

# フロギストン

## 非晶質医薬品 pharmaceutical glass

通常医薬品化合物は結晶状態で製剤化されるが、あえて非晶質状態を利用することがある。その代表的な適用対象は難水溶性の低分子化合物であり、溶解性を確保するために意図的に非晶質状態とすることが製剤化の選択肢のひとつとなっている。ペプチド医薬品についても、非晶化は溶解速度を改善して医療現場におけるハンドリングを容易とする。低分子医薬品は、溶融押出機による混練もしくは噴霧乾燥、ペプチド医薬品は凍結乾燥によって非晶質とするのが一般的である。医薬品には年単位の保存安定性が求められるため、その等温結晶化挙動に対する注目が非常に高く、結晶化を支配する因子の理解や結晶化予測に関する研究が盛んに行われている。

(物質・材料研究機構 川上 亘作)

## 均一核生成と不均一核生成

### homogeneous nucleation and heterogeneous nucleation

現在一般に受け入れられている結晶化理論においては、結晶化は核生成と結晶成長の二段階で進行する。まず熱ゆらぎによって液相（非晶質）から固相への転移が少数の原子・分子レベルで起こり、その集合体がエネルギー障壁に打ち勝って結晶成長の起点となる状態が核生成である。このように熱力学的推進力によって核生成が起こる場合、それは材料の各所から同時多発的に進行し、均一核生成と呼ばれる。一方、異種材料との接触や不純物の存在など、何らかの鋳型 (template) が局所的に原子・分子配列を誘起し、結晶成長の起点となることがある。このような機序に基づいて結晶化の起点が生じる状態が不均一核生成である。もっとも核生成そのものを実験的に観察することは困難であり、通常は結晶成長過程とまとめて評価することになるため、興味の対象の結晶化が均一核生成に基づくか不均一核生成に基づくかを厳密に判断することは容易ではない。Avrami-Erofeev 式中には核生成機構に影響を受けるパラメータが含まれているため、データのフィッティングによってある程度核生成機構を類推することができる。

以上は二段階のいわゆる古典的結晶化理論に基づく説明であるが、近年はこれに異を唱える理論も多く提唱されている。例えばガラス転移温度近傍においては拡散速度より予測されるよりも速く結晶が成長する現象が観察されることから、結晶核どうしが結合して成長する様式の存在が示唆されている。過飽和溶液からの結晶化においては、まず液液相分離過程の存在が指摘されており、核生成過程自体が二段階のプロセスであると指摘されている。

(物質・材料研究機構 川上 亘作)

## 凍結乾燥 freeze-drying

液体を（主に）低温で凍結させたのち、減圧することで溶媒を昇華させる技術で、医薬品の製剤化のみならず食品分野などでも繁用される。高温条件を避けて溶媒を除くことができ、容易に製品の安定性を向上させる技術であるが、比較的高コストのプロセスと言える。生成物は一般に多孔性構造となることから、溶解性に優れることが多い。溶媒には一般的に水を用いるが、難水溶性成分の製剤化には *t*-ブチルアルコール等の有機溶媒も利用される。

製造プロセスは、一般に凍結、一次乾燥、二次乾燥の三段階より成る。まず凍結過程においてうまく温度プログラムを設定することで溶媒の結晶サイズを制御でき、それは製剤の多孔性構造に影響を与える。一次乾燥過程においては材料特有のコラプス温度に留意する必要がある。乾燥過程でこの温度を上回ると構造収縮が起こる。一定の乾燥が終了すれば少し高温条件で二次乾燥を行い、残留溶媒を除去する。以上のプロセス設計は製品の品質と製造コストを大きく左右する。凍結乾燥は医薬品分野においては特に注射剤の製剤化に用いられ、適切に組成と条件を設定することで非晶化手段としても用いることもできる。

(物質・材料研究機構 川上 亘作)

## CRR

### cooperatively rearranging region

非晶質体において、分子の運動性は極度に制限されており、ほんの局所的な分子運動のみが許容されている。温度が上昇しガラス転移温度に近づくと、分子運動はより自由度をまして、分子全体の運動性を引き起こすようになる。このとき、各分子は隣り合った分子に対しても影響を及ぼし、またそのために大きな自由エネルギーを必要とするようになる。温度が上昇すればするほど、各分子は個々にその自由エネルギーを緩和することができるようになる。すなわち、分子運動が相互に影響を及ぼしうる範囲は、非晶質体全体の分子運動性の指標と見することもできる。非晶質体が密度の揺らぎを有する不均一な構造であるとするとき、低密度な領域では分子運動性がわずかに高い領域が存在する。一方、 $T_g$  近傍の過冷却液体中ではいくつかの分子が協同的に運動する動的に不均一な領域を共同再配置領域 (CRR, Cooperatively rearranging region) と呼ぶ。

(第一三共株式会社 浜田 義人)

## 皮膚角層細胞間脂質 intercellular lipids in stratum corneum

皮膚の表面には、角層とよばれる薄い膜が存在し、生体を異物侵入や脱水から保護する役割を担う。厚さはわずか 15  $\mu\text{m}$  程度の角層は、模式的にレンガ-モルタル構造として表される不均一な構造をもつ。レンガに相当するのは、脱核した死細胞の角層細胞であり、20 数層の堆積ののちに「ターンオーバー」として剥がれ落ちる。ヒトの場合は、約 28 日のターンオーバーが標準であり、この期間が乱れる現象は、皮膚バリア機能低下として認識され、皮膚疾患との関連も深い。モルタルに相当する細胞間脂質は、角層細

胞の角化不溶性膜を足場として「ラメラ構造」といわれる脂質二重層を形成し、皮膚の物理的生体保護機能の中心となっている。細胞間脂質の主要成分は、セラミド、コレステロール、遊離脂肪酸で、これらの化合物がモル比1:1:1であると報告されている。セラミドを骨格として形成されるラメラ構造は、約13 nmの長周期ラメラと約6 nmの短周期ラメラがあり、充填構造として六方晶と直方晶が知られている。ヒトやげっ歯類では、六方晶と直方晶が混在するが、ブタには直方晶がないともいわれている。ラメラ構造の要となるセラミドは、スフィンゴイド塩基に2本の炭化水素鎖が結合した特有の化学構造で、それぞれの特徴から12種類のサブクラスに分類される。皮膚疾患の角層では、健常角層に比べて特定のサブクラスの脂質が少ない場合があり、脂質合成・代謝異常として遺伝子レベルの研究が盛んである。化学構造の異なるセラミドは、コレステロールや脂肪酸とともに形成するラメラ構造の相転移温度も様々であり、温度変化のような外的要因により、ラメラ構造の崩壊を防ぐ仕組みに寄与している。

(星薬科大学 小幡 蒼子)

体と呼ばれ、会合体を形成する要素分子をサブユニット、会合体中のサブユニットの数を会合数と呼ぶ。会合数が少ない場合はオリゴマーと呼ばれることもある。会合数が非常に大きい場合で、規則的な構造を持たない会合を凝集と呼ぶ。アミロイドは、非常に多数の蛋白質が分子間で主鎖βシート構造を形成した繊維状の会合体であり、凝集体とは区別する場合が多い。これらの多数の蛋白質分子の会合反応は、まず少数分子により小さな会合体(核)が形成され、それが成長(伸長)するという2段階の過程で進行すると考えられている。一般に、蛋白質は変性すると凝集しやすくなり、また条件によってはアミロイド繊維を形成することが知られているが、このような凝集・アミロイド形成反応機構には、まだ未解明の部分が多い。これらの反応を抑制・制御することは、蛋白質の工学的な活用や、体内でのアミロイド形成により発症するアミロイド病(アルツハイマー病やパーキンソン病などが良く知られている)の治療などのためにも重要である。

(長岡技術科学大学 城所 俊一)

### 薬物送達法 drug delivery system

「薬物送達法」とは、医薬品の新しい投与経路開発、治療効果増強と副作用低減の製剤的工夫や利用しうる生体反応の探索を含めた幅広い研究分野の総称である。主に、医学、工学、薬学の研究者たちが連携して研究を進めている。薬物送達法の最も基本的な概念は、疾患時に必要な医薬品を、必要な部位に、必要な量が作用するように制御することにある。従来の経口投与や注射に代わり、眼、鼻、口腔のような粘膜を適用部位とすることにより吸収効率改善を図れる「粘膜適用製剤」、皮膚を適用部位として、注射の痛みや肝初回通過効果を回避して全身に医薬品を送達する「経皮吸収型製剤」などに加えて、製剤からの「放出制御」や、標的部位への「ターゲティング」、医薬品の化学構造修飾による「プロドラッグ」など、投与経路の特徴にあわせた製剤を創る手法は以前からも研究が盛んである。医薬品に高機能な素材を組み合わせて体内での安定化を図る試みや、pH応答性・温度感受性の材料の利用による放出性の正確な制御も可能になっている。浸透圧を利用した徐放性システムは、実際の製剤にも搭載されている。さらに、生体自体の反応を巧みに送達効率改善に結びつける手法も急速に発展を遂げており、「免疫ミサイル療法」は、モノクローナル抗体に高分子化した抗がん剤を結合した製剤により達成される。リポソーム、リピッドマイクロスフィア、高分子ミセルのような微粒子型製剤も、薬物送達法を支える代表的な製剤である。従来から治療に用いられる低分子医薬品からバイオ医薬品に至るまで、薬物送達法の飽くなき探求の標的である。

(星薬科大学 小幡 蒼子)

### モルテングロビュール(MG)状態 molten globule state

蛋白質は、アミノ酸がペプチド結合で多数結合した高分子鎖で、これが水溶液中で自発的に(自由エネルギーの減少により)規則的な決められた立体構造を形成する。この立体構造形成の初期過程では、トリプトファン、ロイシンなどの疎水性残基の側鎖が分子内で会合することで溶媒(水)に露出する面積が減少し、鎖の広がりも減少する。このとき、側鎖が脱水和するのに伴って残基の主鎖部分がそれまで水分子と形成していた水素結合の代わりに、互いに水素結合を形成することで、αヘリックスやβシートなどの2次構造を形成する。この段階では、側鎖はまだ完全には折りたたまれておらず、変性状態と同様にダイナミックに大きく揺らいでいる。このような立体構造形成反応の中間体は、多くの蛋白質の巻き戻り過程で観測されているが、過渡的な構造である。一方、シトクロムcなどでは、この中間体に類似した立体構造が、酸性・高塩濃度条件下で安定に形成する。このようなダイナミックな立体構造について、和田昭允らはモルテングロビュール(MG)構造(状態)と命名した。ここでの分子鎖の広がり、高分子鎖の流体力学的半径として評価されたもので、光散乱やX線溶液散乱、粘度などで評価される。ただし、流体力学的半径の確認をせずにMG状態と呼んでいる場合もあるので注意が必要である。また、本文に示すように、シトクロムcの酸性・高塩濃度条件下では、MG1、MG2という異なるMG状態が存在する。また、塩(アニオン)の種類を変えることでMG構造が変化する場合もある。このように、MG状態は蛋白質分子が水溶液中で形成する多様な状態の総称と考えられる。

(長岡技術科学大学 城所 俊一)

### 会合、オリゴマー形成、凝集 association, oligomerization, aggregation

複数の分子が、疎水相互作用、静電相互作用、水素結合などの非共有結合で複合体を形成する化学反応を会合とよぶ。この逆反応が解離である。会合してできた物質は会合

### リチウムイオン電池 lithium-ion battery

リチウムイオン電池は、正極と負極の間をリチウムイオンが移動することで充電(正極から負極へ移動)および放電(負極から正極へ移動)を行う二次電池の総称で、反応

は正極、負極ともリチウムイオンの挿入および放出により進行し（充電時には正極でリチウム放出、負極でリチウム挿入反応が生じ、放電時には逆となる）、電極材料と電解液との間での化学反応は伴わず、電解液は単にリチウムイオンの通り道として機能する。リチウムイオン以外（ナトリウムイオン等）でも同様の機構で充放電する電池が構成された例もあり、それらを含めて、イオンが電極間を行ったり来たりする様から「ロッキングチェア（揺り椅子）型電池」や「シャトルコック（バトミントンで用いる羽根）型電池」と呼ばれることもある。

正極および負極の両方の電極反応において、リチウムイオンは酸化・還元されず、(ゲストである)リチウムイオンを出し入れするホスト材料を構成する元素が酸化・還元される。「リチウムイオン電池」という名称は、この電池系では正極、負極、電解液のいずれにおいてもリチウムがイオンの状態で存在することに由来している。

当初は正極材料にコバルト酸リチウム ( $\text{LiCoO}_2$ )、負極材料に炭素（黒鉛系が多いが、SONY 社によって開発された最初のリチウムイオン電池では難黒鉛化性炭素が使用されていた）を用いた電池が一般的であったが、更なる高電圧化、高容量密度化、安全性向上等が強く要望されたことから新規な電極材料の開発が活発に進められた結果、現在の実用リチウムイオン電池では、正極ではニッケル系 ( $\text{LiNi}_x\text{Co}_y\text{Al}_z\text{O}_2$ )、三元系 ( $\text{LiNi}_d\text{Mn}_e\text{Co}_f\text{O}_2$ )、マンガン酸リチウム ( $\text{LiMn}_2\text{O}_4$ )、リン酸鉄リチウム ( $\text{LiFePO}_4$ )、負極ではチタン酸リチウム ( $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$ ) やシリコン系 ( $\text{SiO}_g$ ) 等の多様な材料が使用されている(ニッケル系においては  $a+b+c=1$  で、 $a$  は  $0.8\sim 0.9$  のものが多い。三元系も  $d+e+f=1$  であるが  $d=e=f=1/3$  のものが代表的である)。中には複数の種類の材料を混合して用いている例も見られる。

電解液は、炭酸エチレン等の高誘電率溶媒に炭酸ジメチル等の低粘度溶媒を混合し、ヘキサフルオロリン酸リチウム ( $\text{LiPF}_6$ ) を溶解したものが一般的である。ポリエチレンオキシド等のポリマーに電解液を含ませてゲル化したポリマー電解質を用いた電池（一般的にリチウムポリマー電池と呼ばれている）もリチウムイオン電池の一種である。

他の二次電池と異なるリチウムイオン電池の最大の特徴は電圧が極めて高いことである（公称  $3.6\sim 3.7\text{ V}$  のものが一般的だが、リン酸鉄リチウム正極を用いた電池は  $3.2\text{ V}$  程度、チタン酸リチウム負極を用いた電池は  $2.4\text{ V}$  程度）。水溶液系電池では高電圧化すると水の電気分解が生じるという制約があり、ニッケル・水素蓄電池は約  $1.2\text{ V}$ 、鉛蓄電池でも約  $2.1\text{ V}$  である。リチウムイオン電池はエネルギー密度が高いことや、ニッケル・水素蓄電池等で見られるようなメモリー効果がないことも特徴である。

なお、充電することで繰り返し使用（放電）することが出来る電池について、近年は電池関連業界および使用者の間で「充電電池」という名称が使われることも多くなってきているが、学術的には「二次電池」あるいは「蓄電池」が正式な用語である。（産業技術総合研究所 齋藤 喜康）

## SOC（電池の充電状態） SOC (State of charge)

SOC とは、電池の容量に対して充電されている電気量の割合を百分率で表したもので、電池の残容量を把握するための指標である。電池を容量いっぱいまで充電した状態（満充電状態）が  $100\%$ 、完全に放電しきった状態（完全放電

状態）が  $0\%$  となるが、それらの決め方に統一した規格は無く、メーカーの指定する充電方法および放電方法により規定されている。電池の設計や使用方法に対するメーカーの考え方によるため、マージンが設けられていることも多く、必ずしも SOC  $100\%$  を超えた充電や SOC  $0\%$  以下への放電が出来ないわけではないが、そのような状態まで使用すると著しい劣化が生じたり安全性を損ねたりする可能性が高い。なお、SOC  $100\%$  以上に充電することを過充電、SOC  $0\%$  以下に放電することを過放電という。

SOC と似た概念に放電深度 (DOD: Depth of Discharge) があるが、こちらは電池の容量に対して満充電状態から放電されている電気量の割合を表す。

（産業技術総合研究所 齋藤 喜康）

## インターカレーション反応と ディインターカレーション反応 intercalation reaction & deintercalation reaction

層状構造等をとる母体（ホスト）の物質（結晶や分子集団）の隙間に他の原子や分子（ゲスト）を可逆的に出し入れする化学反応で、ゲストを挿入する反応をインターカレーション反応、逆に放出する反応をディインターカレーション反応という。反応の前後において母体となる物質の基本構造は保持される（そのためトポタクティック反応とも呼ばれる）。固体物理化学において、インターカレーション反応（およびディインターカレーション反応）は狭義には二次元層状構造の物質をホストとした反応を指すものであるが、広義にはホストの構造の次元に限定されることなく可逆でトポタクティックな固相反応全般に適用されている。電池の分野においては、広義の反応についてインサージョン反応、ディインサージョン反応という表現が使用されることも多い。（産業技術総合研究所 齋藤 喜康）

## DSC-Raman 同時測定 DSC-Raman simultaneous analysis

DSC は融解や結晶化などの相変化に対応する吸発熱が測定できるが、逆に吸発熱変化からどのような変化が起こっているかの決定は困難である。分光測定と同時測定を行うと吸発熱に伴う相変化が明確になる。物質にレーザー光を照射すると照射光と振動数の等しいレーザース散乱の他に振動数の異なる散乱光（ラマン散乱）が観測される。入射光より低振動数の散乱がストークス散乱、高振動数の散乱がアンチストークス散乱であり、入射光との振動数の差がラマンシフトである。ラマンシフトは分子の振動エネルギーに相当するため、ラマン分光法では官能基の振動モードが赤外分光法と同じ波数に観測される。DSC の試料側にレーザー光を照射し、ラマン散乱光を検出するシステムが DSC-Raman である。試料の吸発熱変化と同時に分子の官能基の変化が観測できるため、試料形態を問わず有機・無機化合物の測定に有用である。高分子化合物、カーボンナノチューブ、グラフェン等の炭素材料、生体膜、液晶、リチウムイオン電池材料、半導体材料、触媒、医薬品の他、水を多く含む試料にも有効である。

（神奈川大学 西本 右子）