

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) 製剤均一性試験法（教科書 411 頁）：個々の製剤の間での有効成分の均一性の程度を示すための試験法であり、製剤含量の均一性は含量均一性試験法または質量偏差試験法のいずれかの方法で試験される。質量偏差試験は、有効成分濃度（有効成分質量を製剤質量で割ったもの）が均一であるという仮定で行われる試験であるため、試験の適用範囲が限定されているのに対し、含量均一性試験は、製剤個々の有効成分の含量を測定し、それぞれの成分の含量が許容域内にあるかどうかを確認する試験で、すべての製剤に通用可能である。
- 2) 臨界相対湿度（教科書 125 頁）：水溶性かつ結晶性の医薬品では、相対湿度がある臨界値を超えると吸湿量が急激に増大し、ついには潮解する。このときの相対湿度を臨界相対湿度 **critical relative humidity (CRH)** と呼ぶ。**CRH** は粉体の飽和水溶液の蒸気圧に等しい大気中の相対湿度として表したものとイえる。**CRH** 以上の相対湿度では吸着された水分によって飽和水溶液が希釈されるため、固体がさらに水膜中に溶解し、吸湿が進行する。**CRH** をもつ 2 種以上の粉体を混合した場合、混合物の **CRH** は各成分の **CRH** の積に等しい。
- 3) クロスカルメロースナトリウム（教科書 347 頁）
水溶性が高いカルメロースナトリウムを内部架橋したものである。液の pH にはあまり影響を受けず、崩壊圧が高いので、初期崩壊に優れている。各種崩壊剤の中では崩壊力が最も強いものに属し、“Super disintegrant” の一種である。
- 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。このようにして非晶質化ができる薬物の含有率は 20-30% であることが欠点である。
- 5) FAPG 基剤（教科書 358 頁）
リオゲルの一種。FAPG 基剤はステアリルアルコールなどの脂肪族アルコールをプロピレングリコール中に懸濁させたものであり、クリーム状の外観を有し、水洗可能である。
- 6) 親水クリームの相転移（教科書 356 頁、講義資料 62 頁）
約 75°C に加温して調製したときは w/o エマルジョンが形成される。これをかき混ぜながら室温まで冷却すると界面活性剤が水和して親水性になり水相に溶けやすくなり、その結果水相が連続相になり、o/w 型エマルジョンに転相して軟膏様に固まる。また、皮膚に塗擦すると水分が蒸発し w/o 型に転相するが、水を加えれば再び o/w 型となり、温水により洗浄できる。

[2] セルロース系添加剤を四種類挙げ、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。(20点)

1) メチルセルロース **R: -H, -CH₃**

水溶性であり、注射剤の増粘剤や造粒時の結合剤として用いられる。

2) エチルセルロース **R: -H, -C₂H₅**

水に不溶である。有機溶媒に溶ける。そのため、かつては有機溶媒溶液としてフィルムコーティングされたが、現在は水系分散剤が開発されている。フィルムは水に不溶であるため、徐放性製剤を製するために用いられる。

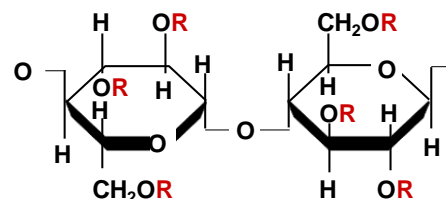
3) ヒドロキシプロピルセルロース **R: -H or $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{---CH}_2\text{CH-O---} \end{array} \right]_m \text{H}$**

水と有機溶媒に溶ける。通常は水溶液として胃溶性フィルムコーティングする。防湿性は低いが、柔軟な膜形成により錠剤や粒子を保護する。また、造粒時の結合剤としても用いられる。

4) ヒプロメロース **R: -H, -CH₃ or $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{---CH}_2\text{CH-O---} \end{array} \right]_m \text{H}$**

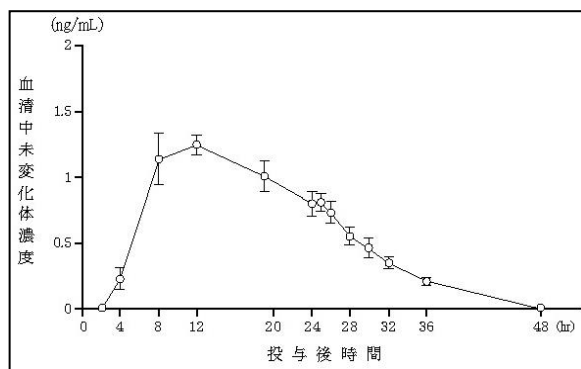
有機溶媒にはほとんど溶けない。水を加えると膨潤し、粘稠性のある液となる。通常は水溶液として胃溶性フィルムコーティングする。防湿性は低いが、柔軟な膜形成により錠剤や粒子を保護する。また、造粒時の結合剤としても用いられる。

その他



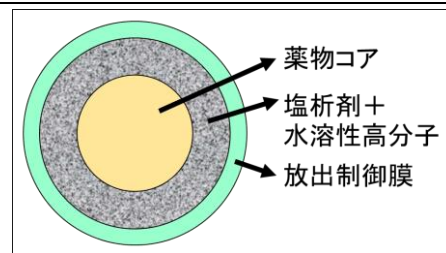
[3] ホクナリンテープを 24 時間単回適用したときのツロブテロール血清中未変化体濃度の経時変化を図に示す。この血中動態から考えられる本製剤の特徴について論じなさい。(15 点)

本剤は支持体、薬物（ツロブテロール）＋粘着剤、ライナーからなるテープ剤である。気管支拡張に用いられる薬物の血中濃度をみると、吸収は遅延時間を持ってゆっくりと始まり、8-12 時間で最高血中濃度はようやくピーク値に達する。24 時間後に剥離することにより、それまでと比べて早い速度で血中濃度が減衰することから、24 時間までは吸収が持続している。吸収速度が一定であれば 12-24 時間では血中濃度が一定になるはずであることから吸収速度は次第に減少していると考えられるものの、血中濃度は高いレベルを保持している。これらのことから、就寝前に貼付することにより、早朝に発現しやすい症状を有効に抑制するには合理的な動態になるように製剤が設計されている。



[4] ベシケア OD 錠に含まれる薬物含有粒子の構造概念図を下記に示す。ただし、本製剤単回投与後の薬物血中動態をベシケア素錠と比較したところ有意差は認められなかった。図の粒子に用いられている添加剤がどのような役割を果たしているか説明しなさい。(15 点)

ベシケア OD 錠は口腔内で崩壊し図の粒子を放出する。唾液が粒子に浸透し、低分子量で溶解しやすい塩析剤が速やかに溶解する。共存する水溶性高分子はこの塩析剤の効果によって水和・溶解が阻止されて、緻密な層を形成したままであり、薬物コアからの薬物の拡散を抑制するため粒子からの薬物放出が起こらず、口中での苦味は抑制される。胃に移行すると、塩析剤が放出制御膜を通して放出され、粒子内部での塩析効果は弱くなり、水溶性高分子は溶解し始め、薬物拡散抑制効果は弱くなる。その結果、粒子からの薬物溶出が起こるようになる。薬物血中動態が素錠と変わらないのは、この放出制御膜は、水溶性高分子の放出を抑制する働きを有するものの、低分子薬物透過抑制効果はほとんど無いと考えられる。



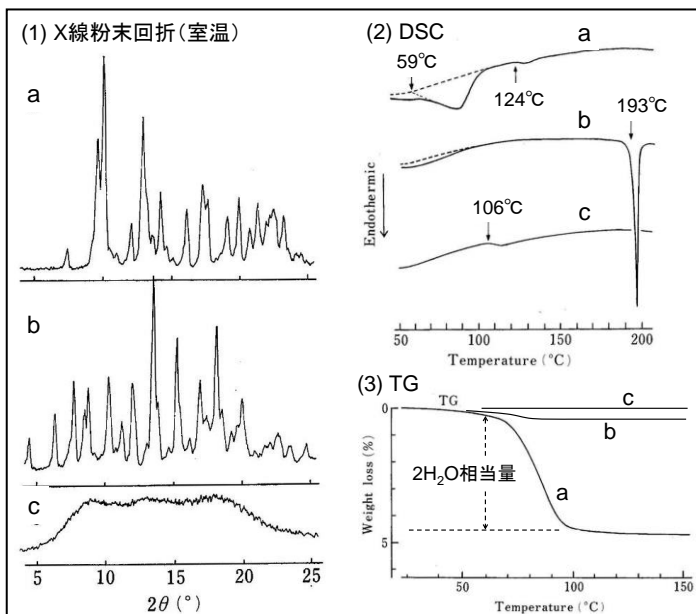
[5] 図はエリスロマイシン固体の分析データである。これについて以下の質問に答えなさい。(20 点)

1) a, b, c はどのような固体であるか、データをもとに説明しなさい。

a) (1) a から結晶である。(3) a から、この結晶は 2 分子の水を含んでいる。(2a, 3a) から低温の 59-90°C の広範囲で徐々に脱水することから、弱い結合で水を保持した 2 水和物結晶であることが分かる。(2) a から、脱水和した後、結晶性を保持し、これは 124°C で転移して非晶質になると予想される。

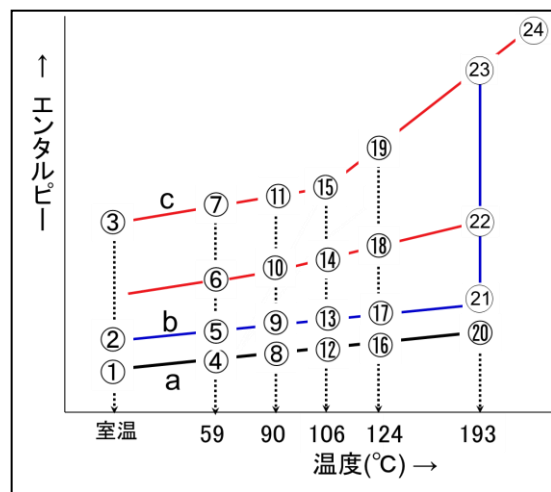
b) (1) b から結晶であり、(2) b から、193°C で融解する無水物結晶 (3b) であることが分かる。

c) (1) c から非晶質であり、(2) c からガラス転移温度は 106°C である。



2) a を加熱していったとき、エンタルピー—温度線図上でどのルートを通ると考えられるか説明しなさい。

a は①から吸熱して 59°C から 90°C まで徐々に結晶水を放出していく。この間、薬物分子は水和したものと脱水和したものとが混ざった状態で結晶状態を保っていると考えられる。この間、脱水に伴って薬物分子は、全体としては (平均的には) ①→④→⑩のように変化すると考えられる。90°C で脱水和が完了した結晶は不安定ながら、ガラス転移が 106°C であることから推察されるように、分子運動が弱いため相転移は困難である。その後温度が 124°C に達して初めて非晶質に変化できるようになる。従って、①→④→⑩→⑭→⑱→⑲→⑳→㉓→㉔のように変化すると考えるのが妥当である。



[答] ① → ④ → ⑩ → ⑭ → ⑱ → ⑲ → ⑳ → ㉓ → ㉔