

学籍番号					氏名	評価
					<b>解答例</b>	

## 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) ホクナリンテープ (教科書 363 頁、講義資料 32-33 頁)  
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。その後、吸収速度は次第に減少してはいるものの、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。
- 2) 相当径 (教科書 105 頁)  
一般的には不規則な形状をしている粒子について、その特性として測定された体積、表面積、沈降速度などの物性と同等の物性値を持つ規則形状で同密度を持つ粒子の大きさをもって粒子径としたものを相当径と称する。
- 3) 油脂性坐剤基剤 (教科書 361、362 頁)  
代表例はカカオ脂とハードファットである。カカオ脂はパルミチン酸、ステアリン酸などの混合トリグリセリドである。天然脂質であることから酸敗しやすく、また結晶多形が存在することが欠点である。ハードファットは天然油脂に水素添加・加水分解して得られる飽和脂肪酸を再びエステル化して得られるモノー、ジー、トリグリセリドの混合物であり、化学的に安定で、結晶多形もわずかである。適用後、体内で融解して薬物を放出する。
- 4) リオゲル (教科書 358 頁)  
炭化水素やエステル類を連続相をとってステアリン酸アルミニウムなどのゲル化剤でゲル化したもの。代表的な FAPG 基剤は、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る。クリーム状の外観を有し、水洗可能である。
- 5) 油(植物油)性経口剤からの難水溶性薬物の吸収 (アドバンス A2-13~21)  
植物油は胆汁酸の存在下、リパーゼで加水分解を受け、モノグリセリドと脂肪酸になる。これらから、カルシウムの下で脂肪滴残渣、粘性等方液滴、脂肪酸カルシウムのラメラ粒子、混合ミセルが生成し、薬物はこれらに取り込まれるか、遊離状態で上皮細胞に移行する。上皮細胞では植物油分解物からトリグリセリドが再合成され、キロミクロン(CM)が合成される。油水分配率の常用対数が 6 以上の疎水性薬物は CM のトリグリセリド核に分配し、リンパ系経由で体循環に移行し、それより分配率が低い薬物は門脈血に吸収されて体循環に移行する。
- 6) Ordered mixture (教科書 257 頁、アドバンス A3-23)  
異種粒子間で付着などの相互作用が強く、粒子径が成分粒子間で著しく異なる場合に、微粒子が粗粒子表面に付着・被覆した混合状態になり、これを Ordered mixture と称する。

[3] 均一な粒子径を持つ二種類の顆粒の等量混合物から 200 mg の錠剤を製した場合、1) 粒子径は等しい、2) 粒子密度は共に  $1.0 \text{ g/cm}^3$ 、3) 粒子形状は共に立方体であると仮定して、以下の質問に答えなさい。ただし、錠剤の質量の変動はゼロであるとする。(16 点)

- 1) 顆粒の粒子径が  $1000 \mu\text{m}$  である場合、錠剤の薬物含有率の平均値は表示値+1.2%、変動係数  $s$  は 7.1% であった。この結果は、日本薬局方・薬物含量均一性試験に適合するか否かを説明しなさい。  
(教科書 412-413、アドバンス A3-10)  
平均値が表示値+1.2%であることより基準値=平均値となる。  
従って、判定値は  $2.4 * s$  (標準偏差%=変動係数)となり、これは  $2.4 * 7.1 = 17.0$  となる。  
適合基準は 15%であることから不適合となる。

答 不適合

- 2) ランダム混合物が形成されたとして、薬物含有率の変動係数を 2%以下にするには粒子径をいくらにすればよいか。ただし、 $80^{1/3} = 4.31$  とする。  
(アドバンス A3-22)  
錠剤を構成する全粒子数を  $n$  とする。  
 $[nP(1-P)]/(nP)^2 = 0.02^2 = 0.0004 \quad \therefore (1-0.5)/(0.5n) = 0.0004 \quad \therefore 1-0.5 = 0.0002n \quad \therefore n = 0.5/0.0002 = 2500$   
従って、薬物含有粒子数は 1250 個である。  
錠剤重量は 200 mg であることから、薬物含有粒子の全質量は 100 mg であり、その一個あたりの質量は：  
 $100/1250 = 0.08 \text{ (mg)}$   
粒子密度は  $1 \text{ mg/mm}^3$  であることから、粒子体積は  $0.08 \text{ mm}^3$   
粒子径は  $= 0.08^{1/3} = 0.431 \text{ (mm)}$  従って、 $431 \mu\text{m}$  以下にすればよい。

答 431  $\mu\text{m}$  以下

[4] カプセルへの顆粒の充填について、以下の問に答えなさい。(16 点)

1) 硬カプセルに、薬物含有率 20%、かさ密度 0.45 g/mL の顆粒を充填し、薬物 40 mg を含むカプセル剤にするには、内容量が何 mL の硬カプセルを用いなければならないか。計算の過程も示しなさい。

(教科書 119 頁、演習実習ⅢB)

充填する顆粒の質量:  $0.040/0.20=0.20$  (g)

充填する顆粒のかさ体積:  $0.20/0.45=0.44$  (mL)

答 0.44 mL

2) 同量のこの顆粒を打錠して直径 8.0 mm、空隙率 15.0%、薬物含量 40 mg の錠剤を製した時、錠剤の厚みはいくらになるか。計算の過程も示しなさい。ただし、原料混合粉末の真密度は 1.50 g/mL、錠剤の形状は円盤状とする。

(教科書 119 頁、演習実習ⅢB)

一錠の質量は 0.20 g、実質の体積は  $0.20/1.50$  mL、これが空隙率 15.0%の錠剤になったとき

の錠剤の体積は  $0.20/1.50/0.85$  mL となる。錠剤の厚みを  $h$ 、直径を  $d$  とすると、

$\pi d^2 h/4 = 0.20/1.50/0.85$ 。従って、 $h = 4 \cdot 0.20/1.50/0.85 / (\pi \cdot 0.8^2) = 0.312$  (cm)

答 3.1 mm

[5] 注射用アルプロスタジリアルファデクス中の  $\alpha$ -シクロデキストリン (CD) は、プロスタグランジン E1 (PG) をモル比 1: 1 (PG-CD) で包接する。注射用アルプロスタジリアルファデクス (40  $\mu$ g) を 25°C、1 mL 注射用水に溶解した。この時、65%の PG が CD から解離していた。PG の CD への包接化の平衡定数  $K$  ( $L \cdot mol^{-1}$ ) はいくらになるか。計算の過程も示しなさい。ただし、この注射用粉末には PG が 112.8 nmol、CD が 1370 nmol 含まれるとする。(8 点)

(アドバンス A2-29)

$(PG) + (CD) \rightleftharpoons (PG-CD)$ ,  $K = [PG-CD] / ([PG] \cdot [CD])$

$PG(112.8 \cdot 0.65 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3) + DEX(1370 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3 - 112.8 \cdot 0.35 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3) = PG-DEX(112.8 \cdot 0.35 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3)$

$K = (112.8 \cdot 0.35 \cdot 10^{-6}) / ((112.8 \cdot 0.65 \cdot 10^{-6}) \cdot (1370 \cdot 10^{-6} - 112.8 \cdot 0.35 \cdot 10^{-6})) = 4.05 \cdot 10^2$

答 405  $L \cdot mol^{-1}$

[2] エリスロマイシン (EM) の粉末固体が非晶質である場合、その溶解熱の温度依存性を溶解速度から求める方法について説明しなさい。(10 点)

(アドバンス A1-8~9)

種々の温度で、pHを変化させ、水中で安定な水和物の平衡溶解度(固体懸濁液を振とうして溶解平衡に達したときの濃度)を測定する。

水和物を用いて種々の pH と温度で回転円盤法での溶解速度を測定し、平衡溶解度との関係を検量線とする。

非晶質結晶では、水和物への速やかな転移によって正確な平衡溶解度溶解は求められないが、回転円盤法を行うと初期の溶解速度は非晶質固体の溶解度を反映すると考えられる。

初期溶解速度と水和物結晶から求めた検量線から、非晶質の種々の温度における平衡溶解度を推定する。

このようにして求めた非晶質固体の溶解度の自然対数を対応する絶対温度の逆数に対してプロット(ファンホッフプロット)すると、その勾配が  $-\Delta H/R$  ( $R$ : 気体定数)になり、この勾配を種々の温度で求めると溶解熱  $\Delta H$  の温度依存性を求めることができる。

[6] 共に 1 日 1 回投与するハルナール OD 錠、ベシケア OD 錠に含まれる薬物含有粒子の構造概念図を A、B に示す。これらについて以下の質問に答えなさい。(20 点)

1) A、B は共に水不溶性膜を有するが、それらの役割の違いについて説明しなさい。

(アドバンス A3-17~18)

A のエチルセルロース膜は長時間の徐放性を実現させるための拡散制御膜である。最外部の腸溶性膜の存在によって、薬物溶出は小腸に行ってから開始される。一方、B の水不溶性膜は薄く、水、薬物や塩析剤のような低分子化合物は速やかに透過することができ、内部の水溶性高分子の透過のみを抑制する。そのため、薬物血中濃度動態は速溶性錠剤と同様になる。B は塩析効果による水溶性高分子の水和抑制を利用した口腔での溶出抑制により苦味マスクをしたあと、胃では塩析剤が速やかに溶出し、水和した水溶高分子を通して薬物を放出する。1 日 1 回投与は、薬物自体の血中からの消失半減期が極めて長いことに原因する。

2) A の膜中の HPMC 含有率と膜透過速度との関係をパーコーション理論に基づいて説明しなさい。

(アドバンス A3-8~9、演習・問 42-45)

低含有率では、水溶性の HPMC は膜中で孤立して分散する。含有率を増加させると徐々に連結した状態で膜中に存在することになる。添加量が 20-30%の臨界値に達すると HPMC は膜内で連結して存在することになり、それが膜を貫通するようになると水やそれに溶けた薬物の溶出が可能になる。このような膜を貫通する HPMC チャンネルの量に依存して膜透過速度が制御される。HPMC の量が著しく増加すると、膜が崩壊し、放出制御能を失う。

