

学籍番号						氏名	評価

裏書禁止

[1] 次の言葉、事項を簡潔に説明しなさい。（5点×6＝30点）

- 1) コーティングの目的（教科書 278 頁）
 1. 外観を改善し、商品価値を高める。
 2. 苦味や悪臭、色などをマスクする。
 3. 環境因子からの有効成分の保護と安定化をはかることができる。
 4. 剤形内で相互作用を起こす薬剤を分離し、保存時における配合変化を防止する。
 5. 薬剤の体内での吸収部位を調節する。
 6. 徐放化によって薬剤に遅効性または持効性を付与する。
- 2) シームレスミニカプセル（教科書 277 頁）

同心二重ノズルの内側ノズルから核液、外側ノズルから被膜液が、被膜液の凝固液中に吐出されると、表面張力によってくびれ、瞬間的に核液が被膜液で包み込まれて均一な粒子径の球状カプセルが形成される。このようにして製したカプセルをシームレスミニカプセルという。
- 3) 粉体の混合度の評価（教科書 257 頁）

混合粉体の n 個所からサンプルを採り、薬物含有濃度 C_i g/g を測定し、次式で濃度のバラツキを計算する。

$$\sigma^2 = \sum (C_i - C_0)^2 / (n-1)$$
 この標準偏差 σ が大きいほど粉体中の薬物濃度がバラツキていることになり、混合度が低いと評価される。 C_0 は仕込み量によって定まる平均濃度である。採取するサンプルの量は、最小服用単位とするのが普通である。
- 4) 固体分散体（教科書 34, 184 頁）

水溶性の高分子などの添加剤中に薬物を分子レベルで分散させて非晶質化させた複合粉体のこと。高分子は結晶化を抑制する効果がある。薬物が難水溶性であっても、高分子の溶解に伴って分子状で溶解し、吸収を高める効果がある。
- 5) 口腔内に適用する錠剤（教科書 270 頁）以下の 4 種類が日本薬局方に規定されている：
 1. トローチ剤 — 口腔または咽頭粘膜などに局所適用し、崩壊は遅い。
 2. 舌下錠 — 舌の下部で急速に崩壊・溶解させて、口腔粘膜から薬物を吸収させる全身適用製剤である。
 3. バッカル錠 — 薬物を口腔内で徐々に溶解させ、口腔粘膜から吸収させる全身適用製剤である。
 4. 付着錠 — 口腔粘膜に付着させて用いる錠剤である。
- 6) 口腔内崩壊錠（教科書 268 頁）

口腔内で唾液のみで速やかに溶解又は崩壊させて服用できる錠剤である。高齢者の服用性改善などを目的に開発された。十分な硬度を有しながらも速やかな崩壊、苦みを有する薬物の苦みマスク、徐放性を付与する必要がある場合の製剤設計・製剤技術などが重要な課題である。

[2] (応用) 湿式顆粒圧縮法で結合剤を粉末で添加・混合したのち、水を加えて造粒した。これを用いて錠剤を製したところスティッキングやバインディングが発生した。顆粒を顕微鏡で観察したところ、造粒されていない微粒子が多数存在することが分かった。そのため、造粒時の水の量を増やして微粉末が残らないようにして製した顆粒を用いたところ、このような打錠障害を防ぐことができた。下に示した模式図を参照して、この原因について説明しなさい。（10点）

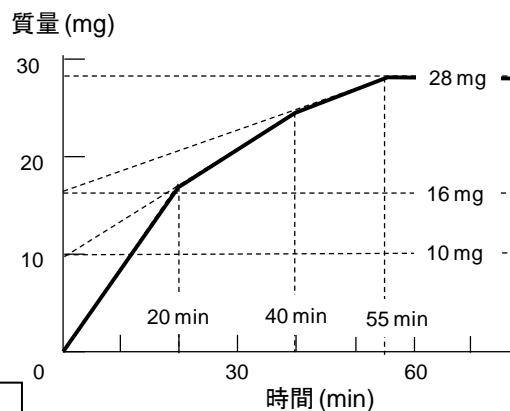
図 A の造粒が不完全で未造粒の粒子が多数残っている場合には、滑沢剤のみならず薬物や結合剤粒子も、打錠時の臼杵表面に接触することになる。特に結合剤粒子は、臼杵表面での付着や摩擦の増大をもたらし、これはスティッキングやバインディングの発生につながる。これを防ぐために、B のように微粒子が残らなくなるまで造粒してから、滑沢剤を顆粒表面に単粒子層として付着させる。これにより、臼杵表面には十分量の滑沢剤粒子が供給され、結合剤粒子の臼杵表面との直接接触を防止し、上記打錠障害を避けることができる。

不完全な造粒 微粉末が残らない程度まで造粒

未造粒粒子の除去によるスティッキングやバインディングの防止

[3] 粒子径が大、中、小の三種類の粒子から成る粉体を水中に均一に分散・懸濁させて沈降実験を行い、沈降天秤法で沈降距離 h の位置で沈降量を測定したところ、図の実線の結果を得た。この結果が得られる理由を説明し、大、中、小の粒子径の粉体の質量比を求めなさい。(10点)

20分までは大中小の粒子が沈降して16mgの沈降量が検出されている。20分で大粒子の沈降が終了し、その後40分までは中小の粒子の沈降によって沈降量が増加し、40分で中粒子の沈降が終了する。40分以降の沈降量の増加は、小粒子のみの沈降による。小粒子の沈降は55分で終了し、以降、沈降量の増加は止まる。これは、小粒子は0-55分の間、一定の速度で沈降し、 $28-16=12$ mgの沈降量の増加に寄与していたことを示している。0-40分の間は、中小の粒子の沈降が起こっており、中粒子は沈降量の増加に、最終的に $16-10=6$ mg分の寄与をしていることが分かる。残る $28-12-6=10$ mgは、大粒子の沈降による沈降量の増加である。



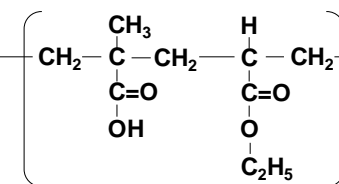
従って大中小の質量比は $10 : 6 : 12 = 5 : 3 : 6$

答 5 : 3 : 6

[4] アクリル系コーティング剤を二種類挙げ、それぞれについて化学構造の特徴、物性と用途との関係を説明しなさい。(10点)

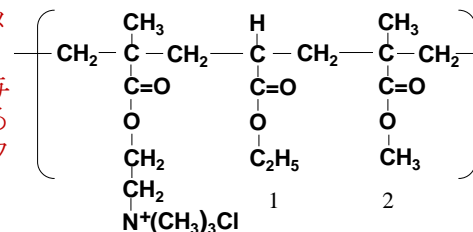
1) Eudragit L30D

陰イオン性のメタクリル酸を含むため、酸性では溶解せず、中性以上のpHで溶解する。腸溶性被膜剤として用いられる。高分子ナノ粒子の水系分散剤としてスプレーコーティングされる。



2) Eudragit RS/RL30D

疎水性で軟化温度が低いアクリル酸エチルと疎水性で軟化温度が高いメタクリル酸メチルを1:2で含んでおり、これだけだと固い疎水性の高分子となる。ここに、四級アンモニウム塩を少量添加して、吸水性を付与している。高分子ナノ粒子の水系分散剤としてスプレーコーティングすると、膜は水中でゲル化して、徐放性膜となる。RLとRSは四級アンモニウム塩の含有率が異なり、膜透過速度が異なる。



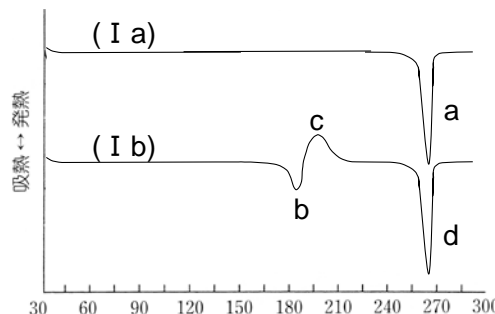
徐放性被膜剤として用いられる。その他、Eudragit NE30Dなど。

[5] 固体医薬品の示差走査熱量測定法(DSC)について、以下の質問に答えなさい。(10点)

1) 固体薬物I及びIIについて、それぞれ二種類の粉体a及びbのDSCの結果を図に示す。これらのデータをもとに、Ia、Ib、IIa、IIbは室温でどのような固体であることを説明しなさい。

(薬物I)

Iaはa点に単一ピークを持っている。これはIaの融点と考えられる。Ibはb点に融点を持ち、引き続きc点で発熱ピークを示す。これは、準安定形結晶であるIaがb点で融解し、直ちに安定形結晶に転移したためと考えられる。この安定形結晶はIaと同一であることはその融点dがIaの融点aと一致していることから分かる。以上、Iaは安定形結晶、Ibは準安定形結晶であると判断される。



(薬物II)

IIaはa点に単一ピークを持っている。これはIIaの融点と考えられる。IIbは110°C付近にガラス転移点を持ち、この温度で過冷液体となる。温度の上昇に伴って粘度が下がり結晶が析出しやすくなり、b点で結晶化することによる発熱ピークが観察される。この時析出した結晶は、c点で融解しており、これはIIaの融点と一致していることから、固体IIaと同一であることが分かる。以上、IIaは安定形結晶であり、IIbはガラス状態の非晶質固体であると判断される。

