

I. 以下の文章を読み、() の中に適当な語句を入れなさい。

薬物及び添加物の溶解性は、液剤、注射剤の調製など製剤にとって日常的に直面する重要な問題である。溶質の溶媒への溶解易さはどのような因子によって決まるのだろうか。我々は、熱力学によって、定温、定圧のもとでは、系の自由エネルギーが減少する方向に、反応が進むことを知っている。自由エネルギー変化 ΔG は、(a) で表される。ここで ΔH は溶質と溶媒の混合前後のエンタルピーの差、 ΔS はエントロピーの差である。 ΔS は、混合時に乱雑さ増すため正の値をとる。従って、溶解性予測のカギは、一般には ΔH の方にある。 ΔH が大きな負の値を取るほど溶解性は高い。これは溶解熱と呼ばれ、混合する成分の間に働く相互作用のエネルギーに関係する。

物質の溶解に際しては、3つの過程を考える必要がある。一つは、溶質分子間の相互作用であり、溶解のためには溶質分子を引き離す必要がある(この時必要な仕事を w_{22} と表す)。二つめは、溶媒分子間の相互作用であり、溶媒分子間に空隙を作るのに必要な仕事で w_{11} で表す。三つめは溶質と溶媒間の相互作用で w_{12} で表す。溶解に際して必要な仕事 (w) は、 $w = (b)$ となる。従って、 $w > 0$ ならば溶解に際して仕事を必要とし溶けにくい方向にあり、一方、 $w < 0$ ならば、溶け易いことを示している。

幾つかの薬物を水に溶かす場合を考える。薬物間の構造が似ており、溶媒溶質間の相互作用がほぼ同じ場合には、溶解性はその薬物分子間の結合エネルギーに依存する。例えば結晶性薬物と無晶性薬物では、分子間力は結晶性薬物で大きく、溶解性は(c) 薬物の方が高いのが通例である。そのためインスリン亜鉛水性懸濁注射液では作用持続時間の長い製剤として結晶性のものを用いる。この分子間力の目安となるのは固体では融点、液体では(d) である。従って、薬物分子を引き離すのに必要な仕事は、融点が低い方が少なく、溶け易い。この他、2種類の薬物により共融混合物を形成させ、融点の低下と共に溶解性の向上をはかる手法もとられる。これは、例えば点眼用溶解液の保存剤として用いられるパラオキシ安息香酸メチルと(e) の間にみられる。

II. () の中に適当な語句を答えなさい

赤血球を生理食塩水中に入れても膨張や収縮は起こらないが、低張液中では膨張し、ついには(a) することがある。これは赤血球内外の浸透圧が異なるためである。van't Hoff は浸透圧 π と溶質の容積モル濃度 c の関係を、(b) と表した。しかし、このときの溶質は、非電解質に限られる。なぜならば、浸透圧は、蒸気圧降下、沸点上昇等とともに溶液中の分子やイオンの数のみに依存する性質、すなわち束一性を示し、電解質の場合は解離して生じたイオン数を考慮して係数 i を掛けたかたちとなる。浸透圧の測定は、日本薬局方では、(c) を用いている。沸点上昇法ではエタノール等の揮発性物質において(d) の誤差を与えるからである。浸透圧の単位はOsmで表され、水1kg中に 6×10^{23} 個の溶質が存在するとき1Osmとなる。式量58.45の食塩の場合、イオンに解離するので計算上は29.23gを溶かしたとき1Osmとなるが、イオン間の相互作用を考慮して32.23gを溶解したとき1Osmとされている。浸透圧計はこのような標準液をもとに、試料溶液の浸透圧をきめている。

III. () の中に適当な語句を答えなさい

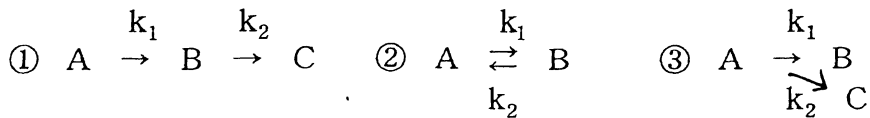
界面活性剤は1個の分子内に親水性基と(a) を持ち、溶液の表面張力を低下させる性質がある。界面活性剤には、イオン性界面活性剤と非イオン性界面活性剤とがあり、前者には、アルカリセッケン類やSDSなど、後者にはソルピタン脂肪酸エステルであるSpan系やポリオキシエチレン鎖を持つ(b) などがある。

界面活性剤はエマルジョンを安定化させるための乳化剤として用いられ、一般に乳化剤がよりよく溶解する相がエマルジョンの外相になりやすい。これを(c) 則という。すなわち、HLB値の大きい乳化剤はO/W型エマルジョンを、小さい値の乳化剤はW/O型エマルジョンを安定化させる傾向がある。

エマルジョンを静置しておく、分散相が浮上したり沈積したりすることがある。この現象は(d) と呼ばれ、振とうなどにより容易にもとの分散状態に戻すことができる。分散粒子の沈降あるいは浮上速度は、ストークスの式、 $v = (e)$ によくあてはまる。ここで、 r は分散粒子の半径、 ρ_1 、 ρ_2 は分散粒子と分散媒の密度、 η は系の粘度、 g は重力加速度である。一般に分散媒より分散粒子の密度が小さいo/w型のエマルジョンでは、粒子は浮上する傾向にある。更に、エマルジョンを安定に保つには、外相の粘度を大きくし、分散粒子径を(f) すれば良いことがストークスの式から判る。

IV. 医薬品の分解には、1次反応を二つ以上含む複合反応を伴う場合が多い。

以下の反応式①②③に関する文中の () に適当な語句を答えなさい



- 1) ①の反応は、(a) 反応と呼ばれ、ブドウ糖注射液を高圧蒸気滅菌を行った時、ブドウ糖が5-ヒドロキシメチルフルフラールを経てレプリン酸や着色物質に分解される反応がある。
- 2) ②の反応は可逆反応と呼ばれ、テトラサイクリンの異性化反応で観測される。反応が進行し平衡に達したときの平衡定数Kは、このときの濃度比B/Aで表され、また速度定数では (b) と表すことができる。
- 3) ③の反応は、併発反応 (parallel reaction) と呼ばれる。薬物の加水分解がH₃O⁺、OH⁻及びH₂Oによって触媒される特殊酸塩基触媒反応もこれに分類され、このときの見かけの速度定数k_{obs}は、

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{H}^+} [\text{H}_3\text{O}^+] + k_{\text{OH}^-} [\text{OH}^-] + k_{\text{H}_2\text{O}}$$

と表される。一般に酸性条件下では、右辺第一項が、アルカリ性では第二項が優勢となる。従って、酸性側では、 $\log k_{\text{obs}} = \log k_{\text{H}^+} - \text{pH}$ となり、アルカリ性側では、 $\log k_{\text{obs}} = (c)$ が支配的となる。観測された反応速度定数の対数をpHに対してプロットすると、酸性側で傾き-1の直線が、アルカリ側で傾き1の直線が得られる。ただしベンジルペニシリンやストレプトソトシンなどの分解反応にリン酸イオンなど緩衝液中の成分が触媒作用を示す場合、すなわち (d) 反応も介在する場合、直線の傾きが1又は-1とならないときがある。

V. 以下の文で正しいければ○、誤っていればその部分を指摘し正しく書き改めなさい

- 1) ファンデルワールス力は、双極子間引力、双極子-誘起双極子間引力の二つの力を合わせたものをいう
- 2) カフェインに安息香酸ナトリウムを加えたアミノフィリンと呼ばれる製剤は、カフェイン単独に較べ水への溶解度が増加する。これは両者が分子複合体を作るためである。
- 3) 結晶構造の異なる固相が2種以上存在するとき、これを多形とよび、一般に不安定形は安定形より溶解度は低い
- 4) 一定温度で、水とフェノールを混合した場合、混合比を変えると2液相の重量比は変わるが、それぞれの相の組成は変化しない
- 5) チモールとサロールはある組成比の共融混合物を作る。この混合物は溶解性が高く、融点は、他の組成比の混合物に比べて高い。
- 6) 弱酸性薬物の溶解度Sは、非解離型の溶解度をS₀とすると、 $\log \{ (S - S_0) / S_0 \} = \text{pKa} - \text{pH}$ となる
- 7) 表面張力測定法には、毛管上昇法、滴重法、円環法がある
- 8) 分散粒子のゼータ電位が高いと粒子は互いに反発して凝集しにくい、いったん沈降すると固化しやすく、再分散性がわるい。したがって、沈降容積を大きくして沈殿が固化しにくい状態にするためには、ゼータ電位を適当に低下させることが必要である
- 9) 塩析は、コロイド表面の水和層が塩の添加によって奪われるために起こる現象である。添加塩に含まれる陰イオンの効果は、SO₄²⁻ > I⁻ > Br⁻ > Cl⁻の順に小さく、陽イオンはCa²⁺ > Li⁺ > Na⁺ > K⁺の順に小さい
- 10) Freundlichの式を用いて単分子吸着量を求めれば、吸着分子の断面積、アボガドロ数、気体のモル容積より粒子の比表面積を求めることができる
- 11) 一定温度下で吸湿により重量が急激に増大する相対湿度を臨界相対湿度とよぶ。この現象は、水不溶性薬物でも起こる
- 12) エルダーの仮説とは、2種類以上の水不溶性物質を混合するとき、その混合系の臨界相対湿度は各CRHの積となるというものである。
- 13) 一次反応の半減期は、初濃度と反応速度定数に依存する
- 14) 一般にプロピレングリコールやエタノールなどの添加により反応液の誘電率を低下させると、イオン性薬物が関与する反応の速度は抑制される