

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) 晶癖 (教科書 99 頁)

同じ分子の結晶体が示す規則正しい多面体の形態 (外形) を晶癖 crystal habit という。晶癖は結晶構造や晶析条件の違いに基づいて、構成している各結晶面の成長速度に違いを生じるために、同一化合物の結晶でありながら板状、棒状、針状などの外形の異なる形状を有する粒子が存在する場合があるが、これらは晶癖が異なるという。

2) 結晶セルロース (教科書 345 頁)

直打用賦形剤として汎用されている。セルロース分子を鉱酸で加水分解し、重合度を低下させて結晶領域を粉末としたものである。水及びエタノールにはほとんど溶けず、化学的にも不活性である。

3) 相当径 (教科 105 書頁)

一般的には不規則な形状をしている粒子について、その特性として測定された体積、表面積、沈降速度などの物性と同等の物性値を持つ規則形状で同密度を持つ粒子の大きさをもって粒子径としたものを相当径と称する。

4) 口腔内崩壊錠 (教科書 268 頁)

口腔内で唾液のみで速やかに溶解又は崩壊させて服用できる錠剤である。高齢者の服用性改善などを目的に開発された。十分な硬度を有しながらも速やかな崩壊、苦みを有する薬物の苦みマスク、徐放性を付与する必要性がある場合の製剤設計・製剤技術などが必要とされる。

5) 溶出試験法 (教科書 417 頁) 経口製剤について、製剤からの薬物の溶出が規格に適合しているかどうかを判定するために行うものであり、併せて著しい生物学的非同等性を防ぐことを目的とする。この意味するところは、本試験によって完全に製剤間の生物学的同等性を予測するのは困難であっても、ある程度の指標になり得るとの考えである。特に、近年の後発医薬品の品質保証における溶出試験の役割は極めて大きい。試験方法として、回転バスケット法、パドル法、フローズルーセル法の3種が規定されている。

6) 可塑剤 (教科書 351 頁)

コーティングの際に被膜剤に添加する不揮発性の液体または高分子で、形成されたフィルムに柔軟性を与え、抗張力や付着特性などの加工性を改善するものである。最も適切なフィルム特性を得るためには、可塑剤の選択と被膜剤に対する添加濃度が重要な因子となる。可塑剤として、マクロゴール、プロピレングリコール、ヒマン油、トリアセチンなどが使われている。

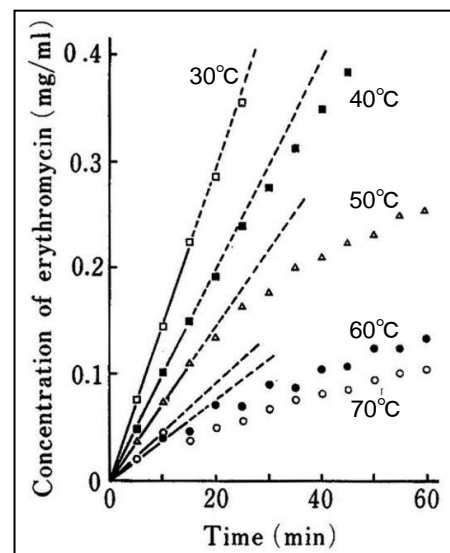
[2] 図は回転円盤法によるエリスロマイシン非晶質の溶解挙動を示したものである。これに関して以下の質問に答えなさい。(25点)

1) 回転円盤法の原理について説明しなさい。

Noyes-Whitney の式によれば、薬物粉体の溶解速度は固液表面積 S に比例する： $dC/dt = kS(C_s - C)$ 。ただし、シンク条件では $dC/dt = kSC_s$ となる。溶解が進むにつれて粒子径は小さくなり S は減少し、溶解速度は減少する。これに対して、粉体を一平面のみが液にさらされるように円筒中で円柱状に圧密して回転翼に取り付けて溶解試験を行うと、その平面は溶解に伴って粉体層表面位置は変化するが、面積 S は一定のままになり、シンク条件では溶解速度は一定になる。実験条件を一定にすれば溶解速度は溶解度 C_s に比例することになり、固体多形間の相対的な溶解度が求められることになる。測定が容易な安定形の平衡溶解度の値を基にすれば、測定が困難な他の多形の溶解度も求めることができる。

2) 図の結果から、エリスロマイシンの溶解度の温度依存性について論じなさい。

30°C 以外では溶解速度は時間が経つと減少している。これは、非晶質固体表面に安定形の水和物結晶が析出してきているためである。初期の直線部分で比較すると、低温ほど溶解度が大きくなっていることが分かる。多くの薬物では、低温ほど溶解度は低くなるが、エリスロマイシン分子は低温になるほどその疎水性部分の水和が著しくなり、その結果、分子全体としては親水性になるために溶解度が逆に増加すると考えられている。



[3] 下記に処方を示す親水クリームに関する次の問いに答えよ。ただし、与えられた HLB は常温での値とする。(25 点)

1) 界面活性剤処方 I、II の A、B 混合物の HLB 値はそれぞれいくらになるか。

処方 I : $(14.0 \times 40 + 3.5 \times 10) / (40 + 10) = 11.9$

答 11.9

処方 II : $(3.7 \times 50 + 9.5 \times 5) / (50 + 5) = 4.2$

答 4.2

2) 親水クリームに用いられる界面活性剤処方はどちらか。またその理由は何か。

常温で HLB 値が高い処方 I は水にとけやすく、それが溶けやすい水相を連続相とする親水クリーム (o/w 型エマルジョン) を安定化する。

答 処方 I

3) 親水クリームの製法について説明しなさい。

①, ②, ④及び⑤をとり、水浴上で加熱して溶かし、かき混ぜ、約 75°C に保つ。これに、あらかじめ⑥及び⑦を③に加え、必要ならば加温して溶かし、「精製水」に加えて約 75°C に加温した液を加え、かき混ぜる。このとき w/o エマルジョンが形成される。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 型エマルジョンに転相して軟膏様に固まる。この転相は、用いられた非イオン性界面活性剤が、高温では油相に溶けやすく、室温では水相に溶けやすくなるためである。

[処方]

① 白色ワセリン	250 g
② ステアリルアルコール	200 g
③ プロピレングリコール	120 g
④ 界面活性剤A	X g
⑤ 界面活性剤B	Y g
⑥ パラオキシ安息香酸メチル	1 g
⑦ パラオキシ安息香酸プロピル	1 g
⑧ 精製水	適量
全量	1000 g

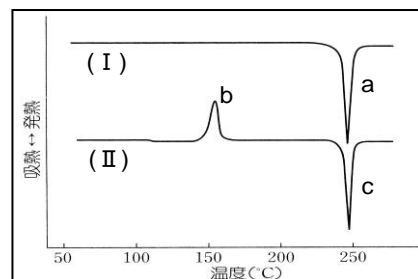
活性剤処方 I	HLB	X (g)	Y (g)
界面活性剤A	14.0	40	
界面活性剤B	3.5		10

活性剤処方 II	HLB	X (g)	Y (g)
界面活性剤A	9.5	5	
界面活性剤B	3.7		50

[4] 同一薬物の固体 I 及び II について、それぞれの DSC の結果を図に示す。これについて以下の質問に答えなさい。(10 点)

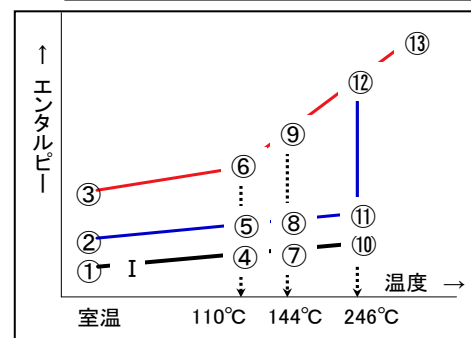
1) DSC データをもとに、I、II は室温でどのような固体であることを説明しなさい。

- ・ I では、DSC 曲線には高温の a 点のみに鋭い融解ピークのみが見られることから、安定形結晶である。
- ・ II は、約 110°C にガラス転移が認められることから、非晶質固体である。b 点で非晶質が安定形に転移して、これが I と同様、c 点で融解している。このことから I が安定形結晶であることが分かる。



2) II を加熱していったとき、エンタルピー—温度線図上でどのルートを通ると考えられるか説明しなさい。

II は非晶質であるため、室温では③から加熱される。⑥でガラス転移を起こし、その後、過冷液体のまま⑨に達し、分子運動が強くなってから安定形結晶に転移して⑦に至る。その後、I と同様、⑩、⑫、⑬のルートをたどる。



[答] ③ → ⑥ → ⑨ → ⑦ → ⑩ → ⑫ → ⑬

[5] 湿式顆粒圧縮法で製した錠剤の処方を表に示す。これについて以下の質問に答えなさい。(10 点)

1) でんぷんの含有率が 25% である理由は何か。

2 種類のビタミン、乳糖とデンプンは混合されて HPC を結合剤として湿式造粒され、この 4 成分が錠剤の大部分を占める。デンプンは崩壊剤として錠剤内にランダムに分散することになる。その含有率を増やしていくと 20-30% 辺りでデンプン粒子が互いに連結して錠剤を貫通するクラスター(スパンニングクラスター)が形成され始め、このクラスターを導水路として崩壊が効果的に起こる。含有率がこれより低いと水の浸透が不十分になり、多すぎると錠剤硬度が上がらなくなることから、25% が最適である。

2) ステアリン酸マグネシウムの含有率が 0.5% である理由は何か。

滑沢剤は錠剤と臼杵の間の付着・摩擦を低減させるためのもので、顆粒内部に均等に分散させても有効に働かず、錠剤硬度が上がらなくなる。従って、顆粒を調製してからその表面に被覆させ、錠剤表面には十分に行渡るように混合する。顆粒は 1 mm 程度と大きいので、0.5% 程度で十分に表面被覆が可能になる。添加量がこれ以上になると、微粒子である滑沢剤が付着せずに顆粒の流動性を低下させ、更には硬度低下につながる。

錠剤の処方

成分	一錠当りの質量 (mg)	含有率 (w/w%)
ビタミンB1	1	0.5
ビタミンB2	1	0.5
乳糖	135	67.5
デンプン	50	25
HPC	6	3
タルク	6	3
ステアリン酸	1	0.5
マグネシウム		
計	200	100