

I. 以下の文章を読み、() の中に適当な語句を入れなさい。

1) 理想気体では、分子間の相互作用が無視できる。一方、理想溶液では、すべての成分分子間の相互作用が (a) と仮定される。この時、各成分の蒸気圧は、成分の (b) に比例するというラウールの法則が成立する。従って、アセトン-クロロホルムなど分子間に相互作用が認められる場合には、それぞれの分圧は、ラウールの法則から予測されるより (c) なる。一方、稀薄溶液では、溶質濃度が変化しても溶媒分子は溶質分子と出会うチャンスは極めて少なく、溶媒分子は同じ相互作用を受けると見なすことができ、溶媒は近似的にラウールの法則に従う。一方、このような溶液では、溶質は常に溶媒分子によって囲まれ、溶質-溶質間の相互作用は殆どみられず、溶質分子は常に均一な相互作用を受けていると見なすことができる。そのため、稀薄溶液では溶質の蒸気分圧は、モル分率との間に直線関係が認められる。これを (d) の法則と呼んでいる。

2) 溶質を溶媒に溶解すると溶液の蒸気圧降下、沸点上昇、氷点降下、浸透圧上昇が起こる。希薄溶液では、上の現象は溶質の化学組成に関係なく、溶液中の溶質の (e) のみに依存する。このような性質を溶液の束一性という。蒸気圧降下量を Δp 、純溶媒の蒸気圧を p_1^0 、溶媒のモル分率を x_1 とすると (f) の法則を使って $\Delta p = p_1^0 - x_1 p_1^0$ となる。溶液中の溶媒のモル数 n_1 を溶質のモル数 n_2 とすると、溶媒のモル分率 $x_1 = (g)$ を上式に代入し、 $n_1 \gg n_2$ の条件を使って近似すると、 $\Delta p = p_1^0 x$ (h) となる。更にこの式は、溶媒の分子量を M_1 、溶質の重量モル濃度を m_2 とすると、 $\Delta p = p_1^0 M_1 m_2 / 1000$ と表すことができ、蒸気圧降下は溶質の重量モル濃度に比例する。氷点降下は、蒸気圧降下と同様に溶質のモル数に比例するので、氷点降下度を ΔT_f とすると $\Delta T_f = k_f m_2$ となる。溶媒が水の場合 $k_f = 1.86$ である。血清の氷点降下度は 0.52°C であるから、その溶質濃度は (i) とみなせる。

3) 浸透圧は氷点降下と同様に束一性の性質を示し、両者は比例関係にある。日本薬局方一般試験法では浸透圧は、氷点降下度の測定により行うことになっている。従って、体液の浸透圧と等しい注射液や点眼液を調製する際には、薬液の氷点降下度を体液の氷点降下度 0.52°C と同じになるように調製すればよい。例えば、1% (w/v) ブドウ糖の氷点降下度は、 0.10°C である。従って、体液と等張なブドウ糖濃度は、(j) % ということになる。また、2% 塩酸ピロカルピン点眼液 100ml を等張にするには、(k)g の塩化ナトリウムを加える必要がある。ただし、1% 塩酸ピロカルピンの氷点降下度は 0.134 である。

II. 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。溶質の溶媒への溶け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 (a) 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、(b) 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、図1に示されるように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、 $w = (c)$ 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 (d) 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 (e) 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 (f) 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 (g) の間にみられる。

III. 図2は3種の薬物の溶解度が、溶液のpHによって変化する様子を示したものである。a)、b) は、どのような薬物で観測されるか、例にならって答えなさい。(例: c) 両性薬物: オキシテトラサイクリン)

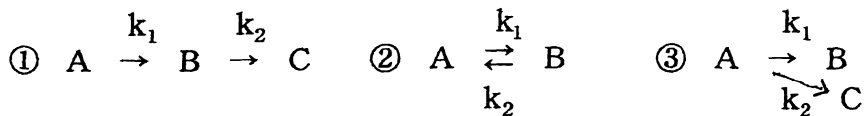
IV. 図3は、溶液の物理化学的性質が、ある界面活性剤濃度を境に急激に変化する様子を示したものである。

- 1) この濃度は何と呼ぶか
- 2) この濃度以上で形成される界面活性剤の集合体を、何と呼ぶか。
- 3) 図中の a)、b)、c) に該当する物理化学的性質を答えなさい。

V. 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。

問1) 及び2) 以下の文の () に適当な語句を答えなさい

- 1) 以下の反応式①②③に対応した反応経過を示すグラフを図4のイ) ロ) ハ) ニ) から 選び記号で答えなさい。



- 2) ①の反応は逐次反応と呼ばれ、ブドウ糖注射液を高圧蒸気滅菌を行った時、ブドウ糖が (a) を経てレプリン酸や着色物質に分解される反応がある。
- 3) ②の反応は (b) 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 (c) と表すことができる。
- 4) ③の反応は、併発反応 (parallel reaction) と呼ばれる。薬物の加水分解が H_3O^+ 、 OH^- 及び H_2O 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、

$$k_{obs} = k_{H^+} [H_3O^+] + k_{OH^-} [OH^-] + k_{H_2O}$$

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、 $\log k_{obs} = \log k_{H^+} - pH$ となり、アルカリ性側では、 $\log k_{obs} = (d)$ 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 (e) 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ゾ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 (f) 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。

VI. 以下の文で正しければ○、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静電気引力に較べ、力が及ぶ距離が長い。
- 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) α -シクロデキストリンは、グルコース8個からなる環状化合物で、プロスタグランジンなどと包接化合物を形成し薬物の安定化に寄与する。
- 4) 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。
- 5) 水溶液中のイオンは、その静電気相互作用によりその周りにイオン雰囲気をもつ。その半径は、イオン強度の増加とともに小さくなる
- 6) 生理的緩衝液としてリン酸塩系がよく用いられる。これは、リン酸のpKaが7.2であり、pH7.2でリン酸とリン酸2水素イオン濃度が等しく緩衝能力が高いからである。
- 7) イオン強度Iは、溶液中のイオン濃度を c_i 、イオンの電荷数を z_i とすると、 $I = 1/2 \sum c_i z_i^2$ と表される。
- 8) 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。
- 9) CRH70%のクエン酸とCRH85%の白糖を混合したとき、混合系のCRHは77.5%となる。
- 10) エマルジョンの型は、水と油の量比、温度などにより決まる。一般に、乳化剤がより溶解する相が内相になりやすい
- 11) エマルジョンを安定に保つには、界面張力を低下させる、外相の粘度を小さくする、分散粒子を微細化するなどの方法がある
- 12) 拡張ぬれは、接触角 $\theta = 0^\circ$ のときに自発的に起こり、浸漬ぬれと付着ぬれは、それぞれ $\theta \leq 180^\circ$ 、 $\theta \leq 90^\circ$ の時に起こる