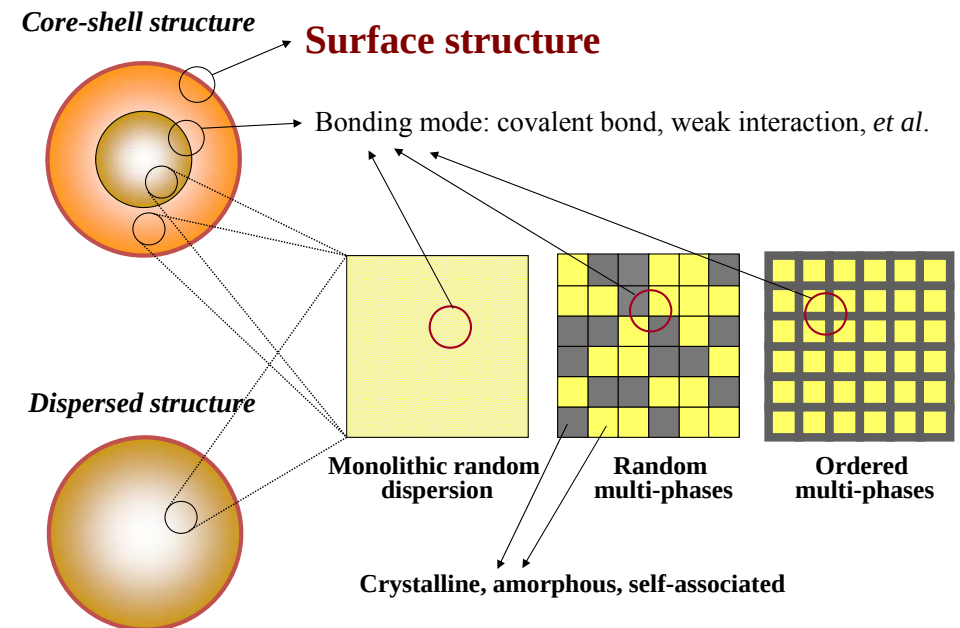


Fig. Typical Structures of Composite Nanoparticles

A3-10

ナノ粒子・ナノ構造の構築

1. 有機化学など：化学合成による共有結合の形成
2. 生体由来物質の利用
3. 弱い相互作用に基づく集合体の形成

イオン間相互作用

水素結合

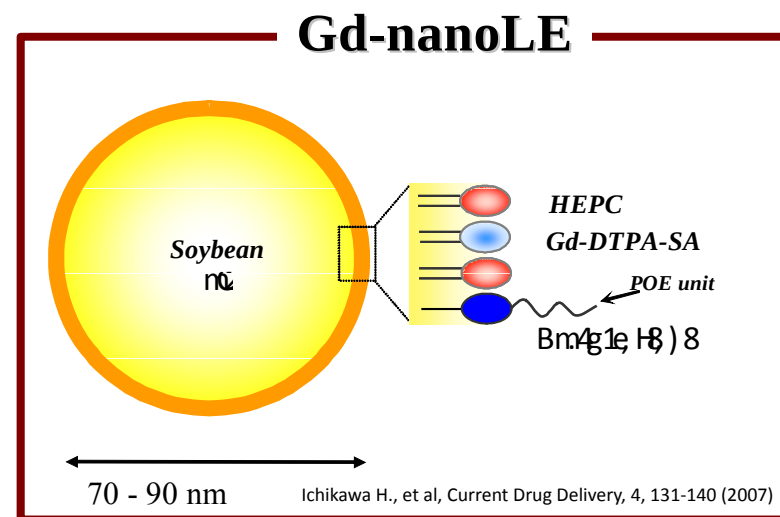
疎水性相互作用

親水性・疎水性水和

など

A3-11

Nanoparticulate Atom Delivery Systems:
Nanoemulsion for i.v. Injection



A3-12

表1 機能化設計されたナノ粒子の例

	治療・応用目的	送達物質	コア・シェル構造	表面特性・成分	芯との接合様式
中空粒子	a 温熱療法、癌診断	マグネタイト	マグネタイト粒子集合体—リン脂質二分子膜	抗体	スルフィド結合
	b 薬物送達	アンボテリシン B/ ドキソルビシン	卵黄レシチン・リポソーム	DSPE-PEG/DSPE-PEG-抗体/DSPE-PEG-トランスフェリン	DSPE(リン脂質)-アンカー
	c 血管新生を標的とする放射線療法	⁹⁰ Y	⁹⁰ Yをキレートしたリポソーム	インテグリン alphavbeta3-アンタゴニスト	脂質アンカー
コア・シェル粒子	d 中性子捕捉療法	ガドリニウム・疎水性キレート化合物	脂質—リン脂質単分子膜	PEG	疎水性アンカー
	e 細胞内部診断など	金	金-牛血清アルブミン(BSA)	核移行ペプチドなど	BSAと共有結合
	f 分子イメージング、病態診断、薬物送達	CdSe-ZnS	CdSe-ZnS	ペプチド/PEG	共有結合
無機物単核粒子	g 核磁気共鳴画像診断(MRI)、血流診断、新生血管診断	Clariscan™ (超常磁性酸化鉄)	マグネタイト	酸化でんぷん	コーティング
	h 細胞療法、細胞標識	デキストラン被覆 CLIO (架橋酸化鉄)	CLIO	Tat ペプチド-FITC (蛍光物質)	ジスルフィド結合
	i MRIによるアポトーシス診断	CLIO	CLIO	アネキシン V (たんぱく質)	ジスルフィド結合
	j MRI、温熱療法など	マグネタイト	マグネタイト	PEG、葉酸	共有結合
	k MRI、遺伝子発現	デキストラン被覆 CLIO、MION	CLIO、MION (単結晶酸化鉄ナノパーティクル)	トランスフェリン (Tf)-S-S-CLIO	共有結合
有機物単核粒子	l 受動的薬物送達	イリノテカン	ポリ乳酸マトリックス	PEG-PPG (プロピレングリコール)-PEG	埋め込み
	m 受動的薬物送達	タモキシフェン	ポリカプロラクトン・マトリックス	Pluronic™ F-68	吸着
	n 受動的薬物送達	ドキソルビシン/ DNA	ポリアスバラギン酸などのマトリックス	PEG	共有結合
	o 血管新生を標的とする遺伝子治療	プラスミドDNA (APTMu-Raf)	陽イオン性脂質ポリマーのマトリックス	インテグリン alphavbeta3-アンタゴニスト	脂質アンカー
	p 遺伝子治療	DNA	シクロデキストリンポリカチオン・マトリックス	トランスフェリン-PEG-アダマンタン・結合体	共有結合
	q 遺伝子治療	Mycobacterium phlei DNA	キトサン・マトリックス	キトサンのアミノ基	共有結合
	r 中性子捕捉療法	ガドリニウム・親水性キレート化合物	キトサン・マトリックス	キトサンのアミノ基	共有結合
	s 中性子捕捉療法	ガドリニウム・ヘキサジオン	ワックス・マトリックス	葉酸/チアミン-PEG-DSPE, PEG-DSPE	DSPEアンカー
	t 遺伝子治療	陽イオン性脂質を結合させたプラスミドDNA	ワックス・マトリックス	コレステロール—ブルラン™	脂質アンカー
	u フोटダイナミックセラピー	ヘマトポリン	固体脂質マトリックス	PEGをスパーサーとした葉酸	コレステロールアンカー

細川益男 (監修), ナノパーティクル・テクノロジー・ハンドブック, 日刊工業新聞社, 2006.

A3-13

- 13: [Brasseur F, Couvreur P, Kante B, Deckers-Passau L, Roland M, Deckers C, Speiser P.](#) Related Articles, Links

Actinomycin D absorbed on polymethylcyanoacrylate nanoparticles: increased efficiency against an experimental tumor.
Eur J Cancer. 1980 Nov;16(11):1441-5. No abstract available.
PMID: 7227421 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- 14: [Couvreur P, Kante B, Lenaerts V, Scailteur V, Roland M, Speiser P.](#) Related Articles, Links

Tissue distribution of antitumor drugs associated with polyalkylcyanoacrylate nanoparticles.
J Pharm Sci. 1980 Feb;69(2):199-202.
PMID: 7359324 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- 15: [Couvreur P, Kante B, Roland M, Speiser P.](#) Related Articles, Links

Adsorption of antineoplastic drugs to polyalkylcyanoacrylate nanoparticles and their release in calf serum.
J Pharm Sci. 1979 Dec;68(12):1521-4.
PMID: 529043 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- 16: [Marty JJ, Oppenheim RC, Speiser P.](#) Related Articles, Links

Nanoparticles--a new colloidal drug delivery system.
Pharm Acta Helv. 1978;53(1):17-23. No abstract available.
PMID: 643885 [PubMed - indexed for MEDLINE]

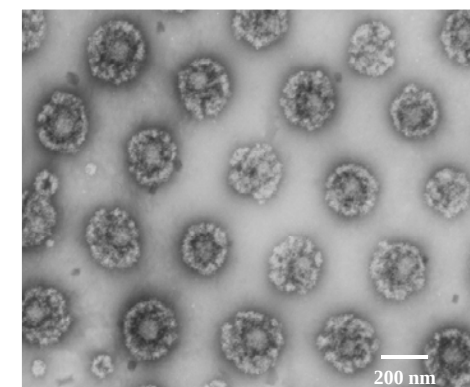
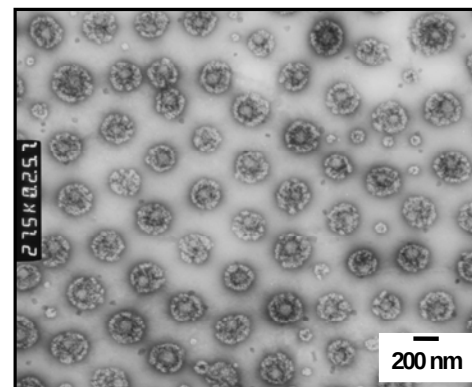
A3-14

アドバンス4 分散系の安定性

ナノ粒子の分散、自己組織化、凝集

A4-1

TEM Photograph of Core-shell Nanoparticles



The mean diameter of the particles; 260 nm

The core-to-shell weight ratio; 45:10

MAA/PEGMA molar ratio; 1:1

A4-2

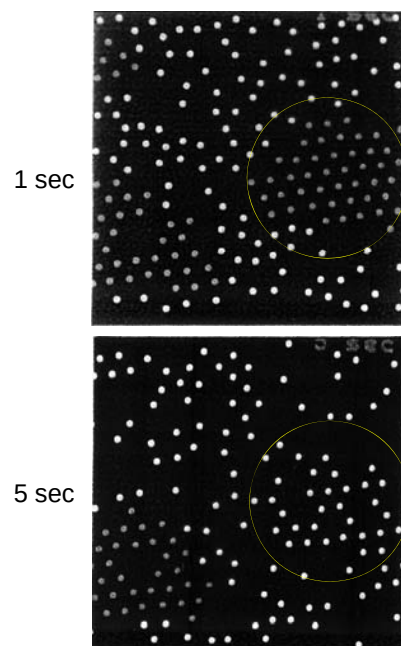


Figure 2. Variation of the two-state structure with time: latex N300, concentration 2.1%, $t = 24$ h. The original micrographs were taken by the Carl-Zeiss microscope. The successive five pictures show the particle distribution in a horizontal plane near the bottom of the observation cell at an interval of 1 s.

K. Ito, K. Nakamura and N. Ise, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 6955 (1988)

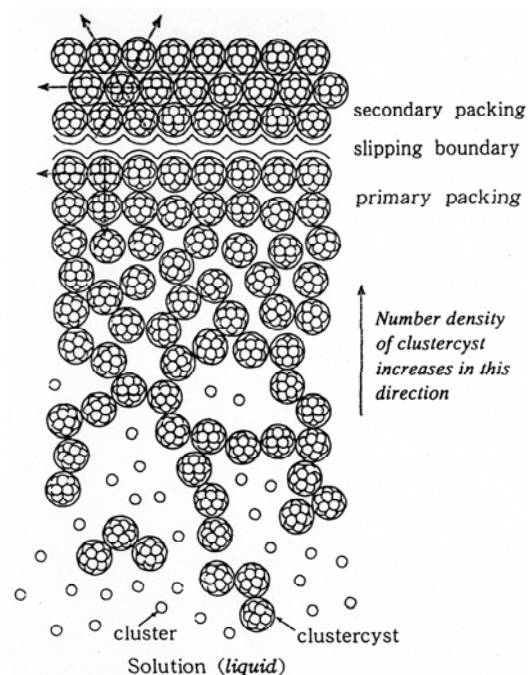
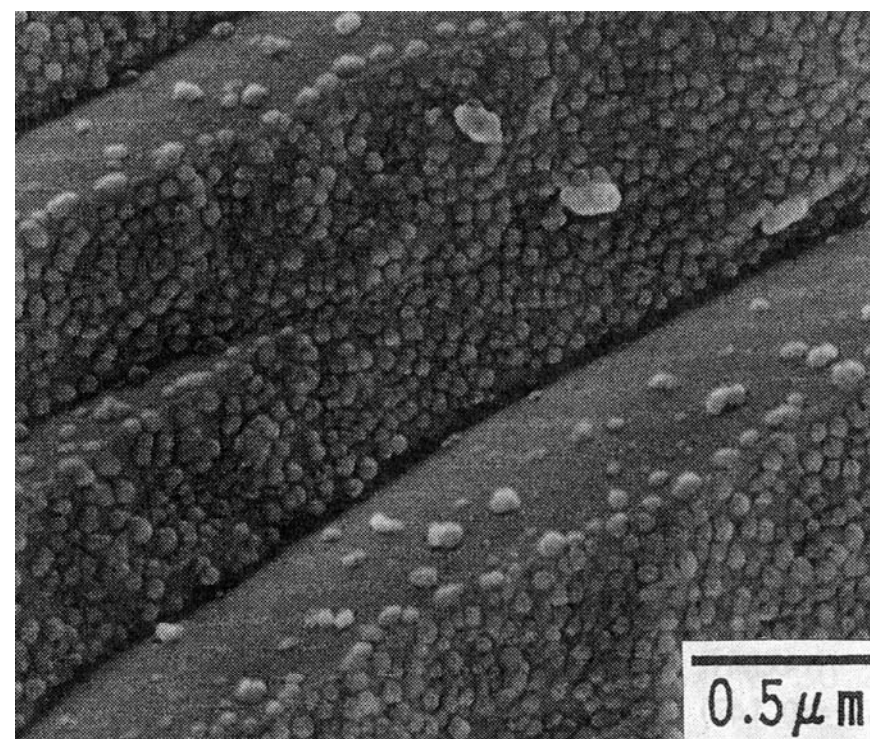


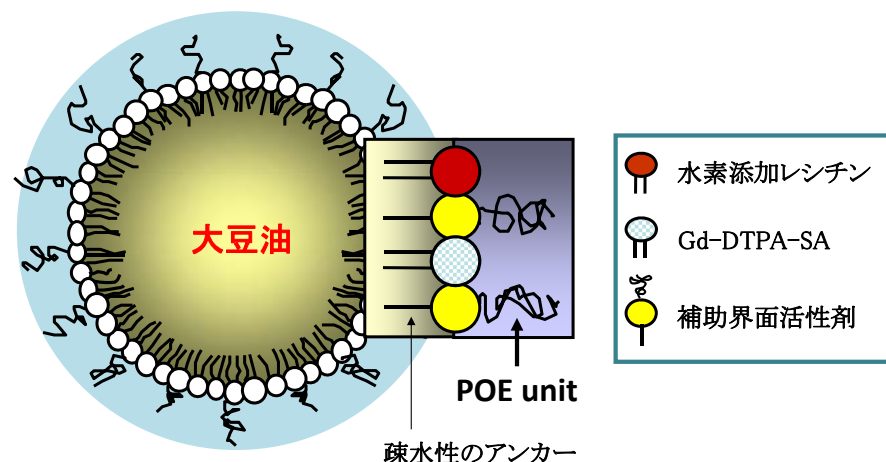
図12 溶液からの結晶成長機構のモデル図

A4-3



A4-4

Structure of Gd-nanoLE

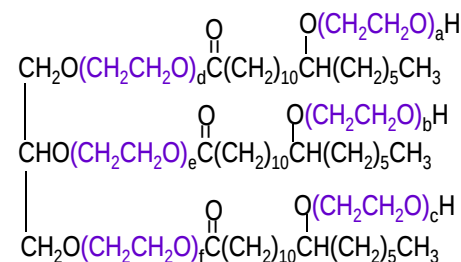


A4-5

Chemical Structure of Co-surfactants

HCO-60

(Polyoxyethylene 60 hydrogenated castor oil)



$$(a + b + c + d + e + f \cong 60)$$

Myrj53

(Polyoxyethylene 50 stearate)



Brij700

(Polyoxyethylene 100 stearylether)

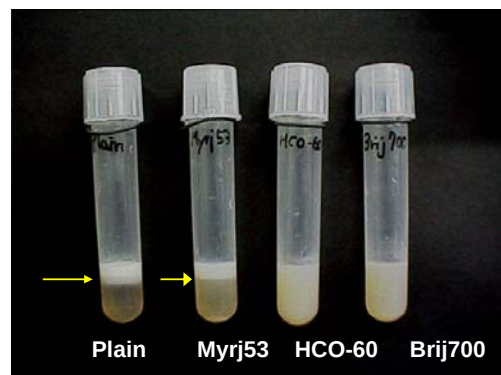


$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})$: Poxoxyethylene (POE) unit (hydrophilic)

A4-6

Stability of Gd-nanoLP in Serum

Standard-Gd-nanoLP was incubated at 37°C with **fresh serum** obtained from the hamster (serum : Gd-nanoLE = 5 : 1) and its phase separation behavior was observed until 48 h after being mixed.



The Gd-nanoLP with HCO-60 or Brij700 was very stable over 48 h after being mixed with serum, whereas the plain-Gd-nanoLP and Gd-nanoLP with Myrj53 was separated into two phases at 1 and 6 h after being mixed, respectively.

A4-7

Effect of Cosurfactant

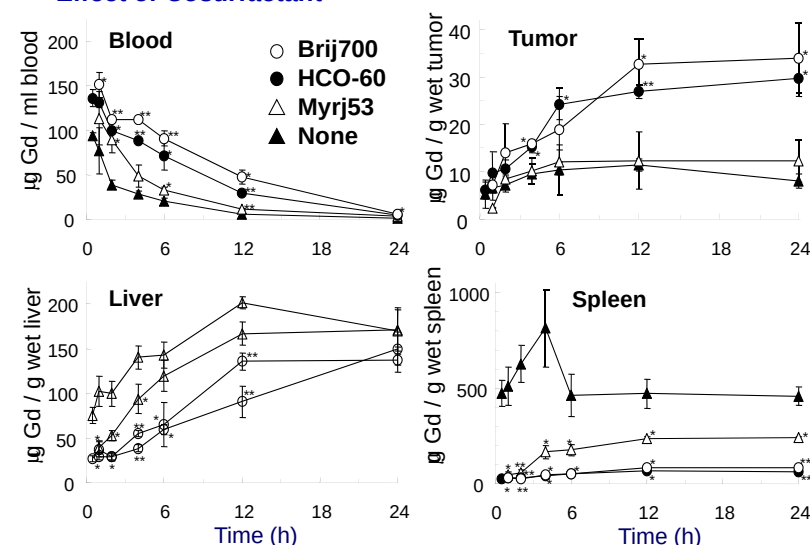


Figure 1. Effect of the type of co-surfactant on biodistribution after I.V. administration of standard-Gd-nanoLP at a dose of 1.5 mg Gd/ml/hamster. (closed triangle) Gd-nanoLP-PL; (open triangle) Gd-nanoLP with Myrj53; (closed circle) Gd-nanoLP with HCO-60; (open circle) Gd-nanoLP with Brij700. Each value represents the mean $\pm$ S.D. (n=3). * p<0.05 and ** p<0.01, significantly different from the Gd concentration of Gd-nanoLP-PL.

A4-8

アドバンス5

コーティング剤とナノテクノロジー

A5-1

表7 コーティング剤の分類

1] 湿式スプレー法

1) 高分子有機溶剤溶液

エチルセルロース、腸溶性・胃溶性高分子

2) 高分子水溶液

メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、
ヒドロキシプロピルセルロース、腸溶性高分子

3) 水系分散液

高分子ラテックス-アクリル系高分子、シリコン
擬ラテックス -アクリル系高分子、エチルセルロース
微粉碎有機粉体 -エチルセルロース
脂質エマルション-グリセリド
無機物超微粒子 -シリカゲル
LCST高分子 -メチルセルロース、
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、
ヒドロキシプロピルセルロース

2] 乾式

1) 機械的粉体被覆法

脂質、高分子、ワックス

2) 粉体熔融被覆法

脂質、ワックス、ポリエチレングリコール、
高級アルコール

3) 熔融液体スプレー法

脂質、ワックス、ポリエチレングリコール、
高級アルコール

4) 可塑剤スプレー法

高分子粉体

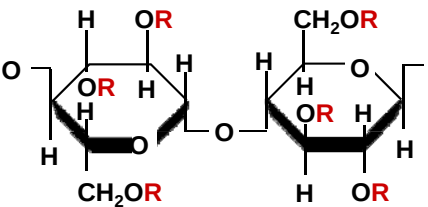
A5-2

表. 代表的な市販の溶液系コーティング用材料と芯粒子

種類	商品名	供給先	溶状	適用形態	主成分
溶液系膜剤	Kollidon VA64	BASFジャパン	水溶性	水溶液	6:4 Poly(Vinylpyrrolidone/Vinylacetate)
	Kollidon 20, 30	BASFジャパン	水溶性	水溶液	ポリビニルピロリドン (PVP)
	Opadry	日本カラコン	水溶性	水溶液	水溶性高分子、可塑剤、顔料などの混合物
	TC-5	信越化学	水溶性	水溶液	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)
	HPC-SL, SSL, SSM	日本曹達	水溶性	水溶液	ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)
	CMEC	フロイント産業	腸溶性	水-エタノール溶液	カルボキシメチルエチルセルロース (CMEC)
	HPMCP	信越化学	腸溶性	水-エタノール溶液	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)
	Eudragit E100	デグサジャパン	胃溶性	有機溶媒溶液	Poly(BMA/MMA/DAEMA)
	Eudragit L, S	デグサジャパン	腸溶性	有機溶媒溶液	Poly(MMA/MAA)
	Eudragit RS100, RL100	デグサジャパン	水不溶	有機溶媒溶液	1:2:0.1, 1:2:0.2 Poly(EA/MMA/TAMCl)

MAA: メタクリル酸, MMA: メタクリル酸メチル, EA: アクリル酸エチル, MA: アクリル酸メチル, TAMCl: trimethylammonioethylmethacrylate chloride, DAEMA: dimethylaminoethylmethacrylate, BMA: メタクリル酸ブチル

A5-3



Water-insoluble

Ethylcellulose (EC)

R: —H, —C₂H₅

Water-soluble

Hydroxypropyl cellulose (HPC)

R: —H or $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{—CH}_2\text{CH—O—} \end{array} \right]_m \text{H}$

Hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC)

R: —H, —CH₃ or $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{—CH}_2\text{CH—O—} \end{array} \right]_m \text{H}$

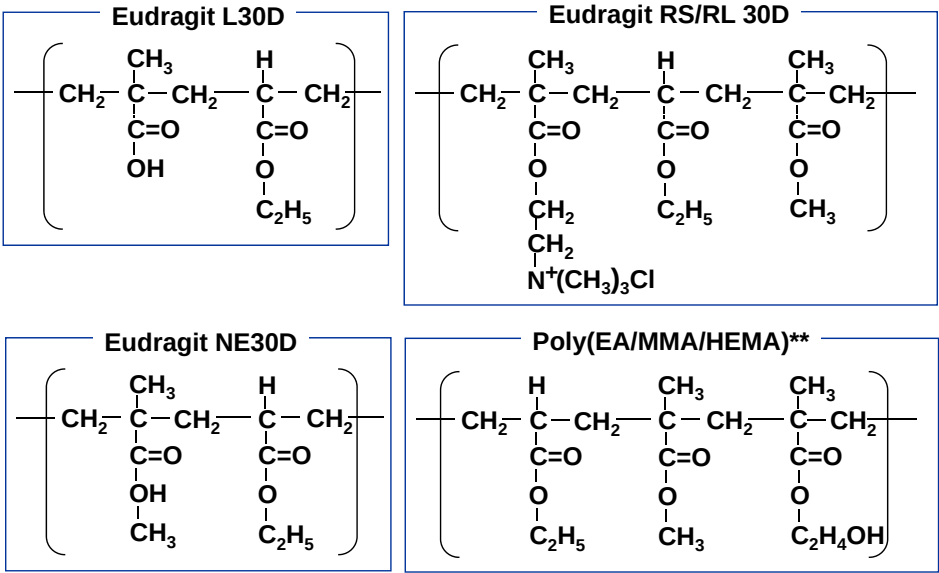
Chemical Structures of Typical Cellulose-Based Coating Materials (Solution-type)

A5-4

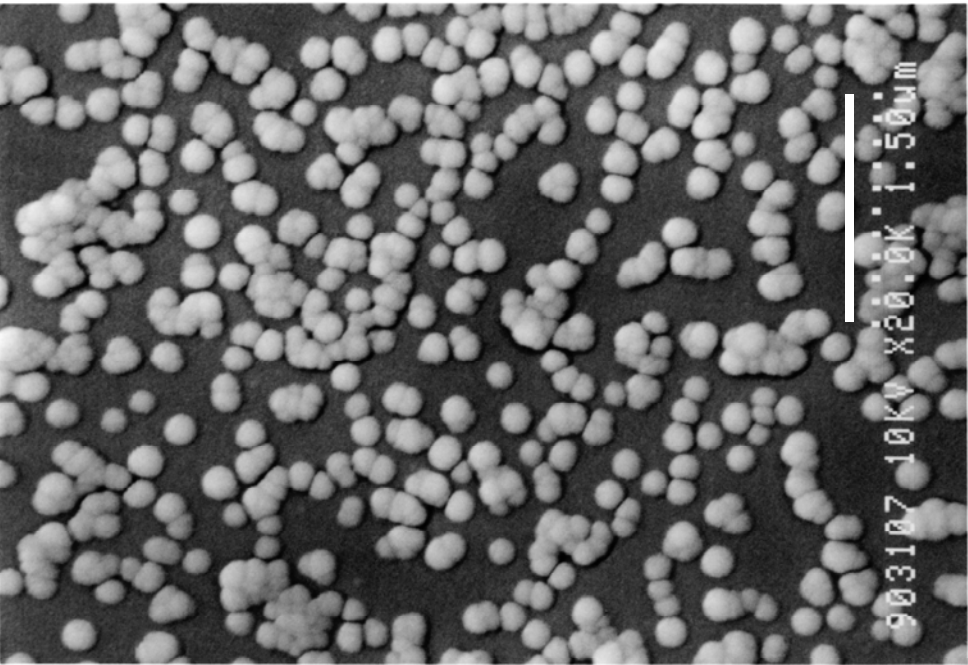
表. 代表的な市販の分散系コーティング用材料と芯粒子

種類	商品名	供給先	溶状	適用形態	主成分
分散系膜剤	EC N-10F	信越化学	水不溶	水系分散剤	エチルセルロース (EC)
	Aquacoat	大日本製薬	水不溶	擬ラテックス	エチルセルロース (EC)
	セリオスコート	旭化成	水不溶	擬ラテックス	エチルセルロース (EC)
	Surerease	日本カラコン	水不溶	擬ラテックス	エチルセルロース (EC)
	Eudragit RS30D	デグサジャパン	水不溶	擬ラテックス	1:2:0.1 Poly(EA/MMA/TAMCl)
	Eudragit RL30D	デグサジャパン	水不溶	擬ラテックス	1:2:0.2 Poly(EA/MMA/TAMCl)
	Eudragit NE30D	デグサジャパン	水不溶	ラテックス	2:1 Poly(EA/MMA)
	Eudragit L30D	デグサジャパン	腸溶性	ラテックス	1:1 Poly(MAA/EA)
	Eudragit FS30D	デグサジャパン	腸溶性	ラテックス	7:3:1 Poly(MA/MMA/MAA)
	Aquat	信越化学	腸溶性	水系分散剤	ヒドロキシプロピルメチルセル ロースアセテートサクシネート
芯粒子	Aquateric	FMC	腸溶性	水系分散剤	セルロースアセテートフタレート (CAP)
	Kollicoat MAE30D/DP	BASFジャパン	腸溶性	水系分散剤	1:1 Poly(EA/MAA)
	Kollicoat EMM30D	BASFジャパン	水不溶	水系分散剤	2:1 Poly(EA/MAA)
	Kollicoat SR30D	BASFジャパン	水不溶	水系分散剤	Polyvinyl acetate
	ノンパレル 101/103/105	フロイント産業		造粒物	ショ糖 - デンプン/ショ糖/乳 糖 - 結晶セルロース造粒物
	セルフィア 102/203/305/507/ SCP100	旭化成		造粒物	結晶セルロース造粒物

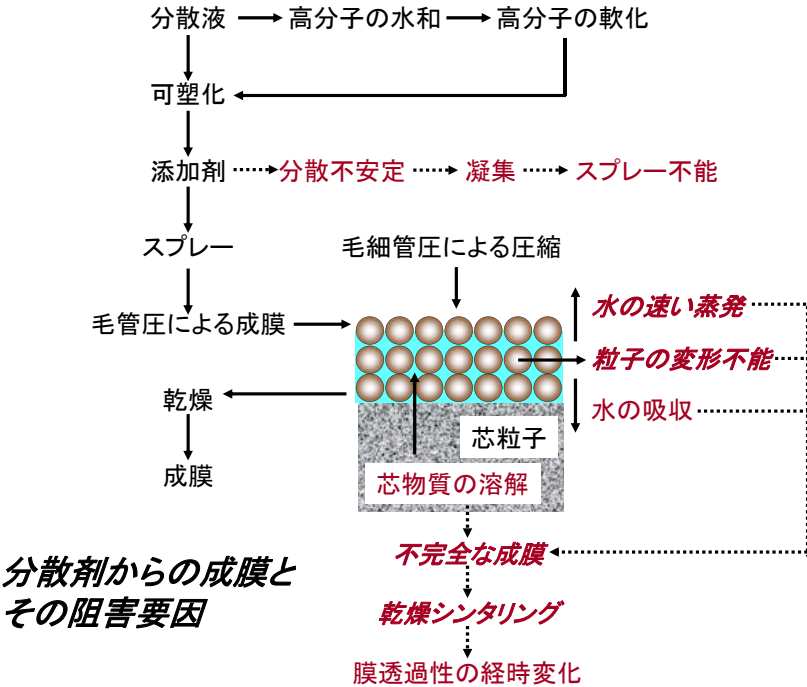
MAA: メタクリル酸, MMA: メタクリル酸メチル, EA: アクリル酸エチル, MA: アクリル酸メチル, TAMCl: trimethylammonioethylmethacrylate chloride, DAEMA: dimethylaminoethylmethacrylate, BMA: メタクリル酸ブチル



Chemical Structures of Typical Acrylate-Based Coating Materials (Latex type)



広川典夫氏撮影



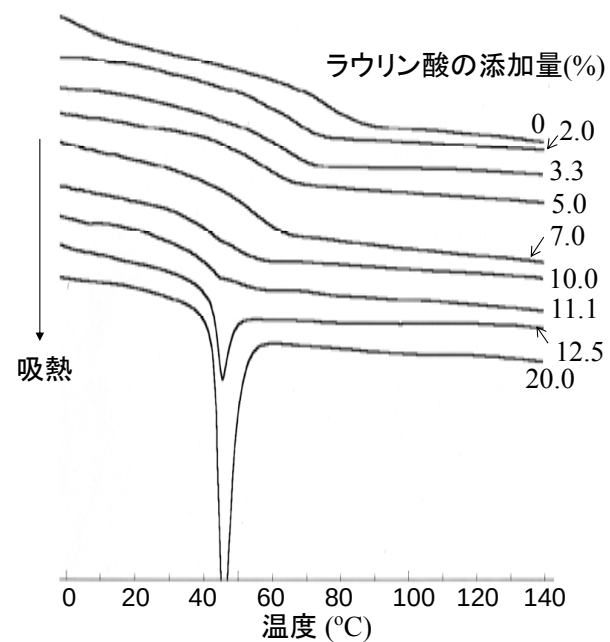


図. 6:12:9 Poly(EA/MMA/HEMA)にラウリン酸を混合し、あらかじめ140度に加熱した試料のDSC曲線

A5-9

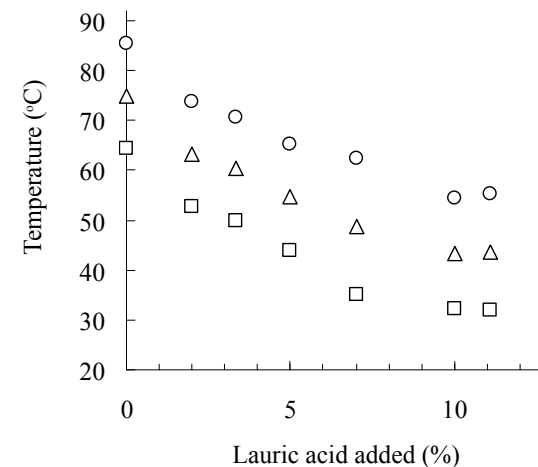


Fig. 8. Change of Onset (Circle), Middle (Triangle) and End-Point (Square) Temperatures of Glass Transition by adding Lauric Acid to 6:12:9 Poly(EA/MMA/HEMA)

A5-10

Thermomechanical Analysis (TMA)

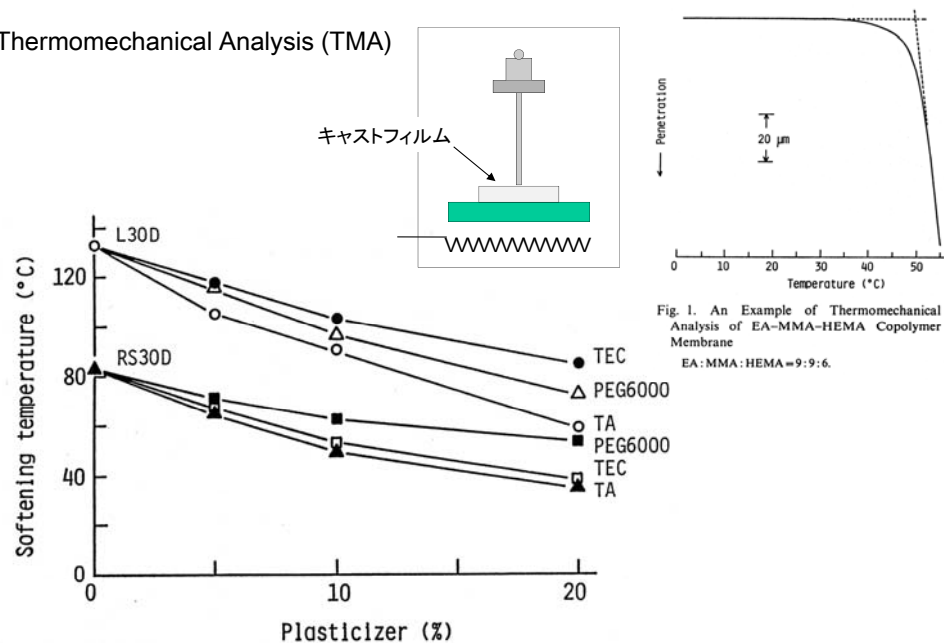


Fig. Effect of Plasticizers on the Softening Temperature of the Films Cast from Commercially Available Acrylic Polymer Latexes

A5-11

アドバンス6 医薬品添加剤とナノ粒子

A6-1

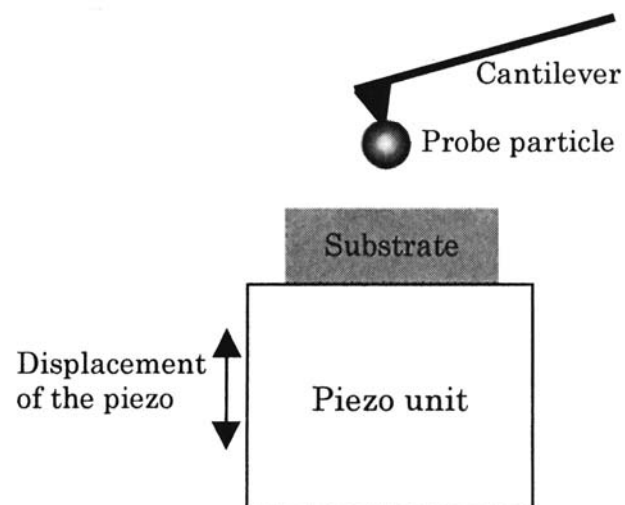


Fig. 1. Illustration of head unit of atomic force microscope. A probe silica particle was glued to the top of cantilever by epoxy resin and a substrate is a filler tablet. Adhesion force was measured between probe silica and a filler tablet.

A6-2

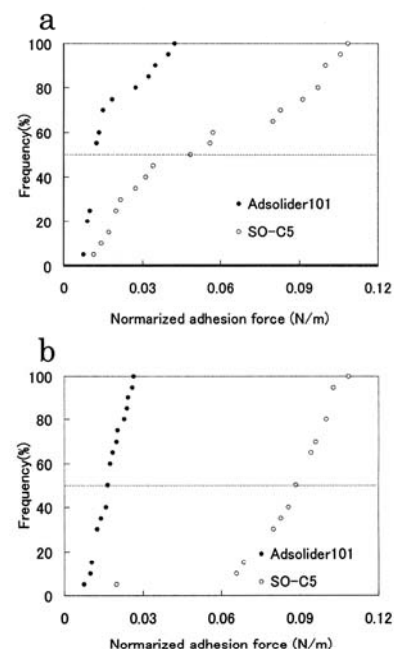


Fig. 4. Adhesion force measured by atomic force microscope between a silica particle and (a) Avicel PH101 tablet, (b) Tabletose80 tablet. This graph represents the cumulative of normalized adhesion force expressed in percentage.

Table II. Adhesion Force between a Silica and Filler Tablet

	Filler table	Median value (N/m)
Non-porous SO-C5	Tabletose80	8.9×10^{-2}
	Avicel PH101	4.9×10^{-2}
Porous Adsolider101	Tabletose80	1.7×10^{-2}
	Avicel PH101	1.2×10^{-2}

Note: Obtained adhesion force was normalized by Eq. (1).

$$F = 2\pi W \left(\frac{R_s R_f}{R_s + R_f} \right) \quad (4)$$

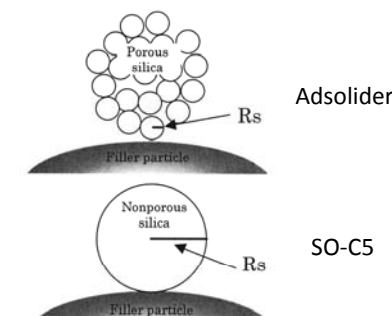


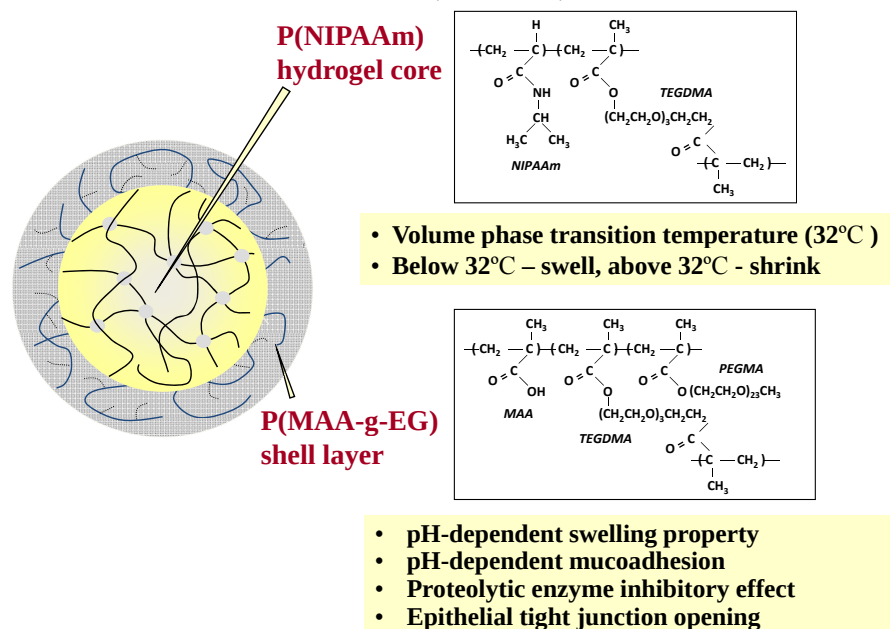
Fig. 5. Adhesion force was determined by the particle radius of curvature R_s at the contact point. Surface roughness of porous silica is contributed to reduce the adhesion force, whereas nonporous silica shows high adhesion force because of smooth surface structure.

Table III. Mean Particle Size and Specific Surface Area of Fillers

	Mean particle size (μm)	Specific surface area (m^2/g)
Tabletose80	83	0.41
Avicel PH101	62	1.11

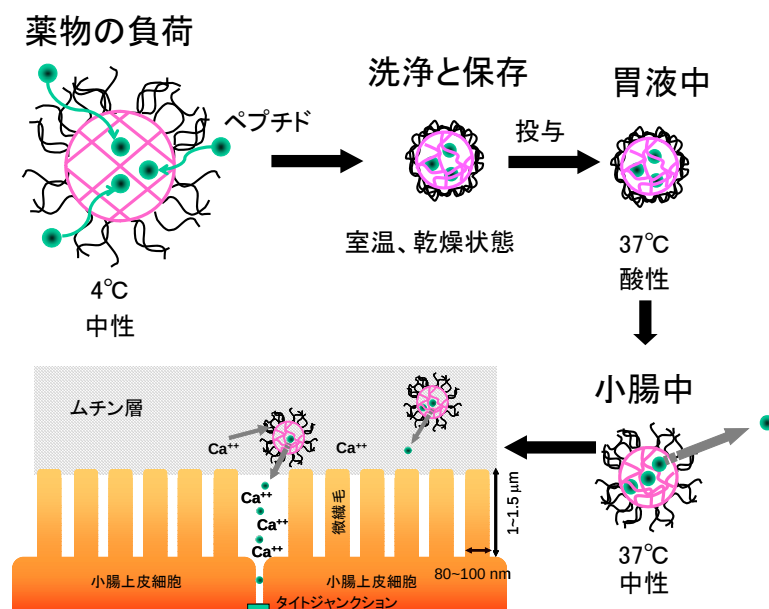
A6-3

Thermo- and pH-sensitive Core-Shell Nanoparticles (CSNPs)



A6-4

Proposed system for delivering unstable drugs to epithelial cell surface



A6-5

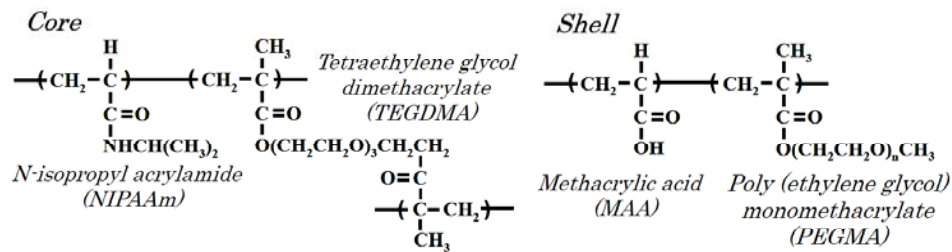


Fig.2 Monomer structure of hydrogel core

Fig.3 Monomer structure of shell layer

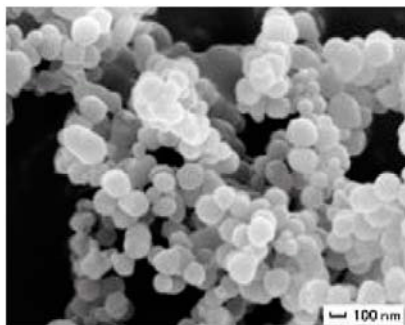


Fig.4 SEM image of core-shell nanoparticles

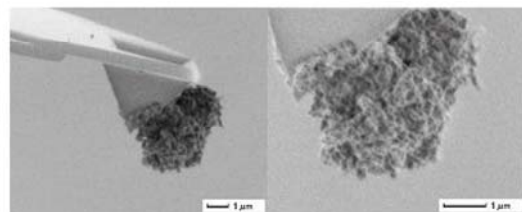


Fig.5 SEM images of core-shell nanoparticle colloidal probe

A6-6

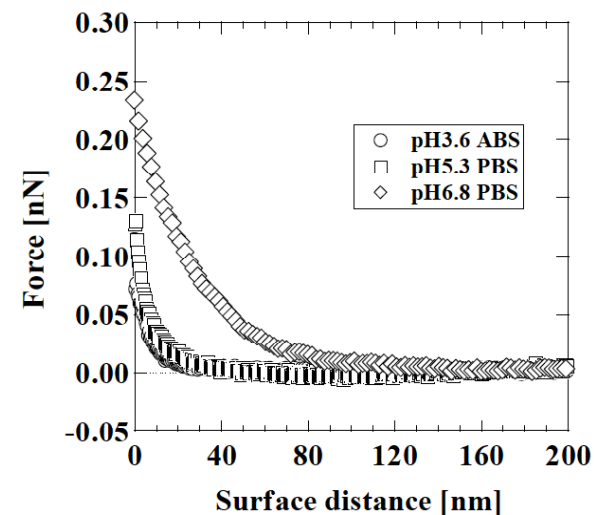


Fig.10 Force curve during approaching process between nanoparticle and mucin in liquid

A6-7

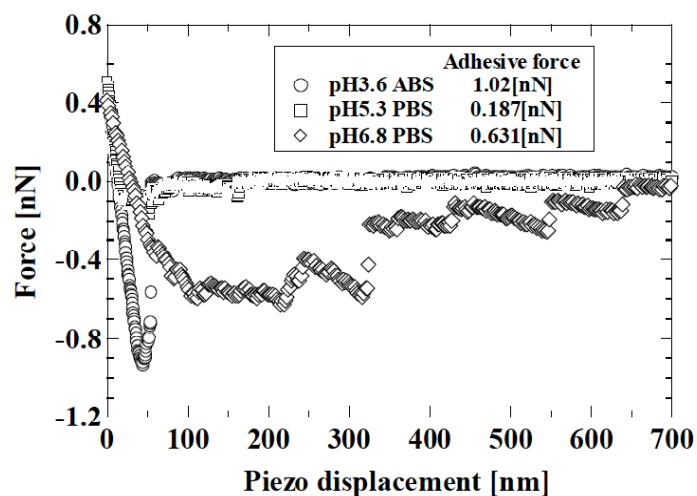


Fig.11 Force curve during separation process between nanoparticle and mucin in liquid

A6-8