

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=30点)

- 1) 親水クリーム^①の製法 (教科書 356 頁、講義資料 29 頁)
「白色ワセリン」, 「ステアリルアルコール」, 「界面活性剤」をとり、水浴上で加熱して溶かし、かき混ぜ、約 75°C に保つ (A 液)。これにあらかじめ「保存剤」を「プロピレングリコール」に加え、必要ならば加温して溶かし、これを「精製水」に加えて約 75°C に加温した液 (B 液) をつくる。B 液を A 液に加え、かき混ぜる。このとき w/o エマルションが形成される。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 型エマルションに転相して軟膏様に固まる。
- 2) エポセリン坐剤 (教科書 363 頁)
油脂性坐剤基剤であるハードファットを用い、カプリン酸ナトリウムを吸収促進剤としたセフチゾキシムナトリウムの坐剤である。
- 3) プラスチベース (教科書 359 頁)
流動パラフィンに分子量 21, 000 のポリエチレン樹脂を 5% の割合で加熱・溶融したもので、線状高分子のポリエチレンが網目構造を形成し、その間隙に流動パラフィン分子を含んだ形となり安定なゲル構造をとる。溶融点が 80°C 以上で温度による稠度変化が少なく、化学的にも安定で、加熱滅菌も容易であり、眼軟膏基剤として汎用される。
- 4) 水系分散高分子コーティング剤からの成膜 (アドバンス A4-11)
水系分散高分子コーティング剤はナノサイズの高分子粒子の水中分散剤である。医薬品粒子の表面にコーティングされて乾燥が進むにつれて粒子がその表面で互いに接触する。粒子間に残留する水の表面張力によって粒子同士は圧縮され、その力で粒子の融合が進行し、最終的には膜形成にいたる。
- 5) 示差走査熱量測定法 (教科書 102 頁、アドバンス A1-3)
試料の熱的挙動を熱量(エンタルピー)変化として検出する方法である。ガラス転移による比熱の変化量、融解や固体の相転移に伴う熱量変化を定量的に測定することができる。
- 6) コールターカウンター法 (教科書 108 頁)
細孔を有する隔壁で仕切られた容器中で、電解質水溶液中に懸濁させた粉体粒子が供給側から排出側に、細孔を通過して通過するとき、供給側と排出側との間の電気抵抗が粒子の体積に比例して増加することを利用して個々の粒子の体積を測定する。

[2] 二種類の顆粒のランダムな等量混合物から 400 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 1.5 g/cm³、3) 粒子形状は共に立方体であると仮定すると、薬物含有率変動係数を 1% 以下にするには粒子径をいくらにすればよいか。ただし、 $27^{1/3}=3.00$ 、錠剤の質量の変動はゼロであるとする。(10 点)

(アドバンス A3-22)

錠剤を構成する全粒子数を n とする。

$$[nP(1-P)]/(nP)^2=0.010^2=0.0001$$

$$(1-0.5)/(0.5n)=0.0001$$

$$1-0.5=0.00005n \quad \text{従って } n=0.5/0.00005=10000$$

従って、薬物含有粒子数は 5000 個である。

錠剤重量は 400 mg であることから、薬物含有粒子の全質量は 200 mg であり、その一個あたりの質量は：
 $200/5000=0.04$ (mg)粒子密度は 1.5 mg/mm³ であることから、粒子体積は 0.027 mm³

粒子径は=0.300 (mm)

従って、300 μm 以下にすればよい。

答 300 μm 以下

[3] 空隙率が 60%の粉体層がある。粉体を圧縮したとき、粉体層の見かけ密度(かさ密度)はもとの状態の 1.8 倍になった。圧縮した粉体の空隙率(%)はいくらか。答えを導く過程を記述しなさい。ただし、粒子内に空隙はなく、圧縮により真密度は変化しないものとする。(10 点)

(教科書 119)

ρ : 真密度、 ρ_0 : 初期みかけ密度

$1-\rho_0/\rho=0.60 \quad \therefore \rho_0/\rho=1-0.60=0.40$

$1-1.8*\rho_0/\rho=x \quad \therefore x=1-1.8*0.40=0.28$

答 28 %

[4] パーコレーション理論で説明できる特性を有する錠剤の例を挙げて説明しなさい。(10 点)

(アドバンス A3-8~9)

不溶性マトリックス錠

エチルセルロースのような水不溶性の高分子の粉末と薬物粉体を混合して製した錠剤。薬物粒子の混合割合が低い場合は、薬物粒子は高分子中に孤立して分散し、溶出するのは表面に露出するかそれと接触した極わずかな粒子のみである。混合割合が高くなるにつれて薬物粒子は互いに接触したクラスターが多くなり、ある限界値以上では錠剤全体を貫通する無限クラスターを形成するようになる。このクラスターはフラクタル図形となり、面と線の間次元を持ち、この複雑なクラスターを薬物は拡散して溶出することになる。この場合の溶出量の時間変化は Higuchi 式に適合する。

その他、崩壊剤を含む錠剤、細孔形成剤を含む膜を有する錠剤など。

[5] 流動層造粒法で製した顆粒を一個のカプセルに充填したところ十分な薬物投与量に達しなかった。コンプライアンスの低下を防ぐため、このカプセル一個に必要な量の薬物を充填したい。薬物含有率が一定のまま、これを可能にする方策について具体的に説明しなさい。(10 点)

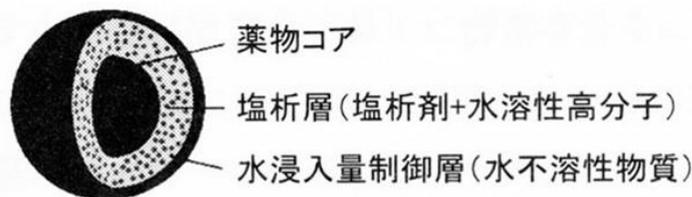
(教科書 261-263)

流動層造粒法では凝集粒子に対する圧縮力が働かないため、かさ高く密度は低く、さらに不定形の形状の顆粒ができる。カプセルへの充填量をあげるには、粒子密度をあげ、充填密度を上げるために球形化して流動性を上げる必要がある。そのためには、1) 押し出し造粒後、マルメライザーで球形化する、または、2) 粒子に転動作用や圧縮力が作用する転動造粒法や攪拌造粒法を用いる。

[6] ベシケア OD 錠に含まれる薬物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、薬物を単純に添加剤粉末と混合した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。この粒子において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。(10 点)

(アドバンス A4-26)

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、口中での薬物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。

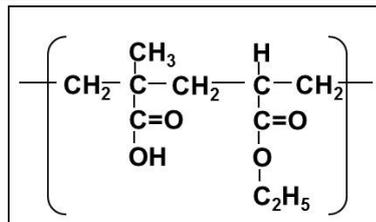


その結果、粒子からの薬物溶出が起こるようになる。薬物血中動態が素錠と変わらないのは、この放出制御膜は、水溶性高分子の放出を抑制する働きを有するものの、低分子薬物透過抑制効果はほとんど無いと考えられる。

[7] 市販の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、用途の関係を説明しなさい。(20 点) (アドバンス A4-10)

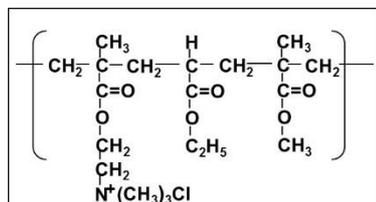
1) Eudragit L30D

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。アクリル酸エチルは高分子を疎水性にして軟化温度を下げ、軟らかくするために添加されている。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、これだけであれば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。