

物理化学 2(2YP 前期) 2020 年度第 5 回 平衡論: 固液平衡

学籍番号		氏 名	
------	--	-----	--

薬学教育モデル・コアカリキュラム C1(2) 物質のエネルギーと平衡

GIO 物質の状態を理解するために、熱力学に関する基本的事項を修得する。

【③ 自発的な変化】

☑ C1(2)-③-5. 熱力学関数を使い、自発的な変化の方向と程度を予測できる。第 1 回

【④ 化学平衡の原理】

☑ C1(2)-④-1. Gibbs 自由エネルギーと化学ポテンシャルの関係を説明できる。第 4 回

☑ C1(2)-④-2. Gibbs 自由エネルギーと平衡定数の関係を説明できる。第 3 回

□ C1(2)-④-3. 平衡定数に及ぼす圧力および温度の影響について説明できる。第 1 回

☑ C1(2)-④-4. 共役反応の原理について説明できる。

【⑤ 相平衡】

☑ C1(2)-⑤-1. 相変化に伴う熱の移動について説明できる。第 1 回

☑ C1(2)-⑤-2. 相平衡と相律について説明できる。第 2 回

☑ C1(2)-⑤-3. 状態図について説明できる。第 2,3,4,5,6 回

【⑥ 溶液の性質】

☑ C1(2)-⑥-1. 希薄溶液の束一的性質について説明できる。第 3 回

☑ C1(2)-⑥-2. 活量と活量係数について説明できる。第 4,7,11 回

□ C1(2)-⑥-3. 電解質溶液の電気伝導率およびモル伝導率の濃度による変化を説明できる。第 10 回

□ C1(2)-⑥-4. イオン強度について説明できる。第 10 回

【⑦ 電気化学】

□ C1(2)-⑦-1. 起電力と Gibbs エネルギーの関係について説明できる。第 11 回

□ C1(2)-⑦-2. 電極電位（酸化還元電位）について説明できる。第 11 回

#結晶多型

固相	特徴
結晶	原子や分子が規則正しく周期的な配列で構成された固相状態. 離散的な空間並進対称性をもつ平衡な安定状態.
結晶多形	同じ化学構造をもつ結晶で, 配列や周期性に違いがあり, それぞれ固有の結晶格子, 真密度, 融点などをもつ. 準安定結晶は溶解性が高い.
晶癖	結晶多形が同じなのに, 結晶成長の過程などから結晶の外観が異なる. 例えば, 氷はマイナス数度では結晶面方向に成長する霜柱となるが, -20°C では先端が成長し六角形の雪の結晶となる.
溶媒和結晶	再結晶時に溶媒を取り込み, 単味とは異なる配置や配向の結晶を形成する. 単味結晶よりも安定で高い融点, 低い溶解性を示す.
分子化合物	安定な分子が会合してできた「化合物」で, 容易に個別の分子に分解できるもの. ラセミ化合物では光学対掌体の対が結晶格子を構成する.
非晶質	繰り返し構造 (長距離構造) のない非平衡な準安定状態. ガラス転移温度 T_g 以下でガラス状態, T_g 以上で可塑性のゴム状態に転移する.
固体分散体	固相状態の担体成分中に微粒子成分が分散した状態. 水溶性の担体成分を用いれば, 微粒子成分が難溶性でも溶解性を向上できる.
固溶体	複数の原子が互いに溶けあい均一の固相になったもの. 分子の場合, 正確には「混晶」という.

カカオ脂を熱で融解させて再結晶すると VI 型の最安定結晶となり, 糖分が表面に析出し (ブルームという), 体温では融解しなくなる. 食用チョコレートとしては不味い.

28°C で IV 型結晶にしてから体温で融解する V 型結晶の核を加え, 36°C 未満で温度調整 (テンパリングという) することで嗜好品の V 型結晶へと相転移させる.

同じように, 油脂性坐剤基剤にカカオ脂を用いるには職人技が必要であり, 国内でも今日この技術を活用できる薬剤師は限られている.

トリアシルグリセリド (1,3-distearoyl-2-oleoylglyceride, SOS) の結晶構造と融点

SOS の多形	α	γ	β'	β_2	β_1
SOS における各多形の鎖長構造のモデル					
融点 ($^{\circ}\text{C}$)	23.5	35.4	36.5	41.0	43.0
融解熱 (kJ/mol)	47.7	98.5	104.8	143.0	151.0

カカオ脂坐剤基剤の結晶多形と融点 (どの多形も対称分子の純品より低融点)

多形	I	II	III	IV	V	VI
融点 ($^{\circ}\text{C}$)	17	23	25	28	33	36
安定性	不安定	不安定	不安定	不安定	準安定	最安定

現代では、飽和アシル基の鎖長を調整したものを配合したハードファット (Witepsol, Vosco) 類を利用して、主薬の性質、保存温度などに適合する物性を調整している。

親水性基剤としてはグリセリン坐剤やマクロゴール (p.154 参照) などがあり、こちらは融点ではなく分泌液によって崩壊を促す。

ハードファットの種類

商品名	融点	凝固点	比重	酸価	けん化価	水酸基価	ヨウ素価
H-15	33.5-35.5	32.5-34.5	0.95-0.98	< 0.2	230-240	< 15	< 2
	融点と凝固点との差が小さいため、コンテナに充填後は速やかに固化し主薬の沈降を起こさない。従って急冷するとひび割れを生じることがあるので、室温放冷後、冷却する必要がある。利用範囲が広く最も一般的な基剤である。						
E-75	37-39	32-36	0.95-0.98	< 1.3	220-230	< 15	< 2
	体温よりも高い融点を示すので、他のタイプの坐薬基剤と配合することにより融点の調整用に好適であるほか、融点降下作用のある主薬を配合する場合に使用される。						
S-55	33.5-35.5	29-32	0.95-0.98	< 1.0	220-230	50-65	< 3
	配合する主剤の分散性に優れ、乳化性がある。本品は、膣坐薬にも使用が可能である。						

出典 http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/7190700X1023_1_06/7190700X1023_1_06?view=body

【問 52】 第 100 回国試問 279

入院中の 5 歳女児。体重 21 kg。39.0°C の発熱が認められたので、アセトアミノフェン坐剤 200 mg が投薬されることになった。

本坐剤の基剤には半合成油脂性基剤であるハードファット (ウィテプゾール) が用いられている。ハードファットに関する記述のうち、正しいものはどれか。

- 1 直腸内の水分により速やかに溶解し主薬を放出する。
- 2 冷所保存してはならない。
- 3 飽和脂肪酸のモノ、ジ、トリグリセリドの混合物である。
- 4 坐剤の成形にプラスチック製容器は使用できない。
- 5 結晶多形が存在する。

▼ハードファット (Witepsol® や Vosco®) は体温によって融解するから、保存時に高温になると変形して使えなくなる。

▼ハードファットの結晶は飽和アシル鎖部分がモザイク状に結晶化している。組成の異なるものの混合を調整することで主剤の混合による影響も含めて融点をコントロールする。

▼成形にはプラスチック容器やアルミ容器を用いる。

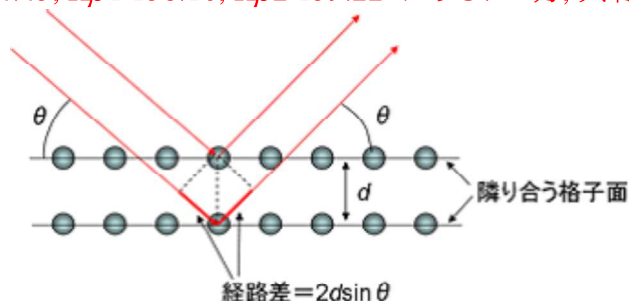
▼カカオ脂には不飽和アシル鎖の配向が異なる結晶多形が出現するが、飽和アシル鎖からなるので常温常圧において結晶多形は存在しないと見込まれる。

【問 53】 第 85 回国試問 26

エックス線回折法に関する記述のうち、誤っているものはどれか。

- 1 有機物の回折実験に用いられるエックス線源のターゲット (対陰極) には、原子間結合距離に近い波長の特徴エックス線が得られる Cu 又は Mo が用いられることが多い。
- 2 波長 λ のエックス線が面間隔 d の結晶に入射角 θ で入射するとき、 $2d \sin \theta = n\lambda$ が満たされる方向のみに回折像が現れる。ただし、 n は整数である。
- 3 粉末エックス線回折パターンは、回折角 2θ に対して回折エックス線の強度をグラフにしたもので、結晶、結晶多形及び溶媒和結晶などの同定及び判定に用いられる。
- 4 粉末エックス線回折法で、未知化合物の立体構造が一義的に決定できる。

▼電子が衝突することで軌道電子が励起し、より高エネルギー準位の軌道電子がここに遷移するとき特徴エックス線を放出する。K 殻に遷移する特徴エックス線の波長 (pm) には短いものから順に、Mo では $K\alpha 1$ 70.926, $K\alpha 2$ 71.354, $K\beta 1$ 62.099 $K\beta 2$ 63.225, Cu では $K\alpha 1$ 154.05, $K\alpha 2$ 154.43, $K\beta 1$ 138.10, $K\beta 2$ 139.22 がある。一方、共有結合の長さは H-H で 109 pm, C-H で 154 pm。



▼結晶格子に沿って繰り返し構造を持ち、その電子密度が高いため、エックス線が斜めに照射されると回折する。エックス線の波長を λ 、結晶の格子面間隔 d 、入射角 θ につき、経路差 $2d \sin \theta$ が λ の整数倍と一致するものだけ、電磁波が重ね合わせされる入射角のときのみ回折像を結ぶ。

$$2d \sin \theta = n\lambda$$

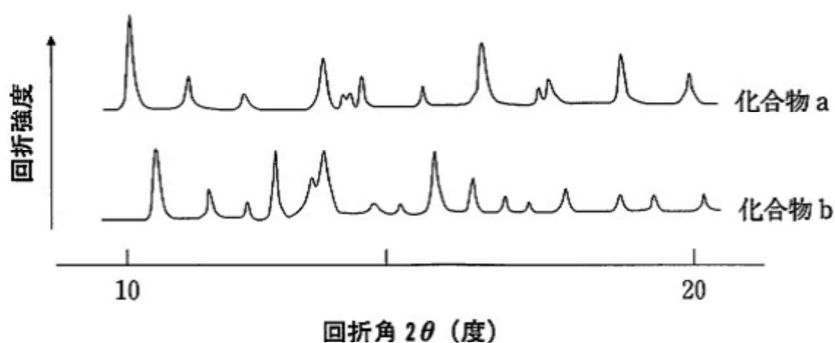
(Bragg の式)

▼単結晶エックス線回折装置は、結晶を回転させて、段階的にエックス線の入射角を変化させ、空間配置を特定する。粉末エックス線回折装置は、ランダムに集積した結晶で入射角を同時に多様性を持たせ、格子面間隔を計測する。よって、粉末エックス線回折では情報量が少ない。

【問 54】 第 99 回国試問 54

同一化学組成の化合物 a と b の粉末エックス線回折パターンが下図のようになった。この図から推定される化合物 a と b の関係はどれか。

- 1 同一の結晶形である。
- 2 非晶質と結晶である。
- 3 結晶多形である。
- 4 粒子径が異なる。
- 5 真密度が等しい。

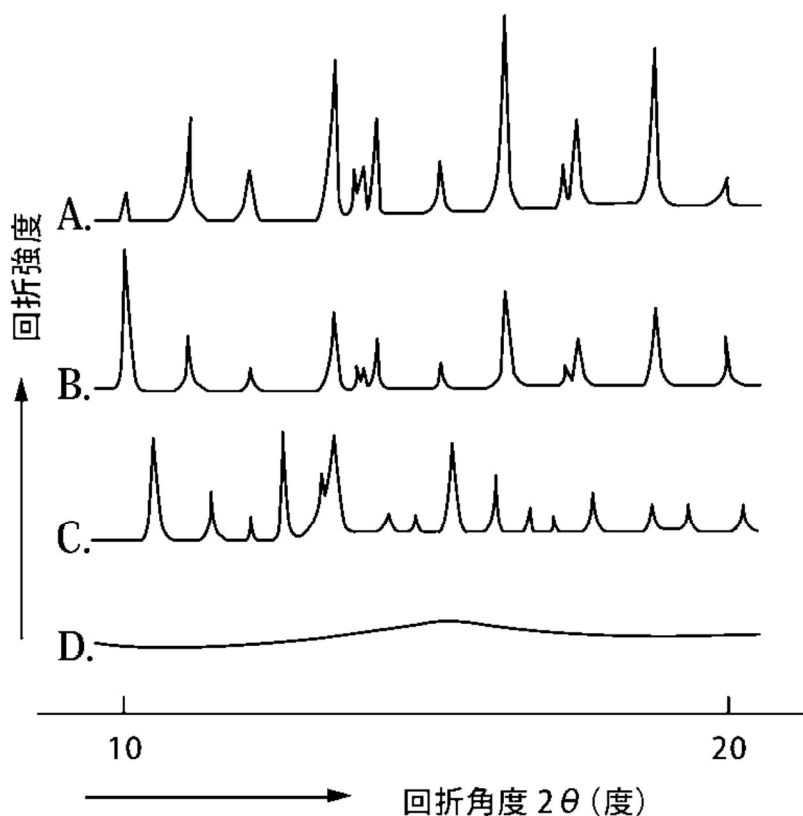


▼回折角度の違いは結晶格子のサイズ・形状の違い＝結晶多形 (密度も異なる)。

▼同じ角度でのピーク高さの違いは結晶成長面の違い＝晶癖の違い。

【問 55】 第 104 回国試問 173 / 第 92 回国試問 167 / 2018 年製剤技師認定試験第 8 問

ある薬物の固体 A に粉碎や再結晶などの処理を加えたところ、下記の粉末エックス線回折パターンを与える固体 B～D が得られた。これに関する記述のうち、正しいものはどれか。ただし、これらの処理により化学的変化は起こらず、また固体の組成に変化はないとする。



- 1 固体 A と固体 B の回折パターンから、両者の単位格子の大きさが異なっていることが判断できる。
- 2 固体 A と固体 B の回折パターンを比較することにより、固体 A の水分量は固体 B より多いことが判断できる。
- 3 固体 A と固体 C は、結晶多形の関係にあると判断できる。
- 4 固体 A～D の回折パターンを比較することにより、それぞれの結晶の外観の相違を判断できる。
- 5 凍結乾燥して得られた固体 D 内の分子配列に規則性がない。
- 6 一般的に固体 D は固体 A よりも化学的に安定である。
- 7 結晶多形の検出方法として、粉末エックス線回折法のほかに紫外吸光スペクトル法がある。

▼回折パターン A と B は晶癖の違いを表し、A と C、B と C は結晶格子や分子配列が異なる。

▼水分の違いは無水結晶と水和物結晶の違いで、結晶格子や分子配列が異なる。

▼結晶多形とは、同じ物質で結晶格子や分子配列が異なる結晶の関係であると定義すると、A と C、B と C は結晶多形の可能性の他に、単味結晶と溶媒和結晶の可能性がある。

▼回折パターン D は結晶面がないことを意味するので、非晶質 (アモルファス) である。

▼結晶多形・溶媒和結晶・非晶質 (アモルファス) の検出には、粉末エックス線回折法 (PXRD)・赤外吸収スペクトル法 (IR)・熱重量分析 (TGA)・示差走査熱量測定 (DSC) を用いる。

【問 56】 第 99 回国試問 100 / 第 96 回国試問 25 / 第 93 回国試問 24

エックス線回折法に関する記述のうち、誤っているものはどれか。

- 1 エックス線源のターゲット (対陰極) には Cu や Mo が用いられる。
- 2 測定には、特性エックス線が通常用いられる。
- 3 単結晶エックス線結晶構造解析では、回折斑点の位置から結晶の格子定数が求められる。
- 4 粉末エックス線回折法では、結晶構造に基づいた同心円状の回折像が得られる。
- 5 エックス線を結晶に照射すると、主にその物質中の原子核の強制振動が起こり、散乱エックス線が生じる。
- 6 波長 λ のエックス線が面間隔 d の結晶に入射角 θ で入射するとき、 $2d \sin \theta = n\lambda$ が満たされる角度でエックス線回折が生じる。ただし、 n は整数である。
- 7 粉末エックス線回折法は、結晶性の粉末試料にエックス線を照射し、生じる干渉性散乱エックス線による回折強度を、各回折角について測定する方法である。
- 8 粉末エックス線回折法は、無配向化した粉末試料にエックス線を照射し、その物質中の原子核を強制振動させることにより生じる干渉性散乱エックス線による回折強度を、各回折角について測定する方法である。
- 9 粉末エックス線回折パターンは、結晶、結晶多形及び溶媒和結晶などの同定及び判定に用いられる。
- 10 粉末エックス線回折法では、未知化合物の原子配置・分子構造を一義的に決定することはできない。
- 11 明確な構造の規則性をもたない非晶質や結晶性の著しく低下した試料の場合、その粉末エックス線回折パターンは散漫性の極大をもつハローパターンを示す。

▼エックス線回折は量子論的な振動ではなく、結晶格子の電子密度不連続面 (=結晶格子に対応) での光学的回折が観測される。

▼干渉とは、波が放出したり、散乱したりするとき、同じ位相の波が強め合い、それ以外の位相の波が打ち消し合う重ね合わせによる縞模様を形成すること。

▼散乱とは、直進していた波の進行方向が変化することで、エネルギーが変わらない (電磁波では振動数、波長が変化しない) 場合を弾性散乱、エネルギーが変化する場合を非弾性散乱という。

▼回折とは、直進していた波が障害物で遮られた領域に回り込んで伝播すること。

▼非晶質 (アモルファス) では固体内に入射するエックス線の屈折による極大角度がある。

【問 57】 第 88 回国試問 27

日本薬局方での粉末エックス線回折測定法に関する記述のうち、誤っているものはどれか。

- 1 本法は、結晶性の粉末試料にエックス線を照射し、その物質中の原子核を強制振動させることで生ずる干渉性散乱エックス線による回折強度を、各回折角について測定する方法である。
- 2 ある結晶面からの回折エックス線の方法はブラッグの法則 $2d_{hkl} \sin \theta = n\lambda$ で規定される。ここで d_{hkl} は結晶面 (hkl) の面間距離、 2θ は回折角度、 λ はエックス線の波長、 n は反射次数を示す。
- 3 原則として測定試料を微粉末にするのは、入射エックス線に対して試料の各結晶面がありとあらゆる方向に向いた結晶の集合体として取り扱えるからである。
- 4 2種類の粉末エックス線回折パターンの回折角度とその相対強度比が同じ場合、両者は同一物質であると言える。
- 5 本法が結晶多形の確認に用いられるのは、そのエックス線回折パターンが結晶中での分子のつまり方の差異を反映するためである。

▼結晶格子内に分子がパッキング (詰め込み) されているので、結晶格子が異なるものどうしは回折角度が一致しない。

【問 58】 第 82 回国試問 37 / 第 78 回国試問 76 / 第 75 回国試問 78

結晶形の違いは医薬品のバイオアベイラビリティに影響をあたえることがある。結晶多形の存在を確認する方法を選べ。

- | | | |
|----------------|--------------|---------|
| 1 赤外吸収スペクトル測定法 | 2 粉末エックス線回折法 | 3 融点測定法 |
| 4 紫外吸収スペクトル測定法 | 5 表面張力測定法 | 6 密度測定法 |
| 7 液体クロマトグラフ法 | 8 屈折率測定法 | 9 熱分析法 |

【問 59】 第 91 回国試問 24

結晶多形に関する記述のうち、誤っているものはどれか。

- 1 結晶多形とは、同じ化学構造を持つ物質が異なる結晶構造を取りうる現象である。
- 2 粉末エックス線回折測定法が結晶多形の確認に用いられるのは、結晶中に存在している分子の幾何学的配置の状態が多形間で互いに異なることによる。
- 3 赤外吸収スペクトル測定法が結晶多形の確認に用いられるのは、結晶中に存在している分子の原子核間の結合力が多形間で互いに異なることによる。
- 4 熱質量測定法 (TG) と示差熱分析法 (DTA) を併用することで、結晶多形と溶媒和結晶との区別が可能である。
- 5 晶癖は、結晶多形の一種である。

▼結晶多形や溶媒和結晶では、結晶中における分子間相互作用の様式が異なる。例えばタンパク質の C=O 基の伸縮振動は α -ヘリックスと β -シートでは波数が異なる。このようなコンフォメーションや分子間相互作用の違いに赤外線吸収スペクトルは鋭敏に応答する。

▼熱質量測定法 (TG) では、温度ごとの質量変化を観測することで、特定温度における溶媒和物からの溶媒分子の昇華を確認できる。示差熱分析法 (DTA) や示差走査熱量測定 (DSC) では融点、融解熱、熱容量の変化などを測定することで固体の相転移を熱力学的に同定できる。

▼水は氷点下数度では六角形の平面方向に結晶成長しやすいので霜柱状になる。一方、 -20°C では六角形の頂点方向に結晶成長しやすくなり、雪の結晶となる。これらは晶癖の差である。

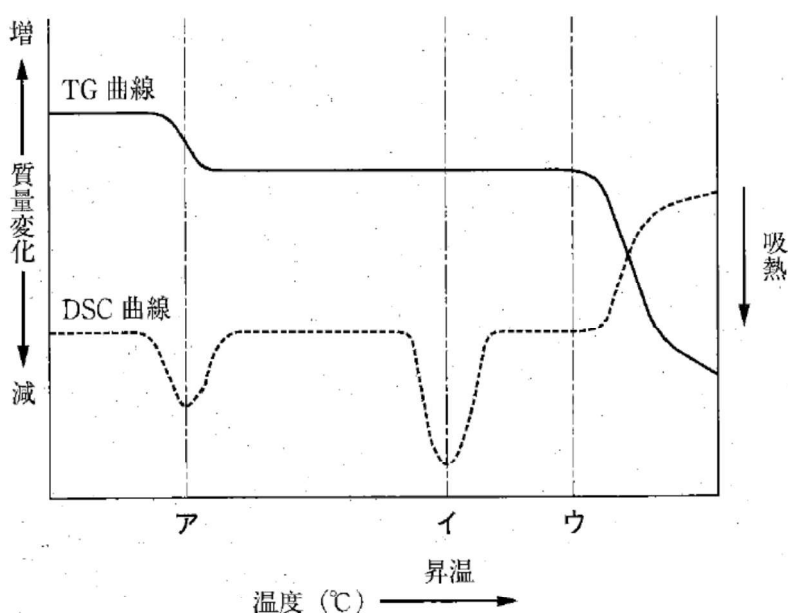
【問 60】 第 85 回国試問 30

熱分析に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- 1 熱重量測定 (TG) では、温度に対する試料の重量変化を測定する。
- 2 熱重量測定 (TG) は、医薬品中の付着水や結晶水の定量に用いることができる。
- 3 示差熱分析 (DTA) では、試料と基準物質を加熱あるいは冷却したときに生じる両者間の温度差 (吸熱または発熱) を測定する。
- 4 示差熱分析 (DTA) は医薬品の純度測定や結晶多形の確認に利用される。

【問 61】 第 105 回国試問 180 / 第 89 回国試問 31

図は薬物 A の水和物について昇温過程で熱重量測定 (TG) 及び示差走査熱量測定 (DSC) を行った結果である。薬物 A に関する記述のうち、正しいものはどれか。ただし、薬物 A には水和物、無水物ともに結晶多形は存在しない。



- 1 温度アでみられる DSC 曲線の吸熱ピークは、薬物 A の水和物からの結晶水の脱離に基づいている。
- 2 温度アの付近において、薬物 A は融解する。
- 3 温度イの付近において、薬物 A の水和物からの結晶水の脱離が起きる。
- 4 温度イに対応する DSC ピーク面積は、化合物の融解エンタルピーを示している。
- 5 温度イの付近において、薬物 A は結晶化する。
- 6 温度ウは、化合物の分解し始める温度を示している。
- 7 温度ウを超えて観察される質量変化は、薬物 A の気化に基づいている。
- 8 熱分析法は、化合物の結晶多形と溶媒和結晶の区別に有効である。
- 9 熱分析法では、通例基準物質として熱分析用 α -アルミナが用いられるが、これは通常の測定温度範囲内で熱変化しないことによる。

【問 62】 第 98 回国試問 175

薬物の物性に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- 1 非晶質は、熱力学的に平衡状態にある。
- 2 共融混合物では、異なる成分どうしが結晶格子を形成している。
- 3 水和物結晶は、その無水物結晶よりも水に溶けやすい。
- 4 固溶体中において、薬物は結晶状態で分散している。
- 5 結晶多形において、準安定形に比べて安定形の方が融点が高い。

▼非晶質 (アモルファス) は平衡でなく準安定状態、水和物は無水物よりも安定な結晶。

【問 63】 第 88 回国試問 17

化合物の物性に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- 1 過冷却現象とは、冷却している液体試料の結晶が析出する際に見られる現象で、冷却温度が急激に降下する特徴を示す。
- 2 純物質の融点と凝固点は共に固相と液相との平衡状態での転移温度を示し、本質的には同一の値を示し、圧力に依存しない。
- 3 0°C, 1 気圧での氷と水の平衡状態において、氷は水に比べてエンタルピー的に安定であるがエントロピー的には水の方が安定であるため、両者は Gibbs 自由エネルギーの変化量がゼロの状態でつり合っている。
- 4 結晶性の薬品の中に不純物が混在すると凝固点は低下する。
- 5 等方性物質の第 1 の媒質から第 2 の媒質に光が入るとき、入射角 i の正弦と屈折角 r の正弦との比 n は屈折率とよばれ、その値が 1 より大きい場合は、入射角度によっては全反射が起こりうる。

▼凝固点以下でも Gibbs 自由エネルギーの高い液相が継続するのが過冷却である。過冷却において、物理的刺激があると速やかに固相へと相転移する。このときエントロピー低下により熱エネルギーを放出するため温度が少し上昇する。温度は急激に上昇するが正しい。

▼融点・凝固点と圧力の依存関係は Clapeyron の式 29 で表される。

$$\frac{dp}{dT} = \frac{\Delta_{\text{tm}} H^\circ}{T \Delta_{\text{tm}} V} \quad (29)$$

▼相転移温度における平衡状態では、固相のほうが液相より生成エンタルピーは低くて安定だが、液相のほうが固相よりもエントロピーが大きくなり、固相 → 液相の変化が起こりやすい。これが $\Delta G = \Delta H - T\Delta S = 0$ の平衡状態では釣り合っている。

▼混合された物質は位置の多様性が増大し、グラフの液相曲線は低下するが、位置の多様性はあまり増大せず、固相曲線はほとんど低下しない。このため、混合によって凝固点は低下する。

▼Snell の法則によれば、屈折率 n は界面の法線に対する第 1 媒質側の入射角 i 、第 2 媒質側の屈折角 r の間に以下の関係が成り立つ。

$$n = \frac{\sin i}{\sin r}$$

方解石 (カルサイト) は炭酸カルシウムの結晶で、偏光に対して異方性があり、複屈折を示す。太陽光のレイリー散乱にも異方性があり、航海では方解石で太陽の方向を調べたとされる。

過冷却, 過熱, 過飽和

現実の現象を熱力学的に理解しようとするとき, 理屈どおりにはならないことに注意する.

標準モル Gibbs 自由エネルギー変化 $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$ が負になる方向に系は状態変化しようとする.

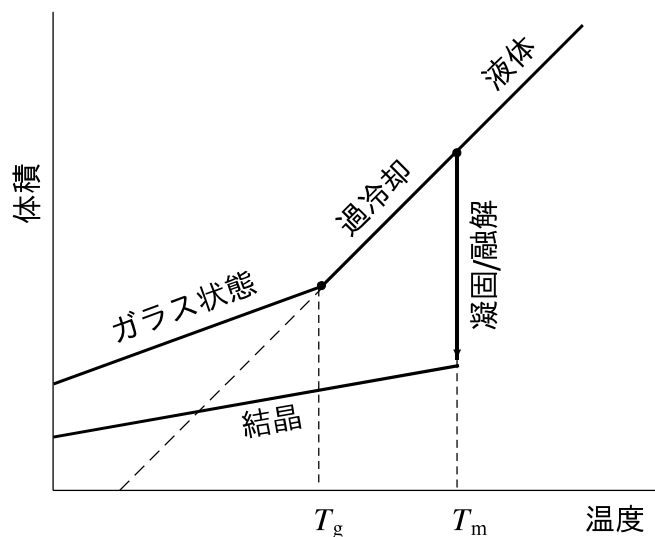
しかし, ΔG° は標準モルエンタルピー項 ΔH° と標準モルエントロピー項 $T\Delta S^\circ$ のバランスなので, 何か機械的な刺激がなければ状態変化しないことがある.

その日常的な典型例を以下に列挙する.

1. **過冷却 supercooling:** 霰 (ミゾレ) は上空の雲の中で氷点下において冷却された水滴が地面に落下するとき, 運動し続けるために凍結できない. 地面に叩きつけられると運動しなくなるのでシャーベット状の氷になる.

空気中の水蒸気が氷点下で冷却されると, 気体として流動しているため結露も凝固もできない. このような水蒸気を含む強風が樹木に叩きつけられると凝固 (凝華) して樹氷となる.

下図は任意の物質の温度と体積の関係である (ただし, 水は結晶である氷のほうが体積が大きい). 機械的刺激を与えることなく液体を冷却すると, 融点 T_m において凝固することなく過冷却となる. 過冷却状態でも機械的刺激があると結晶状態に移行するが, さらに静置して冷却すると, 結晶の繰り返し構造を持たない固体であるガラス状態になる.



2. **過熱 overheat:** 実験室で液体を加熱して沸騰させるとき, 容器の内壁が滑らかで液体と親和性が高い (例えば水とガラス器具など) 場合には沸点以上でも気化しにくく, 過熱の状態になる. このため, 振動などの機械的刺激を与えると急激に突沸が起こる. 化学実験では突沸を抑えるため針先や多孔質など表面エネルギーの大きい物体を入れて置き, ここで少量ずつ徐々に沸騰させる. この物体を沸石といい, ガラス線や鉬物を用いる.
3. **過飽和 supersaturation:** 特定の温度における飽和濃度を超えた高濃度の溶液が形成されることがある. 安定結晶 (融点が高い) の溶解速度定数に対して, 準安定結晶, 非晶質 (アモルファス) は溶解速度定数が大きい. このため, 準安定結晶や非晶質を溶解させると飽和濃度よりも高い過飽和を示す. しかし, 安定結晶として再結晶することで最も Gibbs 自由エネルギーが減少するため, 安定結晶と平衡状態になるより低い飽和濃度に収束する. このような現象は, 無水結晶の過飽和水溶液を調製したときも安定な水和結晶が再結晶することでより低い飽和濃度に収束する.

#結晶多形. 応用問題

【問 64】 2010 年製剤技師認定試験第 44 問

坐剤に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- a) 坐剤の油脂性基剤には、白色ワセリンや流動パラフィンがよく利用される。
- b) 坐剤の水溶性基剤には、マクロゴール類がよく利用される。
- c) マクロゴール類を基剤とする坐剤からの薬物の放出は、主に分泌液中への基剤の溶解に依存する。
- d) 直腸上部から吸収される薬物は、肝初回通過効果を受けにくい。

▼坐剤にはカカオ脂、またはハードファットを用いる。(白色ワセリンや流動パラフィンでは成形できない)

▼油脂性基剤の場合、疎水性薬物が基剤から直接生体膜へ移行するが、水溶性基剤の場合、親水性環境に溶出してから膜に分配される。

▼マクロゴールは p.154 参照。

▼「肝初回通過効果」とは、小腸～直腸上部から吸収された物質は門脈を經由して肝臓を通過し、この際にすべてが確率的に代謝を受けるために、全身の血流へ吸収されるのは一定の比率までに抑えられること。皮膚、口腔粘膜、直腸などから投与することでこれを回避できる。例えばニトログリセリンは肝初回通過効果が大きいため、心臓発作の場合は舌下錠投与する。

【問 65】 2011 年製剤技師認定試験第 8 問

機器分析による結晶多形の分析法とその方法で確認できる理由のうち、正しいものはどれか。

- a) 微小熱量計では、溶解熱の違いにより確認できる。
- b) 示差走査熱量測定 (DSC) では、融点の違いにより確認できる。
- c) 粉末エックス線回折 (XRPD) では、すべての回折ピーク角度が一致しても、相対ピーク強度の違いにより確認できる。
- d) 液体 ^{13}C -NMR では、コンホメーションの違いに基づくシグナル位置の違いにより確認できる。

▼粉末エックス線回折 (XRPD) の回折ピーク角度は格子間隔を表すので、これが同じならば結晶格子の大きさ＝結晶の密度が同じで、同じ結晶多形に分類される。相対ピーク強度は結晶格子の繰り返し回数に対応するので同じ結晶多形でも結晶が成長した方向を表し、晶癖を反映する。

▼液体 NMR は溶媒を用いるので結晶の違いは反映されない。 ^{13}C -NMR のシグナル位置 δ や DEPT の位相は共有結合の違いに鋭敏であるが、 ^1H -NMR のシグナル位置 δ と結合定数 J ではこれに加えてコンホメーションや分子間相互作用を鋭敏に読み取ることができる。

【問 66】 2012 年製剤技師認定試験第 69 問

坐剤に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- a) 坐剤の投与は、投与部位に対する局所作用を目的とする場合に限られる。
- b) 直腸上部から吸収される薬物は、肝臓における初回通過効果を受けにくい。
- c) 油脂性基剤の例として、カカオ脂やハードファット (ウィテプゾール®) が挙げられる。
- d) 水溶性基剤の例としては、マクロゴール基剤やグリセロゼラチンが挙げられる。
- e) 水溶性坐剤は分泌液により基剤が溶解するので、必ずしも体温で融解しないものでもよい。

▼各論になるが、坐剤の投与部位は直腸下部や膣であり、局所目的もあれば、小児の解熱鎮痛薬のように全身作用を期待するものもある。直腸上部から吸収された薬物は門脈を経由するため肝初回通過効果 (p.70) を受ける。

【問 67】 2014 年製剤技師認定試験第 33 問

固体薬物の非晶質状態の安定性に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- a) 非晶質状態を維持するためには加熱が必要である。
- b) 水和物は加熱により結晶水が脱離し、結晶化が進む。
- c) 非晶質状態を維持するためには、ガラス転移温度を高くする製剤学的工夫が必要である。
- d) 非晶質化が進むと、薬物の安定性、溶解性ともに低下する。
- e) 医薬品の製造工程において粉碎等の機械的エネルギーが加わると、薬物は完全な非晶質となる。

▼非晶質 (アモルファス) は準安定状態であり、溶解性が高く、また加熱、機会的刺激などで安定状態である結晶へ相転移しやすい。

▼選択肢 b は、非晶質に結晶水はないから、水和物結晶が無水物結晶になることか。

【問 68】 2014 年製剤技師認定試験第 67 問

半固形製剤に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- a) カルボキシビニルポリマーはアクリル系水溶性高分子で、攪拌しながら徐々に水を加えると、粘性を有する酸性溶液となる。
- b) 坐剤の基剤として使用されるカカオ脂は結晶多形を有している。
- c) 創傷面に水分を補給したい場合は、水溶性基剤を用いる。
- d) マクロゴール 4000 は水溶性で、融点は体温以上である。
- e) 流動パラフィン乳剤は乳剤性基剤である。

▼水溶性基剤は表皮分泌物を吸収するのに使用し、保湿性にはヒアルロン酸やグリセリンを用いる。

▼マクロゴールは p.154 参照。

▼流動パラフィンは油脂性基剤である (p.154)。

【問 69】 2016 年製剤技師認定試験第 41 問

直腸及び腔に適用する製剤に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- a) 坐剤の基剤としては、水溶性基剤、油脂性基剤及び乳剤性基剤がある。(p.154)
- b) 注腸剤とは、肛門周囲又は肛門内に適用するクリーム剤のことである。
- c) 全ての坐剤の基剤は体温により溶融し薬物を放出するため、基剤の融点は体温以下にする必要がある。
- d) 腔に適用する製剤には、腔錠と腔用坐剤がある。

【問 70】 2017 年製剤技師認定試験第 39 問

直腸に適用する製剤に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- a) 坐剤は肛門周囲又は肛門内に適用される一定の形状の半固形の製剤である。
- b) 直腸用半固形剤は直腸内に適用される製剤であり、クリーム剤、ゲル剤又は軟膏剤がある。
- c) 体温によって融解する坐剤の基例の例としてはマクロゴールが挙げられる。
- d) 坐剤の基剤であるハードファットは飽和脂肪酸モノ、ジ、トリグセリドの混合物である。
- e) 坐剤に使用される薬剤には、痔治療薬などの局所作用だけでなく、消炎鎮痛薬などの全身作用を期待するものもある。

▼マクロゴールは p.154 参照。

【問 71】 2017 年製剤技師認定試験第 48 問

製剤及び製剤中の薬物の安定性に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- a) 化学的組成は同一であっても、結晶中の分子の配列の仕方が異なる結晶同士を結晶多形といい、安定性が異なることがある。
- b) 結晶多形には、融点、溶解度、真密度などでそれぞれ固有の値があり、互変形の場合には、融点が低く室温での溶解度が高い方を安定形、その逆を準安定型という。
- c) 非晶質体は、活性化エネルギーが大きい状態であり、反応速度定数の温度依存性が小さくなる。
- d) 非晶質状態の物質の安定性は、ガラス転移温度が重要な因子の一つであり、一般的に保存温度をガラス転移温度以下で保存する方が、ガラス転移温度以上で保存するより、その物質の安定性は良い。
- e) 一般に非晶質状態にある物質の吸湿性は結晶状態に比べ低い。

【問 72】 2018 年製剤技師認定試験第 40 問

直腸あるいは腔に適用す製剤に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- a) 坐剤の一般的な製法としては、基剤を加熱融解して解造する溶融法、また薬物と基剤を均一混合し、坐剤圧入機で成型する冷圧法などがある。
- b) 坐剤は、局所作用を目的とするもので製剤均一性試験法は適用されない。
- c) 坐剤の基剤としては、体温によって徐々に融解させるために油脂性基剤しか用いられない。
- d) 直腸用半固形剤は、保存剤を添加してはならない。
- e) 腔錠、腔用坐剤は局所の作用を期待する製剤ではない。

▼日本薬局方一般試験法の「製剤均一性試験法」の条文には以下の記述がある。

錠剤、カプセル剤、散剤又は顆粒剤の分包品、アンプル入り注射剤等は、個々の製剤中に有効成分の 1 回服用量又は複数個で 1 回用量になるように有効成分を含有している。そのような製剤の有効成分の含量の均一性を保証するには、ロット内の個々の製剤中の有効成分量が、表示量を中心とした狭い範囲内にあることを確認する必要がある。(液剤、懸濁剤、乳剤・ゲル製剤除く)

5 #固液平衡

今回は二成分系における各成分の融解と凝固 (析出, 再結晶) について考える.

Gibbs-Helmholtz の式

Gibbs 自由エネルギーについて, 式 15 は以下のように変形できる.

$$dG = Vdp - SdT \quad (15)$$

$$\left(\frac{\partial G}{\partial T}\right)_p = -S \quad (17)$$

これを $G = H - TS$ に代入すると, $G = H + T\left(\frac{\partial G}{\partial T}\right)_p$

今, $dp = 0$ の条件で $\frac{G}{T}$ を T で偏微分すると,

$$\begin{aligned} \left\{\frac{\partial}{\partial T}\left(\frac{G}{T}\right)\right\}_p &= G\left(\frac{dT^{-1}}{dT}\right) + \frac{1}{T}\left(\frac{\partial G}{\partial T}\right)_p \\ &= \frac{-G}{T^2} + \frac{1}{T}\left(\frac{\partial G}{\partial T}\right)_p \end{aligned} \quad (89)$$

以上をまとめると **Gibbs-Helmholtz** の式を得ることができる.

$$\left\{\frac{\partial}{\partial T}\left(\frac{G}{T}\right)\right\}_p = \frac{-H}{T^2} \quad (90)$$

これは微小変化の範囲でも成り立ち, これも **Gibbs-Helmholtz** の式の一表現である.

$$\left\{\frac{\partial}{\partial T}\left(\frac{\Delta G}{T}\right)\right\}_p = \frac{-\Delta H}{T^2} \quad (91)$$

van't Hoff の反応定圧式

一成分系では, 相転移の平衡定数を K として, $\Delta G^\circ = -RT \ln K$ (式 56) を Gibbs-Helmholtz の式 91 に代入すれば, **van't Hoff** の反応定圧式が得られる.

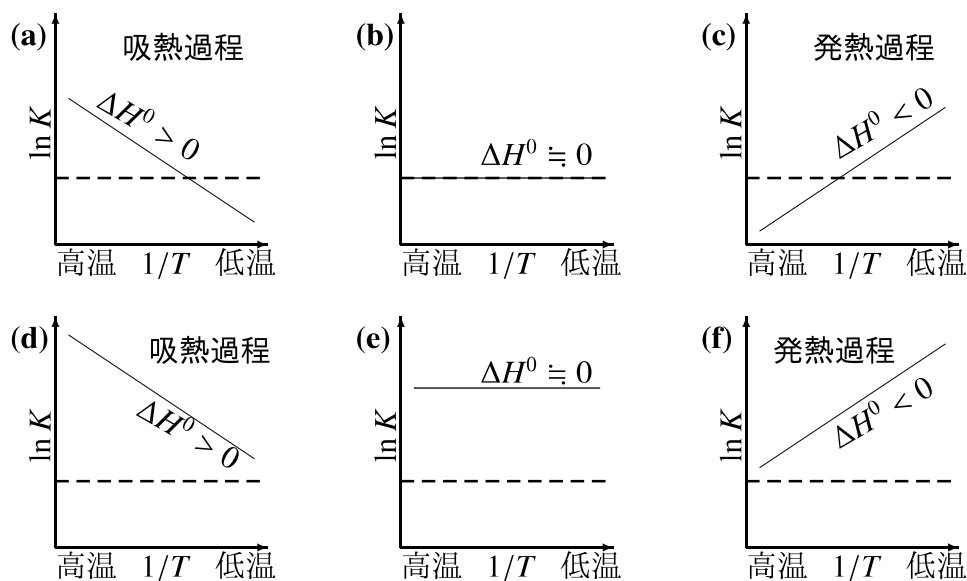
$$\left\{\frac{\partial(\ln K)}{\partial T}\right\}_p = \frac{\Delta H^\circ}{RT^2} \quad (92)$$

$$\left\{\frac{\partial(\ln K)}{\partial(1/T)}\right\}_p = -\frac{\Delta_{\text{tm}}H^\circ}{R} \quad (93)$$

$$\ln K = -\frac{\Delta_{\text{tm}}H^\circ}{RT} + (\text{constant}) \quad (94)$$

$$\ln \frac{K_2}{K_1} = -\frac{\Delta_{\text{tm}}H^\circ}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}\right) \quad (95)$$

式 94 にしたがって、平衡定数の対数 $\ln K$ を温度の逆数 $1/T$ に対してプロット (van't Hoff プロット) したものが (a)~(f) である。(破線が $\ln K = 0$)



吸熱過程 endothermic process は右下がり (a), (d) になる.

発熱過程 exothermic process は右上がり (c), (f) になる.

縦軸を自然対数 $\ln K$ にしたときの傾きは $\frac{-\Delta_r H^\circ}{R}$ である.

縦軸を常用対数 $\log_{10} K$ にしたときの傾きは $\frac{-\Delta_r H^\circ}{2.303R}$ である.

これらから、温度 T の変化を打ち消す方向に平衡が偏るという ^{ルシャトリエ}le Chatelier の原理が確認できる.

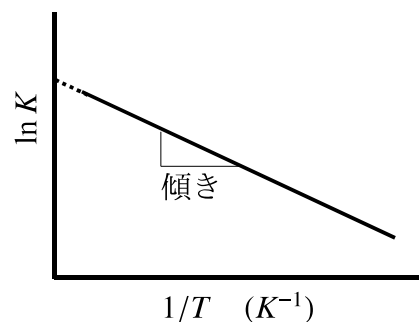
グラフの切片は $\frac{\Delta_r S^\circ}{R}$ にあたり、切片の絶対値が小さい (a)~(c) はエンタルピー駆動といい、熱量を利用しているので温度によって反応の方向が変わる.

切片の絶対値が大きい (d)~(f) はエントロピー駆動といい、系の乱雑さへ移行することが駆動力になっているので温度が変わっても反応の方向が変わりにくくなる.

【問 73】 第 99 回国試問 2

下図は、ある反応の平衡定数 K の自然対数を絶対温度 $T(\text{K})$ の逆数に対してプロットしたものである。直線の傾きが示す熱力学的パラメータはどれか。

- 1 活性化エネルギー
- 2 遷移状態エネルギー
- 3 内部エネルギー変化
- 4 標準反応エントロピー変化
- 5 標準反応エンタルピー変化



▼縦軸 $\ln K$, 横軸 $1/T$ のグラフは van't Hoff の反応定圧式 94 を表したものである.

▼このグラフの傾きは標準反応エンタルピー変化 $\Delta_r H^\circ$ を気体定数 R で割って負にしたものと等しい。またグラフの切片は標準反応エントロピー変化 $\Delta_r S^\circ$ を気体定数 R で割ったものと等しい。

le Chatlier-Schröder の式

二成分系では, 成分 A,B の液相混合物中で成分 A が析出しているとき, 純粋な成分 A の固相の化学ポテンシャル $\mu_{A(s)}$ と液相中の成分 A の化学ポテンシャル $\mu_{A(l)}$ は等しい.

$\mu_{A(s)}$ は成分 A の標準化学ポテンシャル $\mu_{A(s)}^\circ$ と等しい.

一方, $\mu_{A(l)}$ は液相が理想溶液であると仮定する. このとき, 成分 A のモル分率を x_A とすれば式 82 より, $\mu_{A(l)}^\circ + RT \ln x_A$ と表すことができるので,

$$\mu_{A(s)}^\circ = \mu_{A(l)}^\circ + RT \ln x_A \quad (96)$$

これをモル分率の対数について解くと

$$\ln x_A = -\frac{\mu_{A(l)}^\circ - \mu_{A(s)}^\circ}{RT} \quad (97)$$

化学ポテンシャルは, 成分の部分モル Gibbs 自由エネルギーに等しい.

だから, Gibbs-Helmholtz の式 91 にならって両辺を温度 T で偏微分したとき, 純粋な成分 A の融解における標準部分モルエンタルピー変化を $\Delta_{\text{fus}}H_A^\circ$ と表わせば,

$$\frac{d(\ln x_A)}{dT} = \frac{-1}{R} \left\{ \frac{\partial}{\partial T} \left(\frac{\Delta_{\text{fus}}\mu_A^\circ}{T} \right) \right\}_p \quad (98)$$

$$\frac{d(\ln x_A)}{dT} = \frac{\Delta_{\text{fus}}H_A^\circ}{RT^2} \quad (99)$$

ここで, 標準融解エンタルピーが温度に依存しないと近似して, 純粋な成分 A の融点 T_m から, モル分率 x_A の混合物におけるみかけの凝固点 T まで定積分すると,

$$\int_{\ln 1}^{\ln x_A} d(\ln x_A) = \frac{-\Delta_{\text{fus}}H_A^\circ}{R} \int_{T_m}^T \frac{dT}{T^2} \quad (100)$$

$$\ln x_A = \frac{-\Delta_{\text{fus}}H_A^\circ}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_m} \right) \quad (101)$$

これを ル シャトリエ シュレーダー Le Chatlier-Schröder の式という.

溶液では溶媒 A のモル分率と溶質 B のモル分率の和は $x_A + x_B = 1$ なので,

$$\ln(1 - x_B) = \frac{-\Delta_{\text{fus}}H_A^\circ}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_m} \right) \quad (59)$$

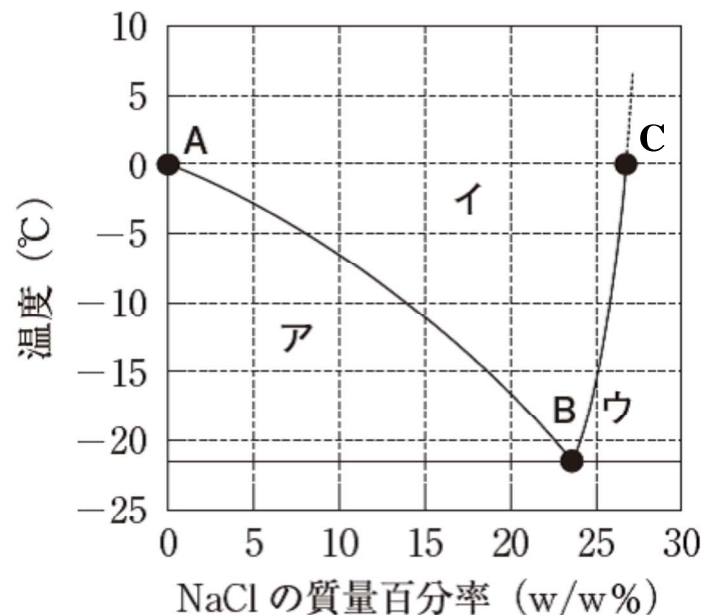
$$= \frac{-\Delta_{\text{fus}}H_A^\circ}{R} \left(\frac{T_m - T}{TT_m} \right) \quad (60)$$

溶質 B について希薄溶液として 1 次のマクローリン展開を用いて $\ln(1 - x_B) \doteq -x_B$ と近似すると, 束一的性質のモル凝固点降下の式 62 が得られることは既に示した.

$$\Delta T_f = \frac{x_B RT_m^2}{\Delta_{\text{fus}}H_A^\circ} \doteq \frac{MRT_m^2}{10^3 \Delta_{\text{fus}}H_A^\circ} m \quad (62)$$

ここで $M/10^3$ は SI 基本単位での分子量 (kg/mol), m は溶質 B の重量モル濃度 (mol/kg) である.

一定圧力条件下での水-塩化ナトリウムの TX ダイアグラムを以下に示す. (第 103 回薬剤師国家試験問 92 より引用)



領域イは液相を表し, この中の任意の組成の点を縦の下方向になぞる (一定組成) と, 曲線 AB 上では純水の固体 (氷) が析出する. 析出することによって液相では NaCl 濃度が上昇するので, 曲線 AB に沿って点 B に達する.

また, 曲線 BC 上に達する場合には NaCl (0°C 以下は二水和物) の結晶が析出する.

領域イの中の任意の組成の点を横の右方向になぞる (一定温度) と, 曲線 BC はその温度における NaCl の溶解度を表す.

純水の融点 A から, NaCl 濃度が増すにつれて凝固点降下の角度は深くなる. これはモル凝固点降下における重量モル濃度と降下度の比例関係 $\Delta T_f = K_f m$ は, 希薄溶液でなければ成り立たないことを表している.

NaCl 濃度を増大させると点 B が最低温度になり, これよりも低温にはならない. 曲線 AB が NaCl 水溶液の凝固曲線であり, 曲線 BC はこの温度領域における NaCl 水和物中に水が溶解したものの凝固曲線に相当し, 点 B は両者の交点にあたる.

点 B の温度を共融点 **eutectic point** といい, 点 B の組成の混合物を共融混合物 **eutectic mixture** という. 共融点よりも低温では, 氷と NaCl 二水和物の固体分散体になる.

【問 74】 第 94 回国試問 166

トリメタジオン及びエトスクシミドはともに室温で結晶性の固体であるが, それぞれを含有する製剤を混合すると凝固点降下を起こして液状となるため, 配合不適とされる. この現象が起こる原因に最も関係の深い語句はどれか.

- | | | |
|-----------|---------|-----------|
| 1 チキソトロピー | 2 ガラス転移 | 3 エルダーの仮説 |
| 4 相互溶解 | 5 液晶化 | 6 共融混合物 |

▼チキソトロピーは, 加えた力を増す場合と力を減ずる場合での物質の変形の相違.

▼ガラス転移は非晶質 (アモルファス) の高温のゴム状態から低温のガラス状態への転移.

▼エルダーの仮説は粉体の吸湿性に関する性質. (p.314, p.318 参照)

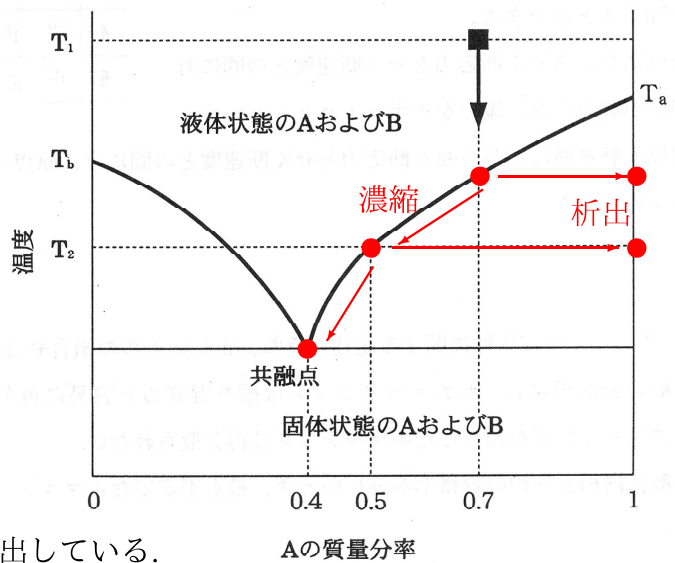
▼相互溶解は液液平衡での水層/油層の溶解状況.

▼液晶は分子が配向して長距離秩序を持つが液体に相当する高い柔軟性を持つ状態.

【問 75】 第 86 回国試問 171

下記の相図 (融点図) に示すように, 液体状態では完全に混和するが, 固体状態では混ざり合わない A, B 2 種の物質がある. A, B の融点はそれぞれ T_a , T_b であり, また組成比 4 : 6 で共融混合物を形成する.

図に示すように, A, B を 7 : 3 で混合し, 温度 T_1 で加熱し完全に融解させた後, 温度 T_2 まで冷却し, 平衡状態とした. このときの状態に関する記述のうち, 正しいものはどれか.

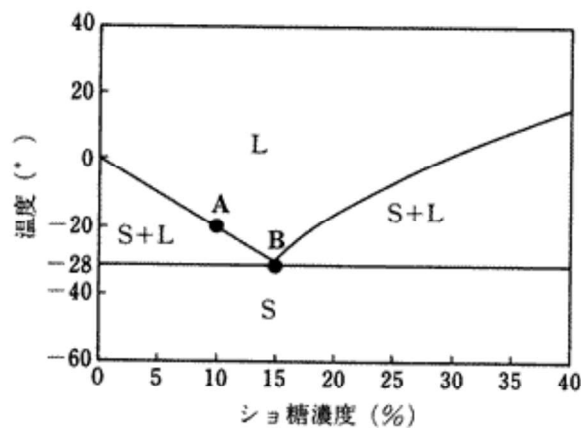


- 1 液体状態の A の中に共融混合物が析出している.
- 2 液体状態の B の中に共融混合物が析出している.
- 3 固体 A と, A : B = 1 : 1 の組成からなる溶液が共存する.
- 4 固体 B と, A : B = 1 : 1 の組成からなる溶液が共存する.
- 5 固体 A と, A : B = 7 : 3 の組成からなる溶液が共存する.
- 6 固体 B と, A : B = 7 : 3 の組成からなる溶液が共存する.

▼混合液の冷却の結果, 成分 A の再結晶と成分 B の濃縮が進み, 共融点へと収束する.

【問 76】 第 81 回国試問 171

下の相図で示される, ショ糖水溶液の凍結乾燥に関する記述のうち, 正しいものはどれか.



S : 固 相, L : 液 相

- 1 10%水溶液を $+20^{\circ}\text{C}$ より冷却すると, -20°C (点 A) でショ糖の結晶が析出する.
- 2 10%水溶液を $+20^{\circ}\text{C}$ より冷却すると, -20°C (点 A) で水の結晶が同時に析出する.
- 3 10%水溶液を $+20^{\circ}\text{C}$ より冷却すると, -28°C でショ糖と水の結晶が同時に析出する.
- 4 凍結乾燥は, 点 B (共融点) より低い温度で減圧にして行われる.

▼点 A において純水な水が再結晶し, 液相のショ糖は濃縮される.

二成分系混合液から一成分の結晶が析出するのではなく、任意の二成分の固溶体が固相として析出する場合、以下のように気液平衡とよく似た液相線、固相線が観察される。

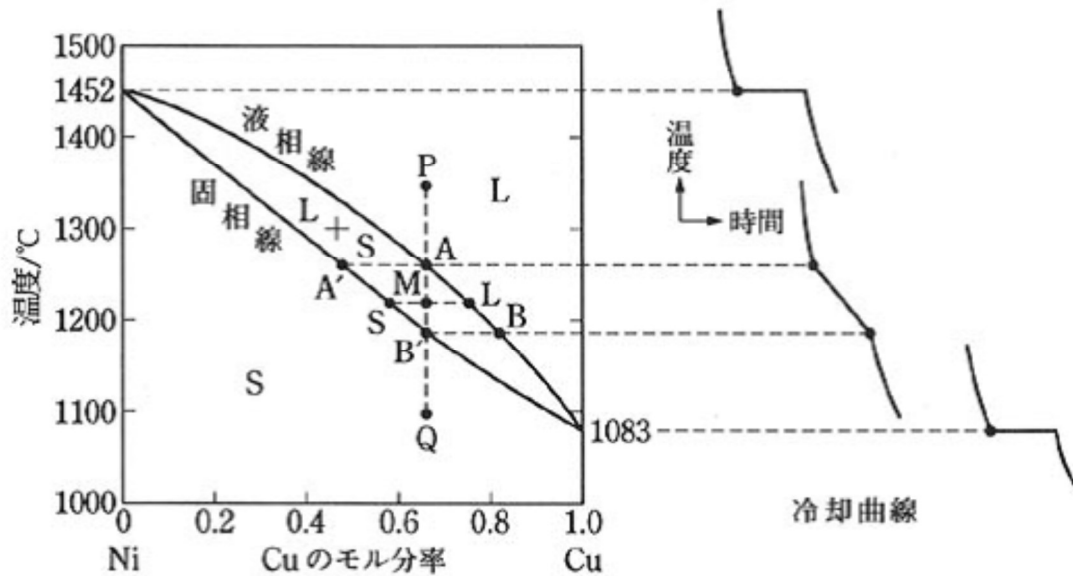
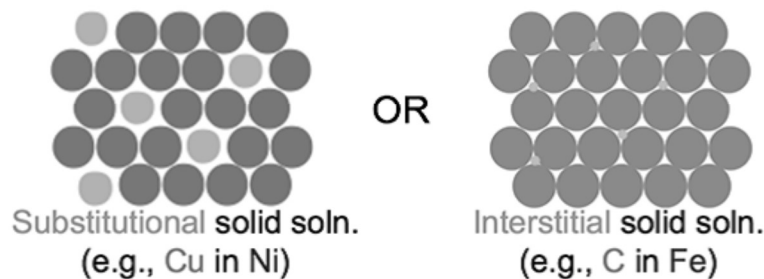
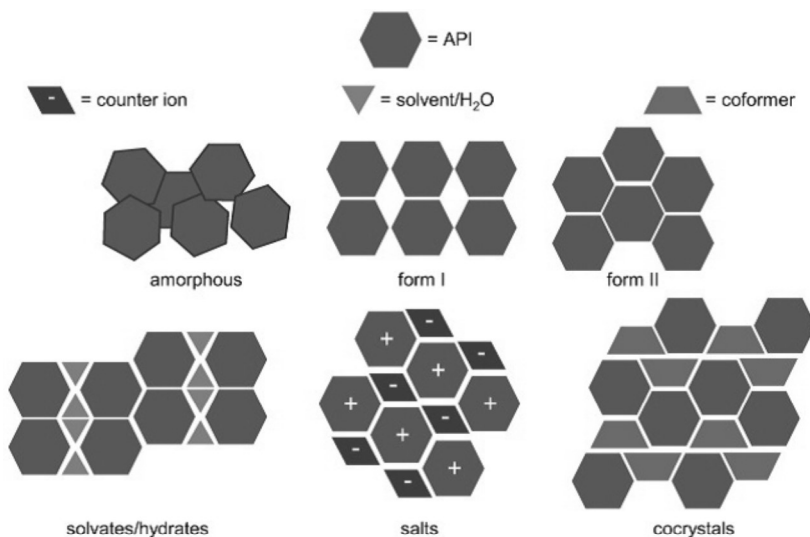


図 7-8 ニッケル-銅系の融点図と冷却曲線

固溶体では任意の比率で成分が混合して、乱れた結晶構造が形成される。粒子の大きさが近い場合は結晶格子点を置換することでドーピングし、粒子のサイズが大きく異なるときは結晶格子間に挿入することでドーピングする。



非晶質 (アモルファス), 結晶多形 1, 結晶多形 2, 溶媒和結晶・水和結晶, 塩結晶, 共結晶



#固液平衡. 応用問題

【問 77】 2012 年製剤技師認定試験第 4 問

溶解度に関する van't Hoff の式 (le Chatlier-Schröder の式) に関する記述のうち, 正しいものはどれか.

- a) この式は, 理想溶液ばかりでなく実在溶液においても成り立つ.
- b) 薬物の溶解度の自然対数を縦軸, 絶対温度の逆数を横軸にプロットすると, 右上がりの直線となる.
- c) 薬物の溶解度の自然対数を縦軸, 絶対温度の逆数を横軸にプロットしたときの直線の傾きから, 薬物の溶解熱が得られる.
- d) 複数の薬物の溶解度について, これらの薬物の溶解度の自然対数を縦軸に, また絶対温度の逆数を横軸にプロットしたとき, 直線の傾きが大きい薬物ほど, 溶解度が常に大きいことを示す.

▼水に対する炭化水素を van't Hoff プロットすると, 極小値のある下に凸の曲線となり, この式は成り立たない. 低温において無極性物質には疎水性水和が見られ, 高温域では水の分子運動が激しくなり疎水性水和できなくなる. しかし, 上部臨界溶解温度付近では温度が高いほうが溶解度が高い (温水は油を溶かす).

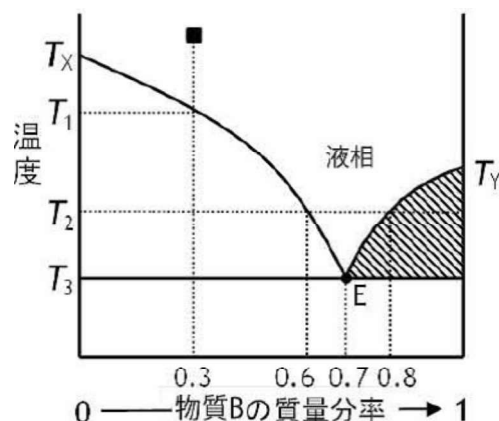
【問 78】 2017 年製剤技師認定試験第 1 問

圧力一定のもと, 固溶体を形成せず, 共融混合物を形成する物質 A と物質 B からなる混合物の液相固相平衡図 (融解・凝固曲線) を下図に示す.

物質 A 及び物質 B の融点をそれぞれの融点をそれぞれ T_X 及び T_Y とし, E は共融点である.

これに関する記述のうち, 正しいものはどれか.

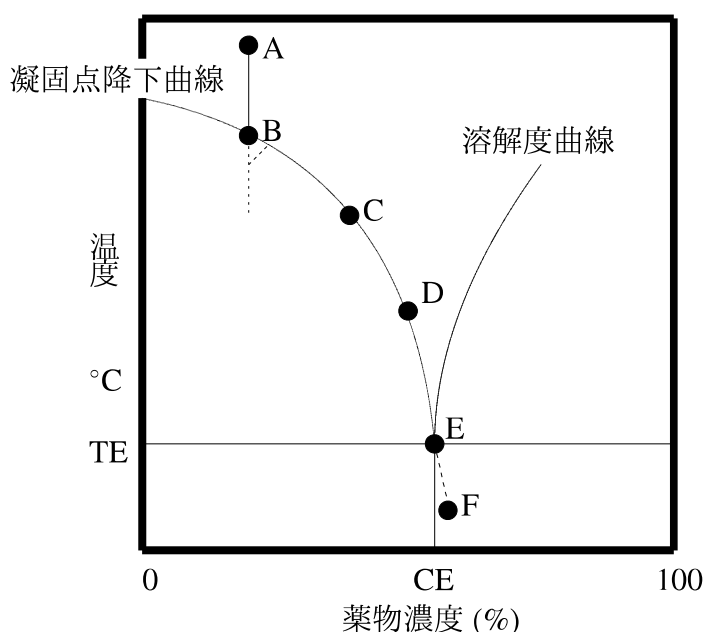
- a) 斜線で示す領域 (境界線を除く) には, 物質 B の固相と混合物の液相が存在する.
- b) ■ で示す共融混合状態から降温すると, 温度 T_1 で凝固が始まり, 物質 A の固体が析出し始める.
- c) 上記 b から更に降温すると, 温度 T_2 では質量比 = 1 : 1 の固相と液相の混合物となる.
- d) 上記 c の温度 T_2 における液相は, 質量比 A : B = 4 : 6 である.
- e) 上記 c から更に降温し, 温度 T_3 に達すると, 液相全体が一度に凝固し, 質量比 A : B = 3 : 7 の割合で, 固体 A と固体 B がそれぞれ単体がそれぞれ単体となって析出する.



【問 79】 2011 年製剤技師認定試験第 57 問

過飽和溶液を用いた結晶性凍結乾燥品の製造法の説明として、次の記述の 1 ～ 4 内に入れるべき字句を選びなさい。

下図に、結晶性薬物の典型的な固液相図を示す。A 点に相当する温度と濃度の水溶液を冷却していくと、B 点以下でまず 1 が凍結する。冷却が進むにつれて、C 点 → D 点と凝固点降下曲線に沿って 1 の凍結が進み、次第に溶質は濃縮される。2 点である E 点に達すると水と薬物が個々独立に結晶化して 2 混合物を形成する。しかし、一般的に、注射用の薬物は水との親和性が大きいため、F 点では濃厚な 3 として固化する場合が多い。このような過冷却現象は冷却過程と昇温過程でヒステリシスを生じることが多く、一度十分に冷却した後、2 点より 4 温度まで加温し、数時間エージングすることによって 2 を形成させることができる。このような製法を晶析凍結乾燥法、エージングプロセスを晶析工程と呼ぶ。



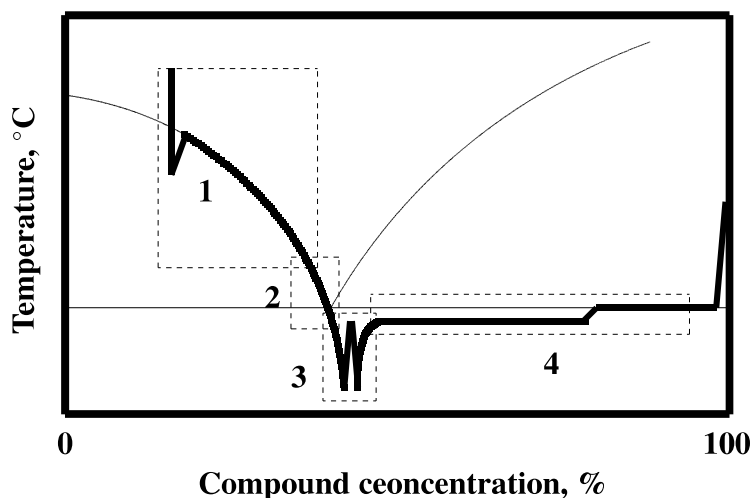
- | | | | |
|---------|--------|--------|--------|
| a) 自由水 | b) 結合水 | c) 非晶質 | d) 単結晶 |
| e) 包晶 | f) 混晶 | g) 共融 | h) 共沸 |
| i) 凝固 | j) 結露 | k) 標準 | l) 臨界 |
| m) やや低い | n) 露点 | o) 逆 | p) 輻射 |

▼ 2010 年以降、有機小分子の新薬が非常に数少なくなり、抗体医薬品や核酸医薬品など生体高分子医薬品が主流になってきた。こうなると、結晶粉末や高分子固体分散体が主流であった有機小分子に対し、凍結乾燥法は生体高分子医薬品の製造・輸送・保存に適合した手段として将来は必須の技術であると言える。

▼ 「エージング」は凍結乾燥やアイスクリーム製造工程の冷却された試料、「アニーリング」は示差走査熱量分析や日本刀鍛冶の焼き鈍しなど加熱や冷却をされた試料、「テンパリング」はチョコレート製造工程など室温付近に温度調整された試料などにおいて、適切な時間だけ一定温度を維持する工程を指す。いずれも熱伝導による熱平衡化のあと、時間をかけることで固体の分子・原子配置を平衡化、均質化させる目的である。

【問 80】 2012 年製剤技師認定試験第 53 問

凍結乾燥過程における薬物水溶液の相図において、各状態を破線の 1~4 の領域で示した。以下の記述ので、それぞれの領域を正しく説明しているものを 1 つずつ選べ。



- a) 温度が共晶点に到達すると水と薬物が別々に結晶化し共晶混合物が形成される。
- b) 凍結乾燥すると非晶質体あるいは結晶化度が低い製剤が得られ、製造開始時の薬物結晶と比較して物理化学的に不安定になる傾向がある。
- c) ある温度および濃度の水溶液が冷却されると自由水が先に凍結する。その後、凍結の進行に伴い溶質は徐々に濃縮される。
- d) 残存する少量の非晶質部分は 1 次乾燥工程中に融解し、染みの発生により変色したり徐々に分解したりして品質低下を引き起こす。
- e) 十分に冷却した後、凍結物を加温し共晶点より少し低い温度で数時間エージングを行い、アニーリング処理することにより共晶が得られる。

▼共晶点、共晶混合物はそれぞれ共融点、共融混合物と同義。

▼領域 3 と 4 と解答として発表された選択肢の説明には少し違和感があるかも知れない。

【問 81】 2013 年製剤技師認定試験第 35 問

ある凍結乾燥注射剤の処方成分の選定を行っている。この製剤は有効成分、緩衝剤、賦形剤、等張化剤を構成成分とするとき、添加剤の選定に関する次の 内に入れるべき字句を選びなさい。

有効成分の pH-安定性プロファイルの検討から、pH 6.0 を目標 pH とすることが妥当と考えられたため、緩衝剤として 1 を選択した。また、予備的検討によって結晶性の高い糖類は有効成分の安定性を損なう結果が得られていたため、賦形剤として 2 を選択した。

- | | | |
|-------|-------------|-------------|
| a) 酢酸 | b) 乳酸 | c) クエン酸 |
| d) 白糖 | e) D-マンニトール | f) D-ソルビトール |

▼ pK_A から pH 4.76 付近は酢酸, pH 3.86 付近は乳酸, pH 3.09, 4.75, 6.11 付近はクエン酸。

▼各論になるが D-マンニトールは結晶化してしまうため不適。保湿剤などに用いられる D-ソルビトールは凍結ケーキを形成しにくいと不適。

【問 82】 2010 年製剤技師認定試験第 63 問

凍結乾燥製剤の製造に関する記述のうち、正しいものはどれか。2 つ選べ。

- a) 薬液の凍結速度は、凍結溶液の氷晶または結晶の大きさに影響を与える因子の一つである。
- b) 1 次乾燥工程は凍結溶液の崩壊を避けるため、棚温を必ず崩壊温度以下に制御する必要がある。
- c) D-マンニトールは、その凍結溶液が 1 次乾燥工程における崩壊温度以下の温度領域で著しい物性変化を示さず、汎用されている凍結乾燥賦形剤である。
- d) 凍結乾燥機には、通常、2 機の冷凍機が装備されており、それぞれの役割はコールド・トラップの冷却と棚温の制御である。

▼試料の温度を品温、試料容器を設置している棚の温度を棚温とする。棚温と品温の間では試料や容器に固有の熱伝導率で熱が伝わり、温度変化の過程では両者には差が生じる。

▼D-マンニトールは 25℃ に相転移温度あり、*myo*-イノシトールには近い相転移温度なし。

【問 83】 2012 年製剤技師認定試験第 56 問

凍結乾燥製剤の製造に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- a) 凍結乾燥機が大きいと、棚からの熱伝導等を棚間および機内で均一にしても、乾燥機壁面からの輻射熱を全バイアルに均等にかけることが難しい。
- b) 凍結乾燥工程のバリデーションでは温度管理幅や圧力管理幅の設定を行うため、あらかじめ設定した温度・圧力・時間条件から少しずれた条件でも凍結乾燥が可能なことを検証する。
- c) 1 次乾燥工程では、凍結乾燥ケーキの崩壊を予防するため、少なくとも昇華表面が崩壊表面より低くなるように真空度を制御する。
- d) 凍結乾燥工程では多くの薬物が非晶質の乾燥体となるが、物理的な安定性を良くするため、乾燥工程で薬物を結晶化させる方法が採用されることがある。
- e) 凍結乾燥時間やバイアルの破損リスクを考慮すれば、充てん液量は少ない方が良く、粘性や充てん性に影響がなければ薬液を高濃度化するのが好ましい。

【問 84】 2017 年製剤技師認定試験第 56 問

凍結乾燥を実施する際、凍結工程における製品品質の劣化に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- a) タンパク質は、一般に低温で安定であるが、凍結乾燥時の低温環境下におけるコンフォメーション変化に起因して変性する可能性がある。
- b) タンパク質自体が濃縮されることによる凝集・変性も考慮する。
- c) 緩衝剤の晶析・濃縮に伴い pH・イオン強度が変化して誘引するタンパク質の凝集により、再溶解時に不可逆的な影響を及ぼす可能性がある。
- d) 高濃度下におけるタンパク質と安定化剤の複合体形成の可否を確認する。

【問 85】2015 年製剤技師認定試験第 56 問

凍結乾燥製剤に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- a) 薬液組成 (賦形剤, 緩衝剤, 安定化剤, 凍結保護剤), 薬液濃度とバイアル寸法に関連した充填量の設定は, 凍結乾燥の所要時間, 難易度, 製品の品質に強い影響を与える。
- b) 溶液製剤に比べ, 凍結乾燥製剤では, バイアル及びゴム栓の材質と表面処理は, 有効成分の吸着や溶出成分の影響を検討するうえで, 重要な因子になる。
- c) 1 次乾燥は氷を昇華させる工程であり, その間の試料温度は, 昇華により奪われる熱と外部からの伝導・輻射によって供給される熱のバランスにより決まるため, 1 次乾燥温度を高くすれば, 1 次乾燥時間は短くなる。
- d) 凍結乾燥製剤の最終含水率は, 有効成分の安定性を考慮すると固有の最適なレベルがあり, 逆に 2 次乾燥を過乾燥になるまで実施すると保存安定性が低下する。

【問 86】2015 年製剤技師認定試験第 57 問

原薬に含まれる類縁物質量が 0.10% の化合物を凍結乾燥製剤として製したい。本原薬の溶液状態での加水分解による分解速度が 25℃ 及び 15℃ でそれぞれ 0.04%/hr 及び 0.02%/hr であるとき, 薬物を溶かしてから凍結乾燥を開始するまでの管理方法に関する記述のうち、正しいものはどれか。ただし, 本原薬は加水分解のみによって分解するものとし, 製剤中の類縁物質の許容値は 0.50% とする。

- a) 薬物を溶かしてから凍結乾燥開始するまでの薬液温度を 15℃ 以下で管理し, 更に 5 時間の時間制限を設ける。(自分は出題意図が読めていないかも)
- b) 薬液を窒素ガスでバブリングし, 溶存酸素を低減させることは効果がない。
- c) 薬液タンクだけでなく, ろ過・充填用配管についても温度制御を行う。
- d) 凍結乾燥機内を予め 15℃ 以下に冷却しておく。

【問 87】2017 年製剤技師認定試験第 37 問

凍結乾燥過程における各状態に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- a) ある温度及び濃度の水溶液が冷却されると自由水が先に凍結する。その後, 凍結の進行に伴い溶質は徐々に濃縮され, 溶質はガラス状態になる。
- b) 温度が共晶点に達すると水と薬物が別々に結晶化し共晶混合物が形成される。
- c) 凍結物を加温し, 共晶点より少し低い温度で数時間エージングを行い, アニーリング処理することにより共晶が得られる。
- d) 結晶化度が低い物質では, ガラス状態になった溶質 (濃縮相) を低粘度に保ちつつ氷晶の昇華を進めることが必要である。
- e) 未凍結部分が残っているとき, 昇華でなく蒸発乾燥による発泡収縮が進行し, バイアル底部に部分的なコラプスが発生し, 品質低下の原因となる。^a

^a土肥貞夫ら, 凍結乾燥食品のコラプス防止のための電気容量変化を用いた氷結率の設定, 日本食品科学工学会誌 50(2003)356-360.

【問 88】 2015 年製剤技師認定試験第 58 問

凍結乾燥注射剤の製造工程及びその開発に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- a) 未洗浄のガラスバイアルを使用するが、その洗浄工程では予備洗浄は精製水で行い、最終リンスは注射用水で行うよう設計した。
- b) ゴム栓は水分を含有しており、その水分量は僅かであるが、凍結乾燥注射剤の品質への影響は無視できないので、ゴム栓の高圧蒸気滅菌サイクル開発時に乾燥時間が必要である。
- c) 凍結乾燥サイクル開発においてアニーリング工程を加えることを検討した。この工程を加えることにより、製剤の品質が向上するとともに、凍結乾燥工程全体の時間の短縮が期待できる。
- d) 凍結乾燥後のバイアルは凍結乾燥庫内で打栓されるが、打栓後の容器の密封性は保証できないため、巻締め機まではグレード A の環境下でバイアルを搬送する必要がある。
- e) 凍結乾燥前の溶液は光により分解が起こると研究段階で分かっていた。そのため製造ラインの照度が品質に与える影響を十分に検討し、製造時の曝光時間に許容時間を設定した。

【問 89】 2018 年製剤技師認定試験第 53 問

凍結乾燥工程に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- a) 再溶解時間を短縮することを目的とした熱処理 (アニーリング) 工程では、氷晶を大きく成長させるとともに、その大きさを均一化することが期待できる。
- b) D-マンニトールの凍結溶液は、 -25°C 付近の相転移付近に相転移点があり、品温がこれを超えると結晶形の変化に伴う容積変化による破瓶が起きことがあるので、品温制御に注意を要する。
- c) 溶液製剤に比べ、凍結乾燥製剤では、バイアル及びゴム栓の材質と表面処理は、有効成分の吸着や溶出成分の影響を検討するうえで無視することができない。
- d) 結晶化度が低い物質では、ガラス状態になった溶質 (濃縮相) を高粘度に保ちつつ氷晶の昇華を進めることが必要である。^a
- e) 凍結乾燥製剤の最終含水率は、有効成分安定性を考慮して低いほど良いとされるが、一方で 2 次乾燥の延長による過乾燥は保存安定性が低下する。^b

^a伊豆津健一、凍結溶液の熱測定と凍結乾燥製剤の製剤設計, *Netsu Sokutei* 36(2009)112-120.

^b伊豆津健一、タンパク質薬品の凍結乾燥, *薬剤学* 72(2012)112-120.