

物理化学 2(2YP 前期) 2020 年度第 12 回 移動現象論: 拡散と溶解

学籍番号		氏 名	
------	--	-----	--

#移動現象論方程式

様々な物理量の空間勾配が駆動力となって、これに比例した大きさの流束 (単位時間, 単位面積あたりに移動する物質量) が生じる形の方程式で, その比例定数を輸送係数という.

1. Ohm の電気抵抗法則 (電荷移動の法則)

$$I = -\frac{A}{\rho} \frac{d\psi}{dx} = -\kappa A \frac{d\psi}{dx} \quad (221)$$

電流 I ($A = C \ s^{-1}$) が電位勾配 $d\psi/dx$ ($V \ m^{-1}$) に比例する. ρ は抵抗率 ($\Omega \ m$), κ は電気伝導率 ($S \ m^{-1}$), A は流路の断面積 (m^2).

2. フーリエ^{フーリエ}の熱伝導法則

$$q = -\lambda \frac{dT}{dx} \quad (222)$$

熱流束 q ($W \ m^{-2}$) が温度勾配 dT/dx ($K \ m^{-1}$) に比例する. λ は熱伝導率 ($W \ m^{-1} \ K$).

3. Fick の拡散法則

$$J = -D \frac{dC}{dx} = \frac{k_B T}{\mu} \frac{dC}{dx} \quad (223)$$

質量流束 J ($mol \ s^{-1} \ m^{-2}$) が濃度勾配 dC/dx ($mol \ m^{-4}$) に比例する. D は拡散係数 ($m^2 \ s^{-1}$), μ は媒質の抵抗係数 ($N \ m \ s$), T は熱力学温度 (K), k_B は Boltzmann 定数 ($J \ K^{-1} \ mol^{-1}$).

4. ハーゲン・ポワズイユ^{ハーゲン ポワズイユ}の円管流量法則 (水道管, 血管, 毛細管を移動する流体)

$$Q = -\frac{\pi r^4}{8\eta} \frac{dp}{dx} = -\frac{\pi r^4 \rho}{\nu} \frac{dp}{dx} \quad (224)$$

流速 Q ($m^3 \ s^{-1}$) が圧力勾配 dp/dx ($Pa \ m^{-1}$) に比例する. r は円管の半径 (m), η は粘度 ($Pa \ s$), ρ は密度 ($kg \ m^{-3}$), ν は動粘度 ($m^2 \ s^{-1}$).

5. ダーシー・ワイズバッハ^{ワイズバッハ}の透水法則 (コンクリートの割れ目などに浸透する流体)

$$q = -\frac{\kappa A}{\eta} \frac{dp}{dx} \quad (225)$$

浸透流速 q ($m^3 \ s^{-1}$), 圧力勾配 dp/dx ($Pa \ m^{-1}$) に比例する. κ は透水係数, A は流路の断面積 (m^2), η は粘度 ($Pa \ s$).

6. Newton の粘性法則 (半固形物質の流動性, 液体的性質)

$$\sigma = -\eta \frac{du_x}{dy} \quad (226)$$

剪断応力 σ ($N \ m^{-2}$) が剪断速度 du_x/dy (s^{-1}) に比例する. η は粘度 (粘性係数) ($Pa \ s$).

13 移動現象論：#拡散と溶解

13.1 固体, 液体, 気体の混合物

1. 混合物には, 連続相 medium と分散相 dispersoid があると捉える.
2. 溶液 solution の場合には (ア) が連続相で, (イ) が分散質にあたる. だから, 溶液は分子が「均一に」分散している分子分散系といえる.

		連続相		
		固相	液相	気相
分散相	固体	固溶体 固体分散	分子分散 (溶液) サスペンション	エアダスト
	液体	(浸潤系)	均一混合系 エマルション	エアロゾル (ミスト)
	気体	スポンジ	フォーム バブル	×

3. 液体と液体は, 「均一に」混ざり合う場合と, 水と油のように分離して (ウ) をつくる場合がある.
4. 分離して固相粒子を形成するものを (エ) という.
5. 液相粒子を形成するものを (オ) という.
6. 液相中に気相が分散する場合では, 細かい泡沫を多数含む (カ) と, 大きな泡 (アブク) が含まれる (キ) がある.
7. 連続相が固相で, その中に分散相として気相がある例として, スポンジや軽石がある. また, 固相の中に液相が分散している状態は, 乾燥させれば固相中気相と同じになる浸潤系と見なしている.
8. 固体は混ざり合わないで微小結晶や非晶質が (ウ) を形成する固体分散体となる場合と, 分子が混ざり合って (ク) となる場合がある.
9. 化学量論的な水素結合や配位結合によって分子化合物を形成したり, 2 種以上の分子が規則的に配列して結晶を形成する (ケ) がある.
10. 気体と気体は, 混合物としてどれも「均一に」混ざり合う. (平衡状態のとき)
11. 気相中に液相または固相が浮遊した状態を (コ) という. 気相中に浮遊した固体粒子をエアダスト (塵埃) という. 気相中に浮遊した液相粒子をミスト (霧) という.
12. 飽和は溶液中に溶質の固体が溶け残っているときの溶質が溶解された状態を意味する. 飽和溶液における溶質の濃度を (サ) C_s といい, 溶媒がどれだけ溶質を溶かすことをできるかを表す. 溶解度はこれと同じ意味で使われる.

13.2 #沈降現象

Stokes の粘性法則

Newton の粘性法則にて応力に対する変形勾配の比例定数が (シ) として定義される. Stokes の粘性法則は理論式で, 球体が流体 (液体, 気体, 超臨界流体) の中を移動するときの抵抗を示す. 速さ v に比例する抵抗は (ス) と表される. ここで, r は沈降する球体の半径である. Newton 流体中を半径 r の球が移動するモデルを考える. ここで, ρ を (セ) とする. 球の落下において, 時間が経つと重力と浮力と抵抗が釣り合って一定速度になる. この定常状態における速度を (ソ) という. 流体を沈降する粒子の (ソ) の計算において Stokes の粘性抵抗を用いる条件は,

1. 粒子はすべて (タ) の球体で, (セ) が一様である.
2. (チ) を無視することができる.
3. 粒子は媒質に溶解せず, (ツ) を無視することができる.
4. 粒子の移動速度は一定 (定常状態) である.
5. 流れは十分に緩やかで (テ) を形成する.

$$(重力) = (浮力) + (抵抗) \quad (227)$$

$$mg = m_0g + \mu v_\infty \quad (228)$$

$$V\rho g = V\rho_0g + 6\pi\eta r v_\infty$$

$$V(\rho - \rho_0)g = 6\pi\eta r v_\infty$$

$$\frac{4\pi r^3(\rho - \rho_0)g}{3} = 6\pi\eta r v_\infty$$

$$v_\infty = \frac{h}{t} = \frac{2r^2(\rho - \rho_0)g}{9\eta} \quad (229)$$

$$r^2 = \frac{9\eta h}{2g(\rho - \rho_0)t} \quad (230)$$

$$d^2 = \frac{18\eta h}{g(\rho - \rho_0)t} \quad (233')$$

1. 粒子径 r が (ト) になると, 沈降速度は 9 倍になり, 沈降時間は 1/9 倍になる.
2. 媒質の粘度 η が (ナ) になると, 沈降速度は 1/2 倍になり, 沈降時間は 2 倍になる.
3. 粒子の密度 ρ が (ニ) になると, 沈降速度は速くなり, 沈降時間は短くなる.
4. 媒質の密度 ρ_0 が (ヌ) になると, 沈降速度は遅くなり, 沈降時間は長くなる.
5. 粒子が流体を移動するときの抵抗は, (ネ) が小さい流体では Stokes の粘性抵抗で表され, (ネ) が大きい流体では Newton の粘性法則で表される.

【問 282】 第 82 回国試問 168 / 第 101 回国試問 175

球状の医薬品懸濁粒子は、溶媒中を次式で表される速度で沈降する。次の記述のうち誤っているのはどれか。ただし、設問中のパラメータ以外は変化しないものとする。

$$V_s = \frac{2r^2(\rho_p - \rho_f)g}{9\eta}$$

V_s : 沈降速度 (m/s), r : 粒子の半径 (m), ρ_p : 粒子の真密度 (kg/m³),
 ρ_f : 溶媒の密度 (kg/m³), g : 重力加速度 (m/s²), η : 溶媒の粘度 (Pa · s)

- 1 本式は、等速度沈降している場合に成立する。
- 2 粒子径 r が 1/3 倍になれば、粒子の沈降速度は 1/9 倍になる。
- 3 溶媒の粘度 η が上昇すれば、粒子の沈降速度は低下する。
- 4 粒子密度 ρ_p が小さくなれば、粒子の沈降速度は低下する。
- 5 一定の距離 h を落下するのに必要な時間の平方根 $\sqrt{t}$ と粒子径 r は、反比例の関係にある。
- 6 一定の距離 h を落下するのに必要な時間 t は、粒子径 r が一定ならば液体の粘度 η に正比例する。
- 7 一定の距離 h を落下するのに必要な時間 t は、粒子径 r が一定ならば粒子の真密度 ρ_p に反比例する。

▼粉体工学において、真密度とは粒子そのものの密度、かさ密度とは粒子と粒子の隙間もふくめた合計のみかけの密度で、タッピングなどにより粒子の隙間を縮小するとかさ密度が大きくなる。真密度をかさ密度で割ったものを空隙率という。

【問 283】 第 99 回国試問 3

懸濁液における粒子の沈降速度と比例関係にあるものはどれか。

ただし、粒子は球状であり、Stokes の法則が成り立つものとする。

- | | | |
|----------|--------------|----------|
| 1 分散媒の密度 | 2 粒子の真密度 | 3 分散媒の粘度 |
| 4 粒子の半径 | 5 粒子の半径の 2 乗 | |

▼沈降速度が問われているのか、沈降時間が問われているのかに注意する。

$$\text{沈降速度} = \frac{(\text{沈降行程})}{(\text{沈降時間})} = \frac{2 \times (\text{粒子半径})^2 \times \{(\text{粒子の真密度}) - (\text{分散媒の密度})\} \times (\text{重力加速度})}{9 \times (\text{分散媒の粘度})}$$

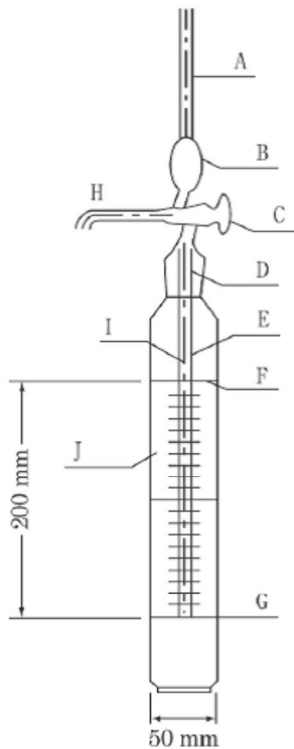
【問 284】 第 92 回国試問 166

医薬品の懸濁剤を調製したところ、粒子が速やかに沈降して使用しにくかった。

そこで、沈降速度を調整するため、医薬品粉末の粒子径を 1/4 の大きさとし、分散媒を粘度が 1.5 倍で密度が同一の液体に変更した。このとき、沈降に要する時間はもとの何倍になるか。ただし、医薬品は同一粒子径の球形粒子からなり、分散媒には溶解しない。また、粒子の沈降過程は Stokes の式に従うものとする。

▼以下のように表わすことができる。

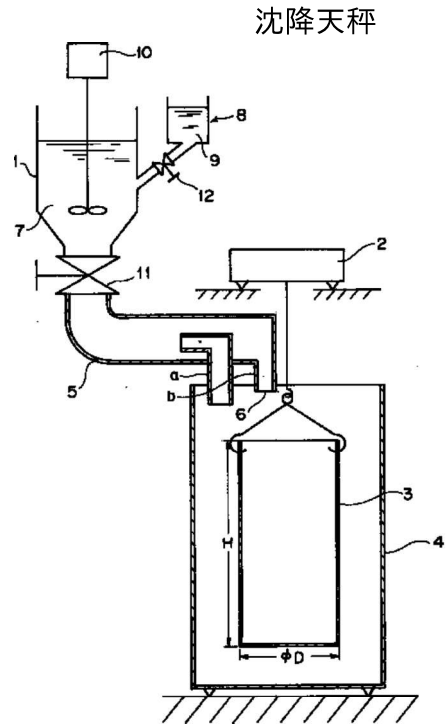
$$t = \frac{9h \times 3\eta/2}{2(r/4)^2(\rho - \rho_0)g} = \frac{3/2}{1/16} \cdot \frac{9h\eta}{2r^2(\rho - \rho_0)g}$$



アンドレアゼンピペット

ピペット毛細管挿入時の
20 cm 標線までの
内容量: 550 mL
1 回の吸引量: 10 mL

A: ピペット球目盛線
B: 吸上げ用ピペット球
C: 三方コック
D: 通気口
E: ピペット吸上げ口
F: 20 cm 標線
G: 0 cm 基線
H: ピペット排出管
I: ピペット毛細管
J: 沈降管



沈降天秤

測定する粉体をミキサーケーシング 1 で懸濁し, 排出管 5 を介して, 天秤 2 に懸吊された沈降筒 3 を収納した沈降槽 4 に排出させる. 時間の経過とともに沈降した粉体の質量を測定する.

【問 285】 第 86 回国試問 167

大, 小 2 種の粒子径を有する同一物質の混合粉体について, アンドレアゼンピペットを用いて分散沈降法による粒度測定を行った.

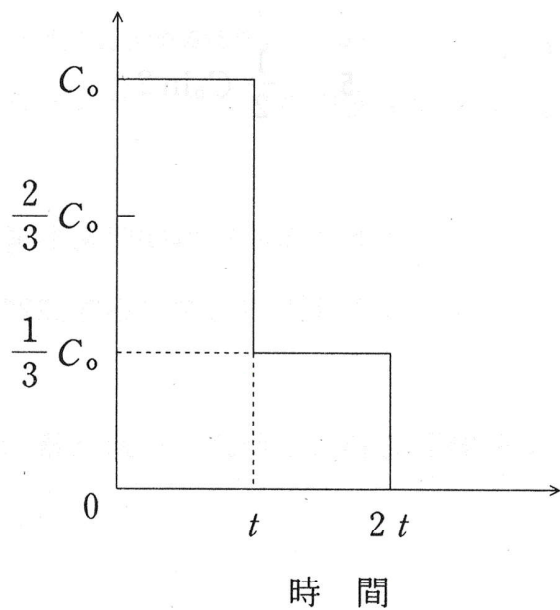
図に示すように, 一定の深さにおける分散粒子の濃度 (懸濁液濃度) は, 測定開始後時間 t まで初濃度 C_0 のままであったが, 時間 t で大きく変化し, 時間 $2t$ で 0 となった.

なお, 粒子はすべて, ストークスの式に従い沈降したものとする.

この実験に関する記述のうち, 正しいものはどれか.

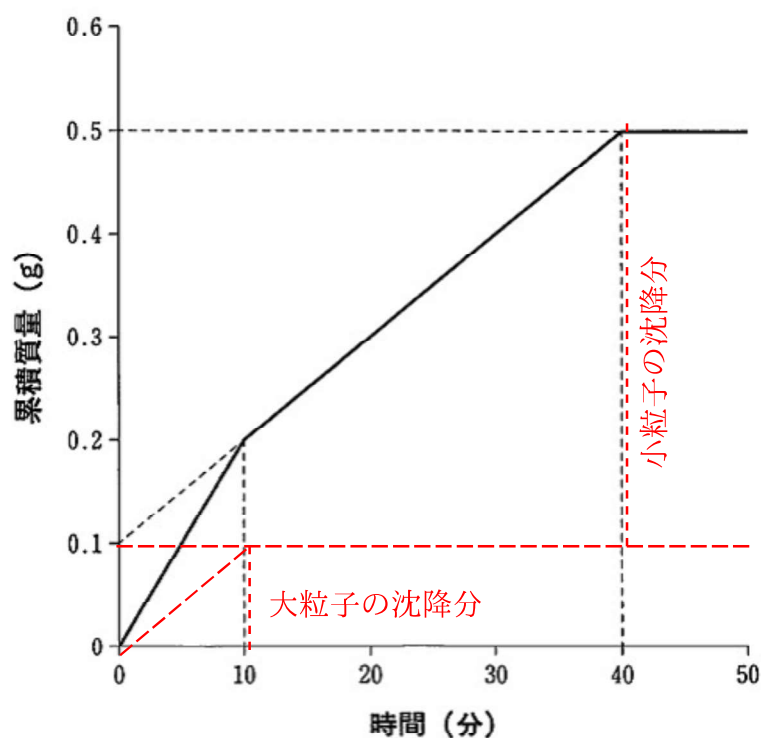
- 1 大粒子は小粒子の 2 倍量存在する.
- 2 小粒子は大粒子の 2 倍量存在する
- 3 小粒子の粒子径を d とすると, 大粒子の粒子径は $4d$ である.
- 4 小粒子の粒子径を d とすると, 大粒子の粒子径は $2d$ である.
- 5 小粒子の粒子径を d とすると, 大粒子の粒子径は $(\sqrt{2})d$ である.

分散粒子の濃度



- ▼その時間ごとの濃度なので全量は積分, つまり面積に対応し, 大粒子と小粒子は同じ量.
▼粒子径の平方根が沈降時間に比例する.

【問 286】 第 99 回国試問 176



大小 2 種類の粒子径を有する同一物質の混合粒子の質量を、分散沈降法により沈降天秤を用いて測定したところ、図に示す結果を得た。

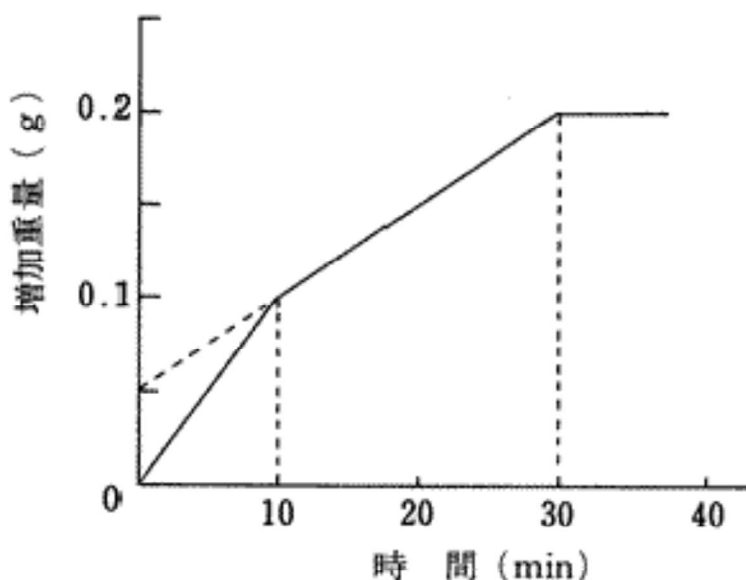
- 1) 大粒子と小粒子の粒子径比を求めなさい。
- 2) および大粒子と小粒子の質量比を求めなさい。

ただし、粒子の沈降は Stokes の式に従うものとする。

▼沈降天秤はその時間までの合計沈降量なので、赤色の破線のように補助線を引く。0～10 分の期間の赤の破線の傾きが大粒子の沈降速度、0～40 分の期間の黒の破線と実線の傾きが小粒子の沈降速度に対応する。

質量は大粒子 0.1 g、小粒子 0.4 g である。沈降時間は大粒子 10 分、小粒子 40 分である。

【問 287】 第 81 回国試問 168



小粒子及び大粒子の 2 種の粉体の混合物の懸濁液を調製した。

沈降天秤を用いて分散法による沈降実験を行い、図に示す測定結果を得た。

- 1) 大粒子と小粒子の粒子径比を求めなさい。
- 2) および大粒子と小粒子の質量比を求めなさい。

ただし、粒子の沈降は Stokes の式に従うものとする。

▼質量は大粒子 0.05 g、小粒子 0.15 g である。沈降時間は大粒子 10 分、小粒子 30 分である。

【問 288】 第 97 回国試問 50

沈降法によって粒子径を求めるときに用いる式はどれか。

- | | | |
|--------------------|--------------|----------------------|
| 1 Kozeny–Carman 式 | 2 Washburn 式 | 3 Langmuir 式 |
| 4 BET 式 | 5 Stokes 式 | 7 Noyes–Whitney 式 |
| 8 Hixson–Crowell 式 | 6 Higuchi 式 | 9 Korsmeyer–Peppas 式 |

▼ Kozeny–Carman 式 (S_v :単位容積あたりの表面積, u :時間 t までに透過した流体量)

$$S_v^2 = \frac{KA\Delta pt}{L\eta u} \frac{\epsilon^3}{(1-\epsilon)^2}$$

▼ Washburn 式 (L :液面上昇距離, t :時間, R :平均毛管径, γ :表面張力, θ :接触角)

$$L^2 = \frac{R\gamma \cos \theta}{2\eta} t$$

▼ Langmuir 吸着等温式 (γ :吸着媒単位量あたりの吸着量, C_f :遊離吸着質濃度)

$$\gamma = \frac{nK_{\text{ass}}C_f}{1 + K_{\text{ass}}C_f}$$

▼ BET 式 (γ :吸着媒単位量あたりの吸着量, p :吸着質平衡圧, p° :飽和蒸気圧)

$$\frac{p}{\gamma(p^\circ - p)} = \frac{1}{c\gamma_m} + \frac{(c-1)p/p^\circ}{c\gamma_m}$$

▼ Stokes 式 (r, d :粒子径, t :沈降時間, h :沈降距離, ρ :粒子の真密度)

$$r^2 = \frac{9\eta h}{2g(\rho - \rho_0)t} \quad d^2 = \frac{18\eta h}{g(\rho - \rho_0)t}$$

▼ Noyes–Whitney 式 (C :溶質濃度, C_s :飽和濃度, S :固体表面積)

$$\ln(C_s - C) = \ln(C_s - C_0) - kSt$$

▼ Hixson–Crowell 式 (W :粒子の残存質量, W_0 :粒子の初期質量)

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = \kappa t$$

▼ Higuchi 式 (Q_t :単位表面積あたり累積放出量, A :マトリクス中の単位容積あたりの薬物量)

$$Q_t = \sqrt{(2A - C_s)D_m C_s t} \cong \sqrt{2AD_m C_s t}$$

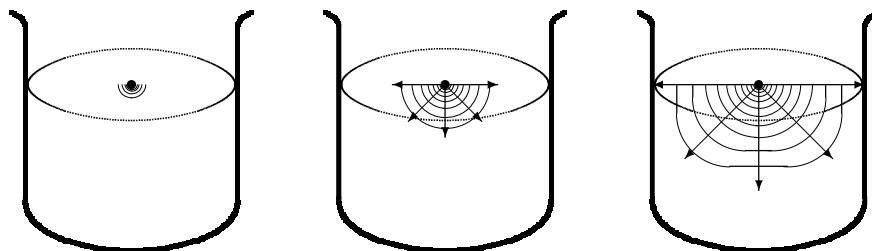
▼ Korsmeyer–Peppas 式 ($n = 0.45$: Fick モデル, $n = 0.89 \sim 1$: ゼロ次放出)

$$\log \frac{Q_t}{Q_\infty} = \log \kappa + n \log t$$

13.3 #Fick の第一法則

1. コップの水にインクを一滴垂らすと、そこからインクが拡散して、やがて均一になる。

溶質であるインク色素は、溶媒である流体 fluid (液体や気体) の中を (ノ) に比例して移動する。



数式で表すと, x - y - z 3次元方向につき以下となる。

$$\begin{cases} J_x = -D \frac{\partial C}{\partial x} \\ J_y = -D \frac{\partial C}{\partial y} \\ J_z = -D \frac{\partial C}{\partial z} \end{cases} \quad (231)$$

これを Adolf Eugen **Fick** (1829–1901 独) の第一法則という。

2. D は拡散係数 diffusion constant (m^2/s) で, **Einstein** の拡散式が成り立つ。

$$\mu D = k_B T \quad (232)$$

ここで T は (ハ) ^{ケルビン} (K) で, Boltzmann 定数 k_B をかけ算した $k_B T$ は溶質 1 個の熱エネルギー ^{ジュール} (J) を意味し, $k_B T$ が溶質の運動エネルギーとなって拡散が起こる。

μ は流体の抵抗係数で, **Stokes** の抵抗法則によれば (ヒ) η の流体中を

(フ) a の粒子が移動するとき,

$$\mu = 6\pi\eta a \quad (233)$$

以上をまとめると **Stokes-Einstein** の式になる。

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta a} \quad (122)$$

3. J を流束 flux といい, 溶質の移動を表す。

溶質粒子それぞれを点として移動速度を扱うのではなく, 進行方向に対して垂直な面を一定断面積あたり一定時間に通過する粒子の量である。

濃度勾配が x 軸方向にだけ形成されるようなモデルとして, 流路内での対流や内壁との抵抗を無視できる断面積 S の細いパイプを考える。

溶液は移動しないと考え、微小時間 $\Delta\tau$ に溶質が平均距離 Δx だけ移動するなら、モル平均移動速度は $\bar{u} = \Delta x / \Delta\tau$ と表せる。

ここで、面 $(x_1 - \Delta x)$ から面 x_1 までの領域の濃度を C_1 とすると、この領域の体積は $(S\Delta x)$ なので物質質量 n は体積と濃度のかけ算 $(S\Delta x)C_1$ となる。

このぶんの物質質量 n が時間 $\Delta\tau$ あたり、断面積 S あたりで通過するから、

$$J_x = \frac{(S\Delta x)C_1}{S \cdot \Delta\tau} = \bar{u}C_1 \quad (234)$$

このように流束 J は速度 $\bar{u}$ に濃度 C をかけ算した「動いている集まり」である。

4. 一方、面 x_1 から面 $(x_1 + \Delta x)$ までの領域の濃度を C_2 とすると、面 x_1 前後の濃度勾配は、

$$\frac{\partial C}{\partial x} = \frac{C_2 - C_1}{\Delta x} \quad (235)$$

式 237 は面 x_1 を右方向に移動する物質質量 $\bar{u}C_1$ だけを計算する。

面 x_1 を左方向に逆流してくる物質質量 $\bar{u}C_2$ を引き算したものがみかけの流束になる。

5. これに式 238 を変形して代入すると、

$$J_x = \bar{u}(C_1 - C_2) = -\bar{u}\Delta x \frac{\partial C}{\partial x} \quad (236)$$

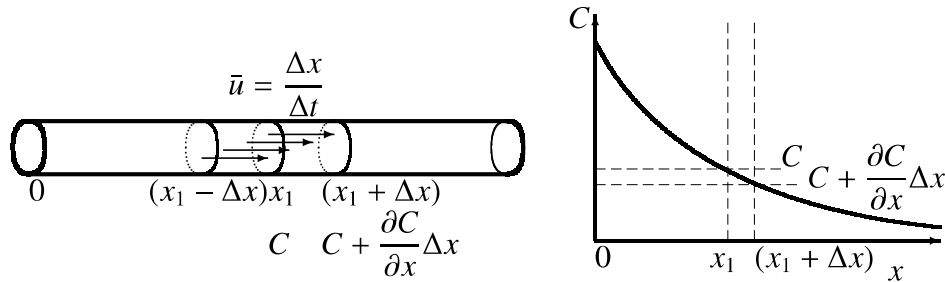
こうして Fick の第一法則 234 の関係が導かれ、系に固有な $\bar{u}\Delta x$ が拡散係数 D に相当する。

13.4 #Fick の第二法則

1. Fick の第一法則では、ある瞬間における濃度勾配 (場) と物質の移動の関係がわかる。

水面に落とされたインクが時間経過とともに拡がっていく様子はこれではない。

この問題は、面 x_1 から面 $(x_1 + \Delta x)$ までの領域に注目したときの時間経過による濃度変化を調べることに相当する。



該当する領域の物質質量を $n = (S\Delta x)C$ とすると微小時間 $\Delta\tau$ での変化を使って

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{S\Delta x} \frac{dn}{dt} = \frac{1}{S\Delta x} \frac{\Delta n}{\Delta\tau} \quad (237)$$

2. 微小時間の物質質量変化 $\Delta n / \Delta\tau$ は、面 x_1 を右方向に領域内へ流入する流束 J_{x1} に断面積 S をかけ算した $\Delta\tau$ 間における増加分から、面 $(x_1 + \Delta x)$ を右方向に領域内から流出する流束 $J_{x1+\Delta x}$ に S をかけ算した $\Delta\tau$ 間における減少分を差し引けば求められる。

$$\frac{\Delta n}{\Delta\tau} = J_{x1}S - J_{x1+\Delta x}S \quad (238)$$

3. 面 x_1 における濃度を C とすれば, 面 $(x_1 + \Delta x_1)$ における濃度は $C + \frac{\partial C}{\partial x} \Delta x$ であって, こちらでの濃度勾配はその x による偏微分で求められる.

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(C + \frac{\partial C}{\partial x} \Delta x \right) = \frac{\partial C}{\partial x} + \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \Delta x \quad (239)$$

4. これをもとに Fick の第一法則から J_{x1} と $J_{x1+\Delta x}$ を求めて式 241 に代入すると

$$\begin{aligned} \frac{\Delta n}{\Delta \tau} &= -D \frac{\partial C}{\partial x} S + D \left(\frac{\partial C}{\partial x} + \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \Delta x \right) S \\ &= D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} (S \Delta x) \end{aligned} \quad (240)$$

5. そこで式 240 は, 次の Fick の第二法則に変換される. この式は拡散方程式の一種である.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (241)$$

三次元で扱う場合であれば次のように表される.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) C \quad (242)$$

6. 合計量 I は全領域 V において保存則が成り立つ. $I = \int_V C(x, t) dx$
 初期条件は, $t = 0$ のとき $C(x, 0) = C_0(x)$ という既知の関数を仮定する.
 左右の境界条件は $\lim_{x \rightarrow \pm\infty} C(x, t) = 0$ であり, 同時に $\lim_{x \rightarrow \pm\infty} \frac{\partial C(x, t)}{\partial x} = 0$

7. 拡散方程式 244 の左辺を x について Fourier 変換すると,

$$\mathcal{F} \left(\frac{\partial C}{\partial t} \right) = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\partial C}{\partial t} \exp(ikx) dx = \frac{d\hat{C}(k, t)}{dt} \quad (243)$$

8. 拡散方程式 244 の右辺を q について Fourier 変換すると,

$$\begin{aligned} \mathcal{F} \left(D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \right) &= D \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \exp(ikx) dx \\ &= D \left[\frac{\partial C}{\partial x} \exp(ikx) \right]_{-\infty}^{\infty} - D \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\partial C}{\partial x} \left\{ ik \exp(ikx) \right\} dx \end{aligned}$$

境界条件より $\left[\frac{\partial C}{\partial x} \exp(ikx) \right]_{-\infty}^{\infty} = 0$ となり, 上記の第 1 項は消去される.

$$\begin{aligned} \mathcal{F} \left(D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \right) &= -D \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\partial C}{\partial x} \left\{ ik \exp(ikx) \right\} dx \\ &= -D \left[C \left\{ ik \exp(ikx) \right\} \right]_{-\infty}^{\infty} + D \int_{-\infty}^{\infty} C \left\{ -k^2 \exp(ikx) \right\} dx \end{aligned}$$

境界条件より $\left[C \left\{ ik \exp(ikx) \right\} \right]_{-\infty}^{\infty} = 0$ となり, 上記の第 1 項は消去される.

$$\begin{aligned} \mathcal{F} \left(D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \right) &= D \int_{-\infty}^{\infty} C \left\{ -k^2 \exp(ikx) \right\} dx \\ &= -Dk^2 \int_{-\infty}^{\infty} C \exp(ikx) dx = -Dk^2 \hat{C}(k, t) \end{aligned} \quad (244)$$

9. 以上から, 左辺と右辺の Fourier 変換項を等しいと置くと

$$\frac{d\hat{C}(k, t)}{dt} = -Dk^2 \hat{C}(k, t) \quad (245)$$

この微分方程式を解くと,

$$\hat{C}(k, t) = A \exp(-Dk^2 t) \quad (246)$$

10. これを Fourier 逆変換すると,

$$\begin{aligned} \mathcal{F}^{-1} \{ \hat{C}(k, t) \} &= \frac{A}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \exp(-Dk^2 t) \exp(-ikx) dk \\ &= \frac{A}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \exp(-Dtk^2 - ikx) dk \\ &= \frac{A}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \exp \left[-Dt \left(k^2 + \frac{ix}{Dt} k \right) \right] dk \\ &= \frac{A}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \exp \left[-Dt \left\{ k^2 + \frac{2ix}{2Dt} k + \frac{(ix)^2}{(2Dt)^2} \right\} + \frac{(ix)^2}{4Dt} \right] dk \\ &= \frac{A}{2\pi} \exp \left(\frac{(ix)^2}{4Dt} \right) \int_{-\infty}^{\infty} \exp \left[-Dt \left(k + \frac{ix}{2Dt} \right)^2 \right] dk \\ &= \frac{A}{2\pi} \exp \left(\frac{(ix)^2}{4Dt} \right) \sqrt{2\pi} \frac{1}{\sqrt{2Dt}} \\ C(x, t) &= \frac{A}{\sqrt{4\pi Dt}} \exp \left(\frac{-x^2}{4Dt} \right) \end{aligned} \quad (247)$$

こうして, 時間の経過とともにピークが減衰する Gauss 分布 (正規分布) の式が得られる.

【問 289】 第 99 回国試問 95

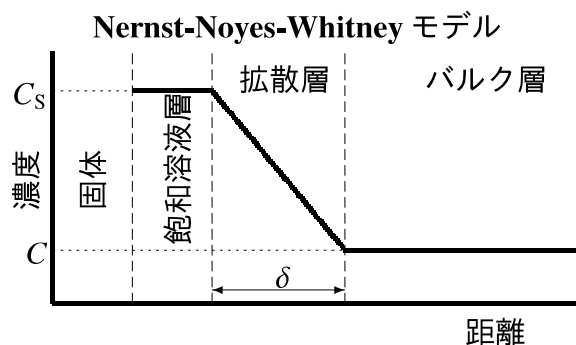
低分子やイオンの水溶液中における拡散係数 D に関する記述のうち, 正しいものはどれか. ただし, 理想状態における拡散を仮定する.

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1 D は水和による影響を受けない. | 2 D は溶液の粘度に反比例する. |
| 3 D は熱力学温度に比例する. | 4 D は溶質の半径に比例する. |
| 5 D は溶質の濃度に比例する. | |

$$(\text{拡散係数}) = \frac{k_B \times (\text{熱力学温度})}{6\pi \times (\text{溶液の粘度}) \times (\text{溶質の半径}) \leftarrow (\text{水和の影響})}$$

13.5 固体製剤の溶出：【#Noyes-Whitney の式】

1. Nernst-Noyes-Whitney モデルは固体 (製剤) 表面からの薬物の溶出濃度の分布を示す。
2. 固体表面には厚みのない (ヘ) があり, 固体との溶解平衡が成り立つ。
3. 飽和溶液層の外側に (ホ) があり, ここで形成される濃度勾配を直線で近似する。
4. 固体表面から十分離れた距離には, 濃度が均一な (マ) (内部液層) がある。



5. (ヘ) の濃度を C_s , (マ) の濃度を C とすると, 濃度勾配は $\frac{dC}{dx} = \frac{C_s - C}{\delta}$ と表される。
6. 流束 J とは, 単位時間 Δt に単位面積 S あたり移動する溶質の物質質量 Δn より, $J = \frac{1}{S} \frac{\Delta n}{\Delta t}$
(マ) における溶質の濃度を $C = \frac{n}{V}$ とおくと, (ここで V は溶出槽の体積)

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{V\delta}(C_s - C) \quad (121)$$

$D/V\delta = k$ とおいて, (k を溶解速度定数とする)

$$\frac{dC}{dt} = kS(C_s - C) \quad (248)$$

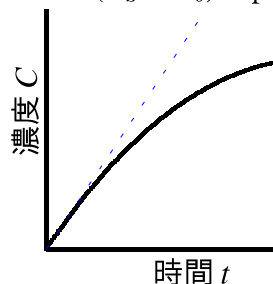
式 121 を Nernst-Noyes-Whitney 式, 式 251 を Noyes-Whitney 式という。

7. 測定される濃度 C が C_s に比べて十分小さいとき, 式 251 から

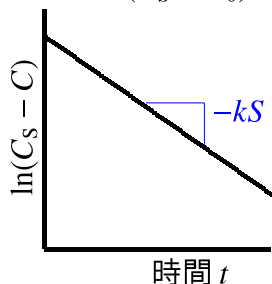
$$C = kS C_s t \quad (249)$$

このように $C \ll C_s$ となる条件を (ミ) という。

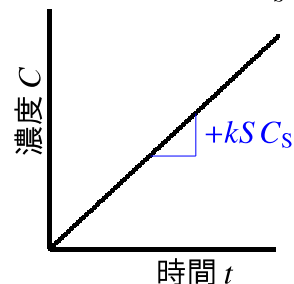
$$C = C_s - (C_s - C_0) \exp(-kSt)$$



$$\ln(C_s - C) = \ln(C_s - C_0) - kSt$$



$$C \ll C_s \text{ のとき, } C = kS C_s t$$



【問 290】 第 82 回国試問 169 / 第 73 回国試問 81 / 第 69 回国試問 33

Noyes-Whitney の式に関する記述のうち、正しいものはどれか。

$$\frac{dC}{dt} = kS(C_s - C) \quad (251)$$

$\frac{dC}{dt}$: 溶解速度 k : みかけの溶解速度定数 S : 固体の表面積
 C_s : 固体の溶解度 C : 溶液の濃度

- 1 同一物質で重量が同じであるならば、一般に粉末よりも圧縮成形したものの方が早く溶解する。
- 2 同一薬物の種々の塩を比較するとき、溶解度がより大きい薬物の塩は、他の条件が同一なら、溶解速度がより大きい。
- 3 縦軸に $(C_s - C)$ を、横軸に時間 t をとりプロットすると、直線関係が得られる。
- 4 いかなる薬物の溶解度も温度を上げることにより大きくなる。
- 5 攪拌速度を大きくすれば、溶解速度は小さくなる。
- 6 薬物を粉砕して粒子径を小さくすれば、溶解速度は小さくなる。
- 7 溶媒の量を増加しても、式には容積の項は含まれていないので、溶解速度は変化しない。
- 8 時間とともに C が増加すると、溶解速度は大きくなる。
- 9 この式は溶解過程が拡散律速であるとして導かれたものである。

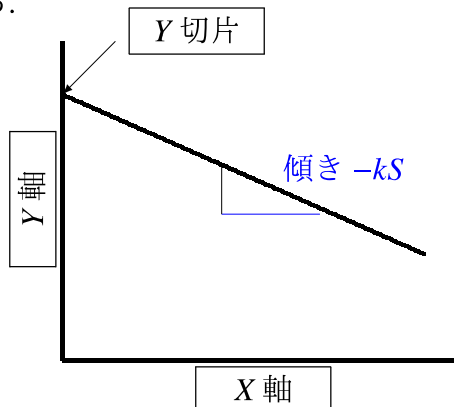
【問 291】 第 96 回国試問 168 / 第 78 回国試問 85

固体薬物 A は拡散律速によって溶解し、溶解速度は以下に示す Noyes-Whitney の式に従う。

$$\frac{dC}{dt} = kS(C_s - C) \quad (251)$$

$\frac{dC}{dt}$: 溶解速度 k : 見かけの溶解速度定数 S : 固体薬物 A の有効表面積
 C_s : 薬物 A の溶解度 C : 溶液中の薬物 A の濃度

固体薬物 A を円盤状に圧縮成形し、回転円盤法を用いて 37°C で溶解実験を行った結果をグラフに示した。 X 軸、Y 軸、Y 切片 としてそれぞれ正しいものはどれか。ただし、 $t = 0$ のとき $C = 0$ とする。

1 t 2 $\ln k$ 3 C_s 4 $\ln C_s$ 5 $\ln(C_s - C)$

▼ $p = C_S - C$ と置くと $\frac{dC}{dp} = -1$ であるから,

$$\frac{dC}{dp} \frac{dp}{dt} = -\frac{dp}{dt} = kS p$$

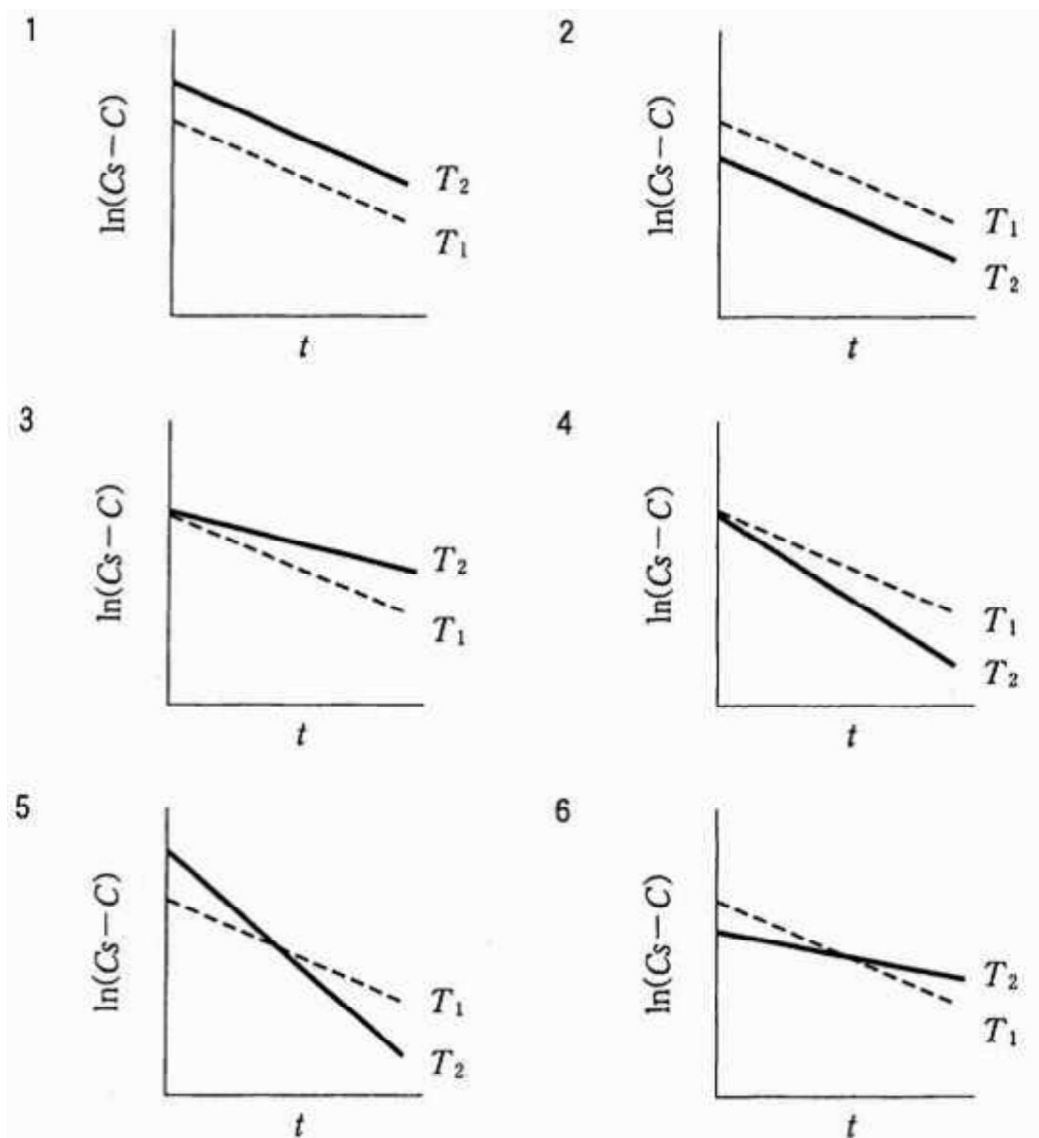
これを解くことで以下が導かれる. ただし初期値は $t = 0, \ln(C_S - C_0) = \ln C_S$

$$\ln(C_S - C) = \ln C_S - kS t$$

横軸に時間 t , 縦軸に $\ln(C_S - C)$ をとると, 切片 $\ln C_S$, 傾き $-kS$ の右下がりの直線.

【問 292】 第 90 回国試問 169

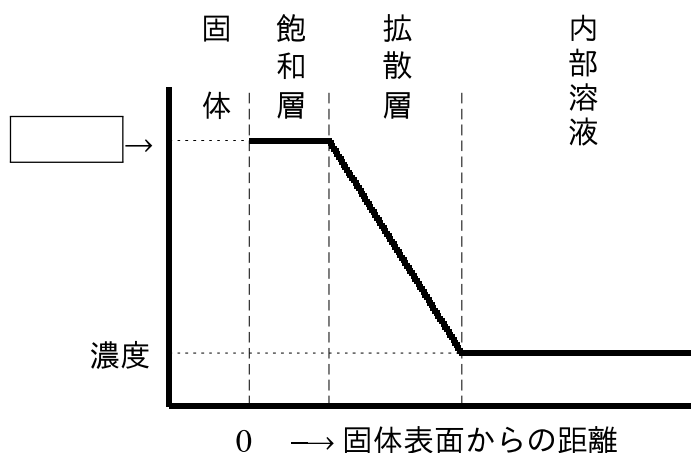
ある薬物粉末について, 有効表面積が一定となるように回転円盤法を用いて, 溶出試験を行った. 温度 T_1 及び T_2 ($T_2 > T_1$) において, 他の条件は同一として試験を行ったとき, $\ln(C_S - C)$ を時間 t に対してプロットした図として最も適当なものはどれか. ここで, C は時間 t における濃度, C_S は薬物の溶解度であり, $t = 0$ のとき $C = 0$, また, 薬物の溶解過程は吸熱とする.



▼ $kS = \frac{DS}{V\delta} = \frac{k_B T \cdot S}{6\pi\eta a \cdot V\delta}$ より傾きは温度に比例, 切片 $\ln C_S$ は吸熱過程だから高温が大.

【問 293】 第 70 回国試問 37

次の図は Noyes-Whitney の式による溶解速度の機構を示す拡散モデルである。図中の に入れるべき記号として正しいものはどれか。

1 C_S 2 S 3 k 4 C 5 $C_S - C$

【問 294】 第 93 回国試問 170

Noyes-Whitney に関する記述のうち、正しいものはどれか。

$$\frac{dC}{dt} = kS(C_S - C) \quad (251)$$

C : 溶液中の溶質濃度, C_S : 固体の溶解度, k : 見かけの溶解速度定数
 S : 表面積, t : 時間

- 1 溶解過程が拡散律速の場合についてのみ成立する式である。
- 2 シンク条件 ($C \ll C_S$) についてのみ成立する式である。
- 3 溶解速度定数 k の値は、溶解過程での攪拌条件により変化する。
- 4 結晶性医薬品を数 μm 程度まで微細化すると、表面積 S の増大とともに C_S も著しく増大するため、溶解速度は顕著に大きくなる。

【問 295】 第 71 回国試問 35

溶解が次の溶解速度式に従って起こるものとする。いま固体の表面積 S が一定のとき溶液の濃度 C が溶解度 C_S の半分に達する時間はどれか。

$$\frac{dC}{dt} = kS(C_S - C) \quad (251)$$

ここで、 k は溶解速度定数である。

1 $kS \ln 2$ 2 $kSC_S \ln 2$ 3 $\frac{S \ln 2}{k}$ 4 $\frac{\ln 2}{kS}$ 5 $\frac{kSC_S}{\ln 2}$

【問 296】 第 84 回国試問 170

固体医薬品の溶解は表面積が一定のとき、次の式に従って進むものとする。

$$\frac{dC}{dt} = kS(C_s - C) \quad (251)$$

$\frac{dC}{dt}$: 溶解速度 k : みかけの溶解速度定数 S : 固体医薬品の表面積
 C_s : 医薬品の溶解度 C : 溶液の濃度

溶液の初期濃度を $\frac{C_s}{4}$ とするとき、溶液の濃度が $\frac{C_s}{2}$ に達するまでの時間は次のどれか。

- 1 $k \ln(3/2)$ 2 $\frac{\ln 2}{kS}$ 3 $\frac{\ln 2}{2kS}$ 4 $\frac{\ln(3/2)}{kS}$ 5 $\frac{kS C_s}{\ln 2}$ 6 $\frac{2kS C_s}{\ln 2}$

【問 297】 第 88 回国試問 168

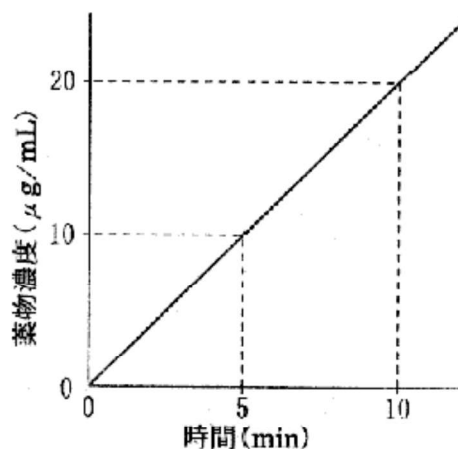
固体薬物 A は拡散律速によって溶解し、溶解速度は以下に示す Noyes–Whitney の式に従うことがわかっている。

$$\frac{dC}{dt} = kS(C_s - C) \quad (251)$$

C : 薬物濃度
 k : 見かけの溶解速度定数
 S : 有効面積
 C_s : 薬物の溶解度

いま、固体薬物 A を円盤状に圧縮成形し、回転円盤法により 37°C で溶解実験を行った。

円盤の有効面積は 5.0 cm²、固体薬物 A の溶解度は 1000 μg/mL であった。有効面積を一定に保ち、シンク条件 ($C_s \gg C$) で測定を行うと、右図に示す結果が得られた。この時の見かけの溶解速度定数 k (min⁻¹・cm⁻²) を求めよ。



【問 298】 第 98 回国試問 173

固体薬物の溶解速度を回転円盤法で測定し、以下の結果を得た。シンク条件下のみかけの溶解速度定数 (min⁻¹・cm⁻²) を計算しなさい。ただし、円盤の有効表面積は 1 cm² とし、試験中は変化しないものとする。また、溶液温度は一定であり、薬物の溶解度は 0.5 mg/mL とする。

時間 (min)	0	2	4	6	8	10
溶液の薬物濃度 (mg/mL)	0	0.020	0.040	0.060	0.072	0.080

▼ 2 分間ごとの増分 0.020–0.020–0.020–0.022–0.018 より、 $kS = 0.010$

【問 299】 第 91 回国試問 169

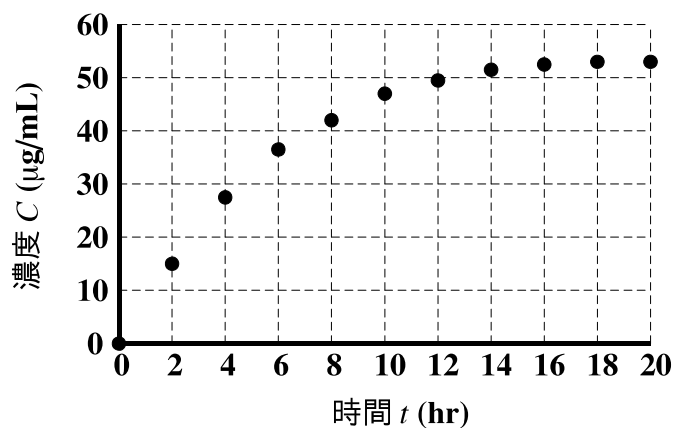
固体薬物の溶解速度を測定した結果、下記のデータを得た。みかけの溶解速度定数 ($\text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$) を求めよ。ただし、薬物の溶解度は 2.0 mg/mL 、固体薬物の有効表面積は 1 cm^2 であり、実験中表面積は変化しないものとする。この時間内ではシンク条件が成立しているものとする。

時間 (min)	0	1	2	3	5
溶液の薬物濃度 (mg/mL)	0	0.021	0.039	0.061	0.100

▼ 1 分間ごとの増分 $0.021-0.018-0.022-(0.0195)-(0.0195)$ より, $kS = 0.020$

【問 300】 2017 年度追再試験 問 1

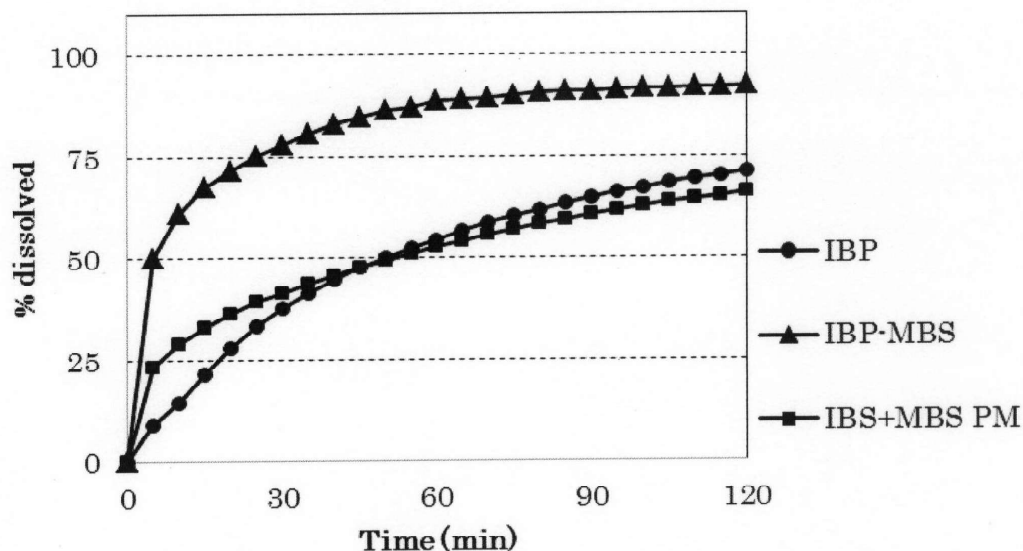
次の図は有効表面積が 5 cm^2 となる装置に取り付けた医薬品 A の錠剤を体積 500 mL 、 $\text{pH } 1.2$ の溶解液に設置して攪拌したときの時間 (単位: hr) と溶解液中の薬物濃度 (単位: $\mu\text{g/mL}$) の関係 (溶出曲線) を示した。以下の問いに答えなさい。



- (1) シンク条件とは何か説明しなさい。また、シンク条件における傾きを求めなさい。
- (2) 医薬品 A の飽和濃度を求めなさい。単位がないと採点しない。
- (3) 溶解速度定数を求めなさい。単位がないと採点しない。

【問 301】 固体分散体の製造

原薬結晶 (IBP) としてイブプロフェン 10 mg, 球状シリカ 50 mg あたりイブプロフェン 10 mg を含む固体分散体として調製した顆粒製剤 (IBP-MBS), 及び同じ比率で両者を混合しただけの物理的混合物 (IBP-MBS PM) について、日本薬局方溶出試験法 (パドル法) に準じて溶出試験を実施した。試験液として蒸留水 900 mL を用いた結果を下図に示した。



出典: <https://astamuse.com/ja/published/JP/No/2015071542>

以上の結果から確認できる記述に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- 1 顆粒製剤 (IBP-MBS) は、原薬結晶 (IBP) よりも溶解速度定数大きい。
- 2 顆粒製剤 (IBP-MBS) は、原薬結晶 (IBP) よりも溶解度が大きい。
- 3 物理的混合物 (IBP-MBS PM) は、原薬結晶 (IBP) よりも溶解速度定数大きい。
- 4 物理的混合物 (IBP-MBS PM) は、原薬結晶 (IBP) よりも溶解度が大きい。
- 5 顆粒製剤 (IBP-MBS) は、物理的混合物 (IBP-MBS PM) よりも溶解速度定数大きい。
- 6 顆粒製剤 (IBP-MBS) は、物理的混合物 (IBP-MBS PM) よりも溶解度が大きい。
- 7 イブプロフェンの溶解度は 10 mg/900 mL である。

13.6 粉末製剤 (散剤, 顆粒剤) の溶出 : [#Hixson-Crowell の式]

1. 粉末粒子を半径 R , 密度 ρ の一様な球体であると近似する.

溶解によって時間とともに粒子の半径が dR だけ減少したとすると, 体積 V の減少は

$$\begin{aligned} dV &= \frac{4}{3}\pi R^3 - \frac{4}{3}\pi(R-dR)^3 = \frac{4}{3}\pi(R^3 - R^3 + 3R^2dR - 3RdR^2 + dR^3) \\ &= 4\pi R^2dR + 4\pi RdR^2 - \frac{4}{3}\pi dR^3 \\ &\simeq 4\pi R^2dR \end{aligned}$$

微小量の dR のべき乗を無視すると, 球の表面積 $4\pi R^2$ と高さ dR の積で近似できる.

2. 粒子の数を N , 成分の分子量を M とするならば, 全粒子からの成分の溶出モル濃度 C は表面積が $S = 4\pi R^2N$ となるから, 式 121 を変形して,

$$\begin{aligned} \frac{-4\pi R^2N\rho}{M} \frac{dR}{dt} &= \frac{4\pi R^2ND}{\delta}(C_s - C) \\ -\frac{\rho}{M}dR &= \frac{D}{\delta}(C_s - C)dt \end{aligned}$$

3. (Ξ) において $t = 0, R = R_0$ から $t = t, R = R$ まで定積分すると,

$$\begin{aligned} -\int_{R_0}^R dR &= \frac{MDC_s}{\rho\delta} \int_0^t dt \\ R_0 - R &= \frac{MDC_s}{\rho\delta} t \end{aligned}$$

4. 粒子の合計質量 $W = \frac{4}{3}\pi R^3\rho N$ で表されるので, $R = \sqrt[3]{\frac{3W}{4\pi\rho N}}$ となり, $t = 0$ のときの合計質量を W_0 とすると

$$\begin{aligned} \sqrt[3]{\frac{3W_0}{4\pi\rho N}} - \sqrt[3]{\frac{3W}{4\pi\rho N}} &= \frac{MDC_s}{\rho\delta} t \\ \sqrt[3]{W_0} - \sqrt[3]{W} &= \frac{MDC_s}{\delta} \sqrt[3]{\frac{4\pi N}{3\rho^2}} t = \kappa t \end{aligned} \tag{250}$$

5. Hixson-Crowell 式は, (Ξ) についてのみ成立する式である.

6. Hixson-Crowell 式は, 粉末製剤を半径が一様な球体と近似する.

7. Hixson-Crowell 式において, 見かけの溶解速度定数 κ の次元は (Δ) である.

8. Hixson-Crowell 式において, 同一試料を用いる時, 試験液の粘度 η が大きくなると見かけの溶解速度定数 κ の値は $(\times)$.

【問 302】 第 77 回国試問 81

次の式は、粉末医薬品の重量変化から溶解速度定数を求めるものである。この式の名称として正しいものはどれか。

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = \kappa t$$

ただし、 W_0 は最初の固体重量、 W は時間 t における固体重量、 t は時間、 κ は速度定数である。

- 1 Hixson-Crowell の式 2 Young の式 3 Nernst-Noyes-Whitney の式
4 Kozeny-Carman の式 5 BET の式

【問 303】 第 86 回国試問 170 / 第 81 回国試問 169

粉末粒子の溶解に関して次の Hixson-Crowell の式が知られている。
この式に関する記述のうち、誤っているものはどれか。

$$M_0^{1/3} - M^{1/3} = \kappa t \quad (253')$$

M_0 : 初期の粉末粒子質量、 M : 時間 t での未溶解粉末粒子質量、
 κ : 溶解速度定数、 t : 時間。

- 1 シンク条件を仮定して導かれる。
2 粉末粒子の粒度分布は正規分布に従うとして導かれる。
3 κ の次元は (時間) $^{-1} \cdot$ (質量) $^{1/3}$ である。
4 同一試料を用いる時、試験液の粘度 η が大きくなると、 κ の値は小さくなる。

▼ Hixson-Crowell 式は Noyes-Whitney 式のシンク条件における表面積に着目して誘導されているから、成立条件は同じシンク条件であって、溶解速度定数には以下の要因が関係する。

$$k = \frac{D}{V\delta} = \frac{k_B T}{(6\pi\eta a)V\delta}$$

【問 304】 第 92 回国試問 169 を改変した

同一粒子径の球形粒子からなる粉体の溶解過程では、粒子が球形を保ちながら溶解し、シンク条件が成り立つと仮定すると、以下の Hixson-Crowell の立方根法則が成立する。

$$\sqrt[3]{W_0} - \sqrt[3]{W} = \kappa t \quad (253)$$

ここで、 W_0 と W は、初期及び一定時間 t 経過後の粒子の質量、 κ は比例定数である。

上記の条件を満たす粉末医薬品 1 g の溶解性を調べたところ、試験開始から 2 分後には医薬品の 27.1% が溶解した。試験開始から 6 分後には医薬品の何% が溶解すると予想されるか。

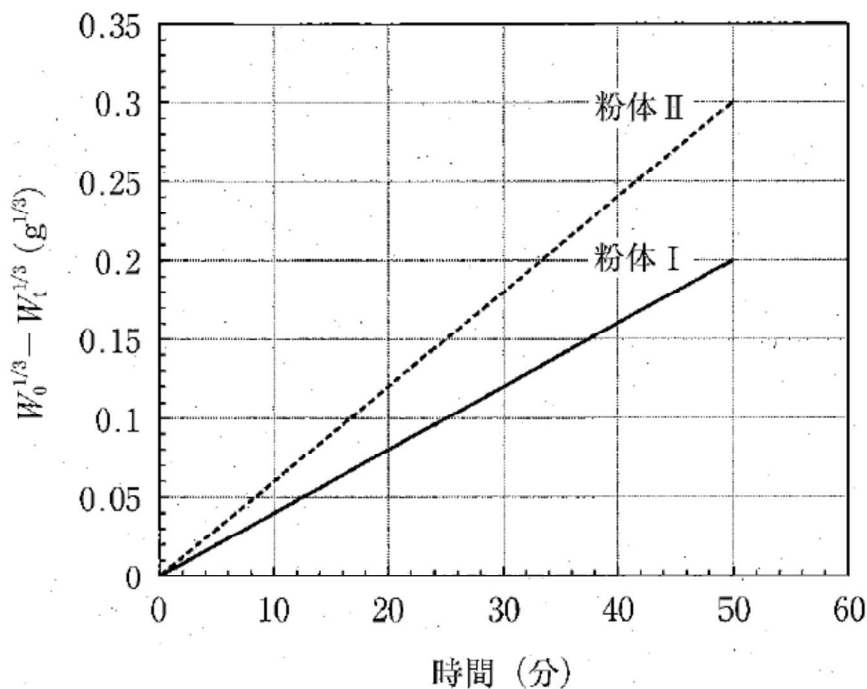
▼ $729 = 3 \times 243 = 3^2 \times 81 = 9^3$ のように因数分解できるので、速度定数 κ は

$$\kappa = \frac{\sqrt[3]{1} - \sqrt[3]{0.729}}{t} = \frac{1 - 0.9}{2} = 0.05$$

$$W = (1 - \kappa t)^3 = 0.7^3 = 0.343$$

【問 305】 第 105 回国試問 177

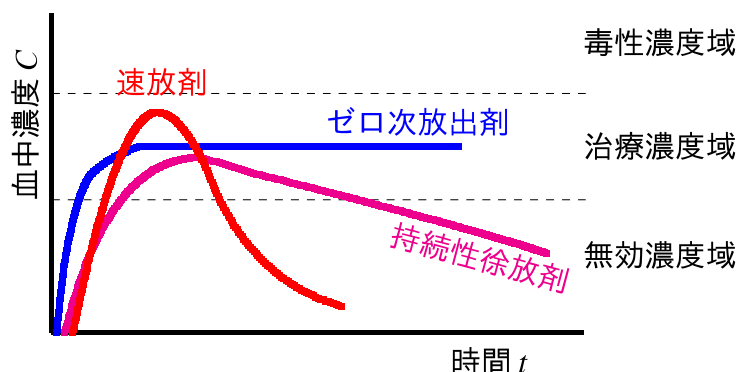
粒子径のみが異なる大小 2 種の単分散球形固体粒子から成る粉体 I 及び II を, 同一仕込み量 (W_0) で一定温度の水にそれぞれ投入し攪拌した. 溶解せずに残っている量 (W_1) を経時的に測定したところ, 図のような関係が得られた. この結果の説明に関する記述のうち, 正しいものはどれか. ただし, 溶解はシンク条件において拡散律速で進行するものとし, 試験条件は同じとする.



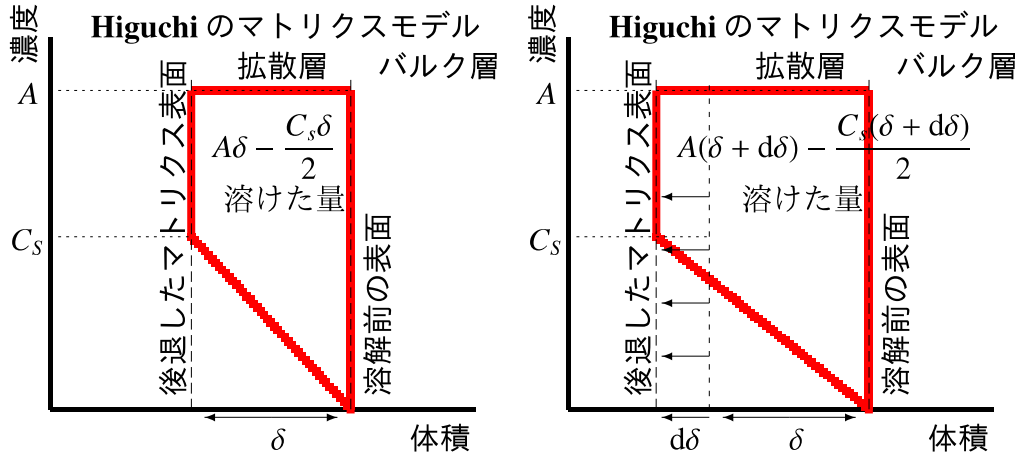
- 1 粉体 I と II の粒子の溶解現象は, いずれも Hixson-Crowell の式に従う.
- 2 粉体 I の粒子は, 粉体 II の粒子よりも粒子径が大きい.
- 3 粉体 II の粒子は, 溶解に伴って粒子の形状が球形から不規則形に変化している.
- 4 粉体 I の粒子の溶解速度は $0.004 \text{ g}^{1/3}/\text{min}$ である.
- 5 試験開始 60 分後において, 溶解した粉体 II の量は 0.36 g である.

13.7 マトリクス製剤の溶解：【#Higuchi の式】

1. 薬剤成分の血中濃度変化を模式的にグラフに表した。



2. 消化管で速やかに溶出して吸収される【モ】は赤色のカーブに示したように治療濃度域になるように投与されたものが吸収され、体循環中で速やかに代謝・排泄されて消失する。速度論では1次の逐次反応式 $C = \frac{k_1 C_0}{k_2 - k_1} \{ \exp(-k_1 t) - \exp(-k_2 t) \}$ で表される。
3. 理想的に計画された【ヤ】は消化管などに留まって一定速度で薬剤を放出し、青色のカーブのように治療濃度域において吸収と消失の定常状態が継続される。不溶性ポリマーでコーティングし、一定径の穿孔(オリフィス)を設置すると、成分放出が一定量になる。速度論では $C = C_0 - kt$ で表される。
4. 理想に比較的近い【ユ】は生分解性のポリマーなどの【ヨ】に封入され、その分解とともに有効成分を放出して、紫色のカーブのように長期間血中濃度を治療濃度域で維持できる。生分解性のポリマーとしてはポリ乳酸グリコール酸重合体(PLGA)があり、黄体ホルモン製剤では月単位で継続的にホルモンを放出させている。
5. Higuchi のモデルについてあまり日本語資料がないが順を追って説明しておく。条件は重要だが誘導は期末試験の範囲外である。
- ① 【ヨ】中には【サ】 C_s よりも高濃度 A の薬物が含まれる。
 - ② 薬物の放出は1次元方向に限られる。
 - ③ 薬物粒子は系の厚みよりも十分小さい。
 - ④ 【ヨ】全体の膨潤や溶解は無視できる。
 - ⑤ 薬物は一定速度で拡散する。
 - ⑥ 完全な【ミ】が成立する。(拡散するとバルクの濃度はゼロになる)
6. 【ヨ】表面が体積 δ だけ後退すると、ここから物質量 $A\delta$ の薬物が放出される。
7. 【マ】の濃度を0と仮定すると、後退する【ヨ】表面から【マ】まで濃度勾配が形成され、三角形の面積 $C_s \delta / 2$ ぶんは【ヨ】表面に残されないといけない。



8. このとき, (ヨ) からの放出薬物量 Q_t は生じた薬物量 $A\delta$ から濃度勾配を形成するために残留する三角形の面積 $C_s\delta/2$ を引き算して,

$$Q_t = A\delta - \frac{C_s\delta}{2} \quad (251)$$

9. Nernst-Noyes-Whitney 式 121 にて, Q_t を単位表面積あたりの放出量と解釈すると,

$$J = \frac{1}{S} \frac{dn}{dt} = \frac{dQ_t}{dt} = \frac{D_m C_s}{\delta} \quad (252)$$

10. 時間 dt ごとに (ヨ) 表面がさらに $d\delta$ 後退すると, 式 255 より

$$\frac{dQ_t}{dt} = A \frac{d\delta}{dt} - \frac{C_s}{2} \frac{d\delta}{dt} = \frac{D_m C_s}{\delta} \quad (253)$$

11. 式 256 を変数分離して, $t = 0, \delta = 0$ から $t = t, \delta = \delta$ まで定積分すると,

$$\left(A - \frac{C_s}{2}\right) \int_0^\delta \delta d\delta = D_m C_s \int_0^t dt \quad (254)$$

$$\frac{\delta^2}{2} = \frac{2D_m C_s}{2A - C_s} t \quad (255)$$

$$\delta = \sqrt{\frac{4D_m C_s t}{2A - C_s}} \quad (256)$$

この得られた結果を式 256 に代入すると

$$\frac{dQ_t}{dt} = \frac{D_m C_s}{\sqrt{\frac{4D_m C_s t}{2A - C_s}}} = \sqrt{\frac{(2A - C_s)D_m C_s}{4t}} \quad (257)$$

12. ①より $A \gg C_s$ を成立条件とすると, 単位面積あたりの放出速度が $\sqrt{t}$ に反比例する.

$$\frac{dQ_t}{dt} \approx \sqrt{\frac{AD_m C_s}{2t}} \quad (258)$$

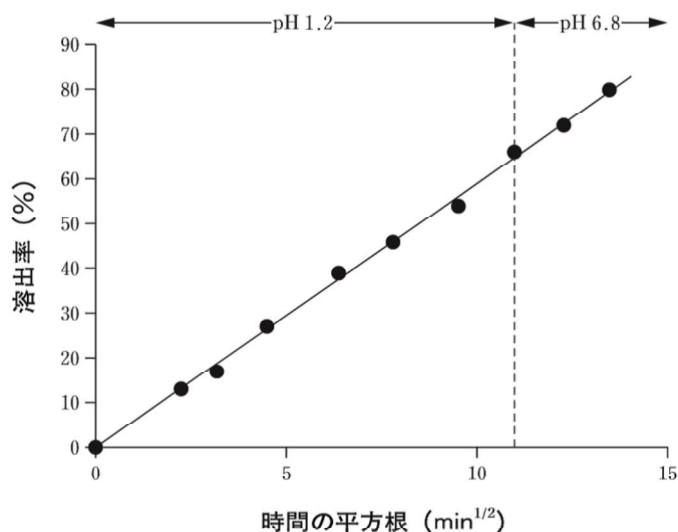
13. 単位面積あたりの累積放出薬物量 Q_t は $\sqrt{t}$ に正比例する.

$$Q_t = \sqrt{(2A - C_s)D_m C_s t} \quad (259)$$

$$Q_t \approx \sqrt{2AD_m C_s t} \quad (260)$$

【問 306】 第 98 回国試問 179

グラフは、ある放出制御型製剤についての溶出試験を下に示す条件で実施した結果である。このグラフから推察される製剤的な特徴に関する記述のうち、正しいものはどれか。ただし、薬物の溶解度は pH によって変化しないものとする。



溶出試験の条件

試験サンプル:	放出制御型製剤	1錠
試験装置:	溶出試験法	第2法 (パドル法)
試験温度:	37°C	
試験液:	0分～120分	溶出試験第1液 (pH 1.2)
	120分～180分	溶出試験第2液 (pH 6.8)

- 1 不溶性マトリクス型製剤からの薬物溶出で、マトリクス中の拡散が薬物溶出の律速となっている。
- 2 腸溶性製剤からの薬物溶出で、pH に依存して溶出量が変化している。
- 3 侵食 (エロージョン) 型製剤からの薬物溶出で、水溶性マトリクスの溶解もしくは浸潤に伴って薬物が溶出する。
- 4 リザーバー型製剤からの薬物溶出で、水溶性成分からなる錠剤を被覆している不溶性高分子膜を介して薬物が溶出する。
- 5 浸透圧ポンプ型製剤からの薬物溶出で、錠剤内への水の侵入に伴って薬物が溶出する。

▼溶出率 (累積薬物放出率) が時間の平方根に比例しているから、Higuchi 式に従う。よって「マトリクス製剤」のモデルで説明できる。(溶出速度は徐々に遅くなる)

▼「腸溶性製剤」は、酸性溶液では溶けないヒプロメロースフタル酸エステルなどでコーティングされた製剤で、溶出量は pH に依存する。(次問参照)

▼「侵食 (エロージョン) 型製剤」はヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ポリエチレングリコール (PEG) などをマトリクスとし、放出速度のパターンは複雑だが、組成によって時間を制御しやすい。(否定できてない?)

▼「リザーバー型製剤」は膜制御型とも言われ、薬物の放出速度が膜の厚さに反比例する。このため、累積薬物放出率は時間経過とともに加速する。

▼「浸透圧ポンプ型製剤」は、錠剤カプセル内において薬物が飽和しているので、放出速度が一定 (0 次放出という) となり、累積薬物放出率は時間に比例する。

【問 307】 第 100 回国試問 173 / 第 97 回国試問 174 / 第 95 回国試問 170

薬物の溶解及び製剤からの放出に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- 1 結晶多形において、準安定形の溶解度は安定形に比べて大きい。
- 2 結晶多形間で異なる溶解速度を示すのは、各々の固相における化学ポテンシャルが異なるためである。
- 3 同じ薬物の無水物と水和物を比較した場合、一般に水に対する無水物の溶解度は水和物に比べて大きい。
- 4 固体分散体中の薬物は、その薬物結晶に比べて一般に溶解速度が大きい。
- 5 粒径を一樣とみなしたときの粉体の溶解現象は Hixson-Crowell の式で表される。
- 6 回転円盤法により、固体薬物の表面積一定の条件で溶解実験を行い、Noyes-Whitney 式を用いることで薬物の溶解速度定数を算出できる。
- 7 球体である薬物粒子が、形状を維持したまま縮小しながら溶出する時の溶解速度定数は、Hixson-Crowell 式を用いて算出できる。
- 8 Higuchi 式において、単位面積当たりの累積薬物放出量は、時間の平方根に比例する。
- 9 弱塩基性薬物の溶解度を日本薬局方崩壊試験法における試験液第 1 液と第 2 液で比較すると、一般に第 1 液の方が大きい。

▼準安定形より安定形が安定、無水物より水和物が安定、非晶質より結晶が安定、固体分散体や固溶体よりも結晶が安定、小径粒子より大径粒子が安定 = 溶けにくい

▼崩壊試験法の試験液 JP1, JP2 は p.100 を参照。

【問 308】 第 85 回国試問 169

水に不溶の高分子マトリクス中に薬物を分散させたとき、水中におけるマトリクス表面からの薬物の放出は次式に従うものとする。次の記述のうち、誤っているものはどれか。

$$Q_t = [D \cdot (2A - C_s) \cdot C_s \cdot t]^{1/2} \quad (262')$$

t : 時間

Q_t : t 時間後におけるマトリクスの単位面積あたりの累積薬物放出量

D : マトリクス中の薬物の拡散係数

A : マトリクス中の単位容積あたりの薬物量

C_s : マトリクス中の薬物の溶解度

- 1 薬物放出の初期においては、累積薬物放出量は時間の平方根に対して直線となる。
- 2 薬物放出速度は時間の平方根に対して直線となる。
- 3 $A \gg C_s$ のとき、式 (262') は次式に近似できる。 $Q_t = [D \cdot 2A \cdot t]^{1/2}$
- 4 式 (262') は、薬物がマトリクス中に溶解し、表面から放出されると仮定して導かれる。

▼単位面積あたりの薬物放出速度は、 $\frac{dQ_t}{dt} = \sqrt{\frac{ADC_s}{2t}}$ であるから $\sqrt{t}$ に反比例。

▼単位面積あたりの累積薬物放出量は、 $Q_t = \sqrt{(2A - C_s)DC_s t}$ であるから $\sqrt{t}$ に正比例。

▼近似計算の基本は、変数が十分小さいとき

● 足し算、引き算の中にあればゼロとみなす $(2A - C_s) \cong 2A$

● 掛け算、割り算の中にあれば無視できない $2ADC_s t \neq 2ADt$

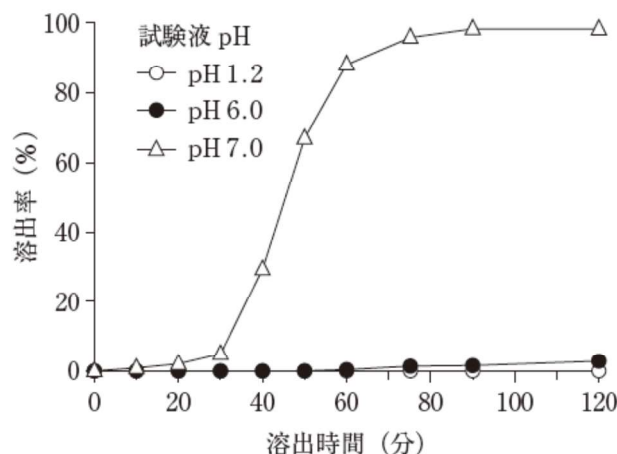
【問 309】 第 101 回国試問 55 を改変した

マトリクス型放出制御製剤からの薬物放出が Higuchi 式にしたがうとき, 時間 t までの (A) 単位面積あたりの累積薬物放出量, および (B) 単位面積あたりの薬物放出速度について, それぞれ正しい記述はどれか.

- | | |
|-------------------|-------------------|
| 1 t に正比例する. | 2 t に反比例する. |
| 3 t の平方根に正比例する. | 4 t の平方根に反比例する. |
| 5 t の立方根に正比例する. | 6 t の立方根に反比例する. |

【問 310】 第 104 回国試問 175

コーティングを施した固形製剤の溶出性を調べたところ, 下図の結果が得られた. この薬物溶出を示す製剤として最も適切なものはどれか. ただし, 薬物の溶解度は試験液の pH に依存せず, 薬物と添加剤の相互作用はないものとする.



- 1 薬物を含む即放性顆粒
薬物を含み、ヒプロメロースフタル酸エステルをコーティングした顆粒
- 2 薬物を含む即放性顆粒
薬物を含み、ヒプロメロースフタル酸エステルをコーティングした顆粒
ゼラチンカプセル
- 3 薬物を含む素錠
メタクリル酸コポリマー S のコーティング膜
- 4 薬物を含む素錠
ヒプロメロースのコーティング膜
- 5 薬物を含む内核
メタクリル酸コポリマー S のコーティング膜
薬物を含む即放性外層

▼ pH 1.2, pH 6.0 ではほとんど溶解せず, pH 7.0 では溶解する腸溶性コーティング剤を選ぶ.

▼ プラトーになるのは飽和濃度ではなく, シンク条件で薬物が 100% 放出されたから.

▼ ヒプロメロースはヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) のこと. 増粘剤として食品や点眼剤などに用いられる (他にメチルセルロースやヒドロキシエチルセルロース). pH 依存性はないので選択肢 4 は除外.

▼ メタクリル酸コポリマー S, ヒプロメロースフタル酸エステル, ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル, セラセフェート (セルロース酢酸フタル酸エステル) などは腸溶性コーティング剤に用いるので重要, 4 年生までに覚える.

▼ 選択肢 1, 2, 5 は pH と無関係に放出される部分もあると予想されるから除外.

▼ 賦形剤として用いられるセルロース誘導体にはほかに, ヒドロキシプロピルセルロース (HPC), メチルセルロース, カルメロース (カルボキシメチルセルロース, CMC) などがある.

▼ カルメロースカルシウムは崩壊剤として用いられる.

【問 311】 第 89 回国試問 171

固形製剤に用いられる添加剤 A～D について、それぞれの用途を 1～4 から選べ。

添加剤

- A ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート
- B ポビドン
- C エチルセルロース
- D カルメロースカルシウム

用途

- | | |
|--------------|--------------|
| 1 腸溶性コーティング剤 | 2 結合剤 |
| 3 崩壊剤 | 4 徐放性コーティング剤 |

【問 312】 第 89 回国試問 171

固形製剤に用いられる添加物とその用途を次に示す。正しいものはどれか。

- | | |
|--------------------------|-------------|
| 1 結晶セルロース | 滑沢剤 |
| 2 ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート | 腸溶性コーティング剤 |
| 3 ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 崩壊剤 |
| 4 ポリビニルピロリドン K25 | 結合剤 |
| 5 ステアリン酸マグネシウム | フィルムコーティング剤 |

【問 313】 第 88 回国試問 175

製剤に用いられる日本薬局方収載のセルロース類に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- 1 結晶セルロースは α -セルロースを酸で部分的に解重合し、精製したものであり、水によく溶けるので錠剤の崩壊剤として用いられる。
- 2 酢酸フタル酸セルロースは、無水フタル酸と部分アセチル化セルロースとの反応生成物であり、腸溶性コーティングに用いられる。
- 3 ヒドロキシプロピルセルロースはセルロースのヒドロキシプロピルエーテルであり、フィルムコーティング剤として用いられる。
- 4 メチルセルロースはセルロースのメチルエステルであり、粘稠化剤として用いられ、また、膨張性下剤としても用いられる。

【問 314】 第 93 回国試問 177 を改変した

医薬品添加剤に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- 1 ヒドロキシプロピルセルロースは結合剤として用いられる。
- 2 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは崩壊剤として用いられる。
- 3 カルメロースカルシウムは崩壊剤として用いられる。
- 4 ヒプロメロースフタル酸エステルは腸溶性コーティング剤として用いられる。

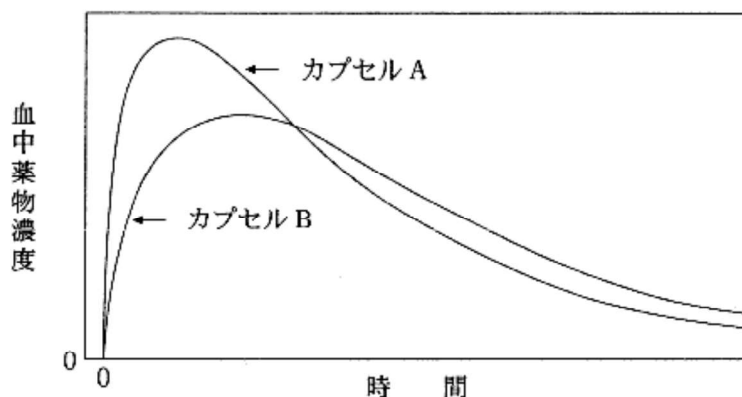
【問 315】 第 83 回国試問 175

製剤のコーティングに関する記述のうち、正しいものはどれか。

- 1 結晶セルロースは錠剤の賦形剤、結合剤、崩壊剤として繁用されている。
- 2 吸湿性の錠剤のシュガーコーティングでは、はじめに防水膜を被覆してから糖衣層を形成させる。
- 3 ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートは腸内で溶解しやすい被膜剤として使用される。
- 4 フィルムコーティングには、水系と非水系の二種類のコーティングの方法がある。

【問 316】 第 89 回国試問 150

ある薬物の無晶形と結晶形のいずれかを含有したカプセル A、カプセル B がある。これらのカプセルを、それぞれ健康な志願者に同量単回経口投与したときの血中薬物濃度の時間推移を図に示した。ただし、いずれの場合にも、投与した薬物のすべてが未変化体として尿中から回収された。また、吸収速度定数は、消失速度定数よりも大きいものとする。次の記述に関する記述のうち、正しいものはどれか。

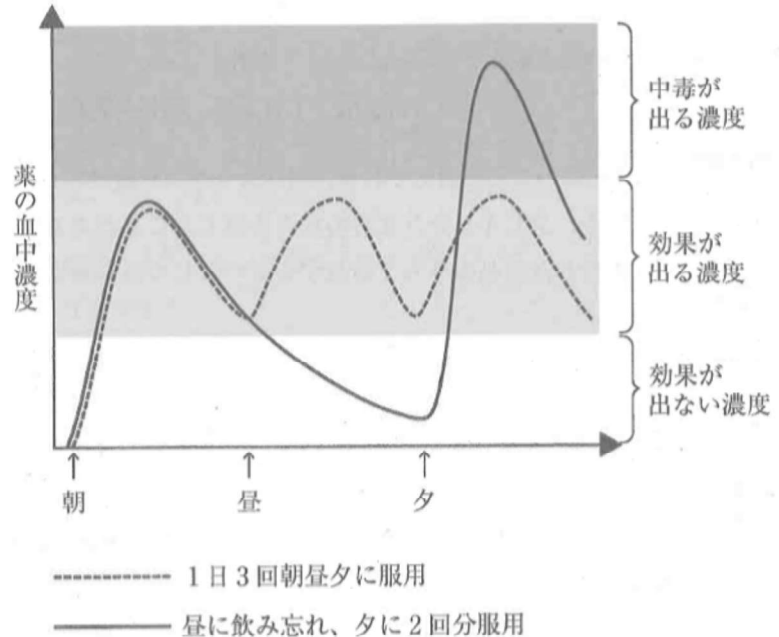


- 1 カプセル Aの方がカプセル Bより、薬物の溶解が速いと考えられる。
- 2 カプセル Aは無晶形、カプセル Bは結晶形の薬物である。
- 3 カプセル Aの方がカプセル Bより、薬物の吸収速度が速いと考えられる。
- 4 カプセル Aと Bで血中濃度-時間曲線下面積（AUC）は、同じである。

【問 317】 第 105 回国試問 345

学校薬剤師が中学校の生徒を対象に医薬品の適切な使い方に関する授業を行っている。以下の図を用いて説明できる内容はどれか。

- 1 このお薬は 1 日 3 回朝昼夕の飲むと効果が得られます。
- 2 1 日 3 回朝昼夕に飲んでも中毒が出ることはあります。
- 3 飲み忘れた場合、気づいたときに飲めば問題ありません。
- 4 飲み忘れた分を合わせて次回に 2 回分飲むと中毒が出るので危険です。
- 5 飲み忘れた分は飲まずに、次回に 1 回分だけ飲めば十分な効果が得られます。



#拡散と溶解. 応用問題

【問 318】 2010 年製剤技師認定試験第 5 問

薬物の溶解現象に関する次の記述のうち、誤っているものはどれか。

- a) 一定条件 (温度と圧力) 下において、準安定形結晶は安定形結晶よりも融点が低く、一般に溶解度および溶解速度は大きい。
- b) 無晶形は結晶形と異なり、固体内での原子や分子の配列が不規則である。したがって、無晶形はエネルギー状態が低く、溶解度および溶解速度は大きくなる。
- c) 粉末粒子の溶解速度に関する Hixson-Crowell の式は、シンク条件下で、粒子は球形を保ったままでの溶解を仮定している。
- d) 一般に水和物は無水物よりも溶解速度が大となる。

▼準安定形より安定形が安定、無水物より水和物が安定、非晶質より結晶が安定 = 溶けにくい

【問 319】2015 年製剤技師認定試験第 1 問

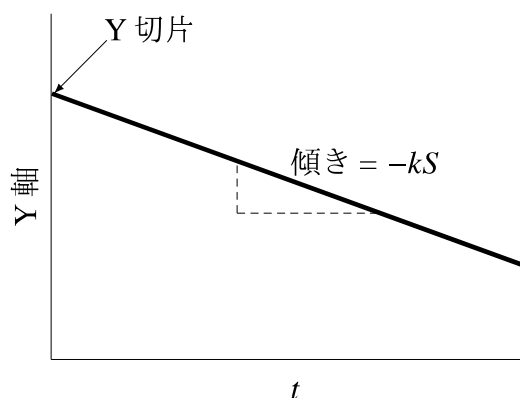
固体薬物 A は液体中で拡散律速によって溶解し、溶解速度は以下の Noyes-Whitney 式に従う。

$$\frac{dC}{dt} = kS(C_s - C) \quad (251)$$

dC/dt ：溶解速度, k ：みかけの溶解速度定数, S ：固体薬物 A の有効表面積,

C_s ：薬物 A の溶解度, C ：時間 t における溶液中の薬物 A の濃度

固体薬物 A を円盤状に圧縮成形し、片面だけを液体に接触させるようにして回転円盤法を用いて 37°C で溶解実験を行った結果をグラフに示した。Y 軸及び Y 切片を答えなさい。ただし、 $t = 0$ のとき $C = 0$ とする。



▼ $p = C_s - C$ と置くと $\frac{dC}{dp} = -1$ であるから、 $\frac{dC}{dp} \frac{dp}{dt} = kS p$ となり、これを解くと

$$\ln(C_s - C) = \ln(C_s - C_0) - kSt$$

【問 320】2011 年製剤技師認定試験第 5 問

以下に示す Hixson-Crowell の式および溶解速度に関する記述のうち、正しいものはどれか。

$$\sqrt[3]{W_0} - \sqrt[3]{W} = K't \quad (253')$$

ただし、 W_0 ：薬物粒子の初期質量, W ：時間 t における未溶解薬物粒子の質量, K' ：みかけの溶解速度定数, t ：時間

- a) 本式は、薬物が粒子径一定の球状粒子からなり、シンク条件下での溶解を仮定して Noyes-Whitney の式より導かれる。
- b) 縦軸を $\sqrt[3]{W_0} - \sqrt[3]{W}$, 横軸を時間 t でプロットすると、原点をとる直線が得られる。
- c) 薬物の溶解速度は、粘度の影響を受けない。
- d) 薬物の溶解速度は、攪拌速度の影響を受けない。

▼ Hixson-Crowell 式は Noyes-Whitney 式のシンク条件における表面積に着目して誘導されているから、成立条件は同じシンク条件であって、溶解速度定数には以下の要因が関係する。

$$kS = \frac{DS}{V\delta} = \frac{k_B T}{6\pi\eta a} \frac{S}{V\delta}$$

【問 321】 2014 年製剤技師認定試験第 5 問

低分子やイオンの水溶液中における拡散係数 D に関する記述のうち，正しいものはどれか。

- a) D は溶液の粘度に反比例する，
- b) D は絶対温度に正比例する．
- c) D は溶質の半径に反比例する．
- d) D は溶質の水和により小さくなる．
- e) D は溶質の濃度の影響を受けない．

▼ Stokes-Einstein の式より (T 熱力学温度, η 溶液の粘度, a 溶質のイオン半径)

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta a} \quad (122)$$

【問 322】 2015 年製剤技師認定試験第 3 問

懸濁液中における個々の粒子の沈降速度と正比例関係にあるものはどれか．次のうち正しいものを 1 つ選べ．ただし，粒子は球状であり，沈降に際してストークス Stokes の法則が成り立つものとする．

- a) 分散媒の密度
- b) 分散媒の粘度
- c) 粒子の密度
- d) 粒子径
- e) 粒子径の自乗

$$v_\infty = \frac{h}{t} = \frac{2r^2(\rho - \rho_0)g}{9\eta} \quad (232)$$

【問 323】 2018 年製剤技師認定試験第 4 問

固体薬物 A は，拡散律速によって溶解し，その溶解速度は Noyes-Whitney の式に従う．固体薬物 A を円盤状に圧縮成形し，回転円盤法より 37°C，蒸留水中で固体薬物の薬物濃度を経時的に測定し，以下のデータを得た．みかけ溶解速度数 ($\text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$) を求めなさい．ただし，円盤の有効表面積は 5.0 cm^2 ，固体薬物 A の溶解度は $1000 \text{ } \mu\text{g/mL}$ ，実験中表面積は変化しないものとする．

時間 (min)	5	10	50	100	150	200
薬物濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	10	20	95	180	260	330

▼シンク条件を仮定すると， $k = \frac{C/t}{SC_s} = \frac{2.0}{5.0 \times 1000} = 4.0 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$

t	0	5	10	50	100	150	200
$C_s - C$	1000	990	980	905	820	740	670
$\log_{10}(C_s - C)$	3	2.996	2.991	2.957	2.914	2.869	2.826
$\log_{10} C_s - \log_{10}(C_s - C)$		0.00437	0.00877	0.0434	0.0862	0.131	0.174

上表より，いずれの時間でも傾きは $\frac{\log_{10} C_s - \log_{10}(C_s - C)}{t} = 8.7 \times 10^{-4}$ となるから，
 $k = \frac{(8.7 \times 10^{-4}) \times 2.303}{5.0} = 4.0 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$