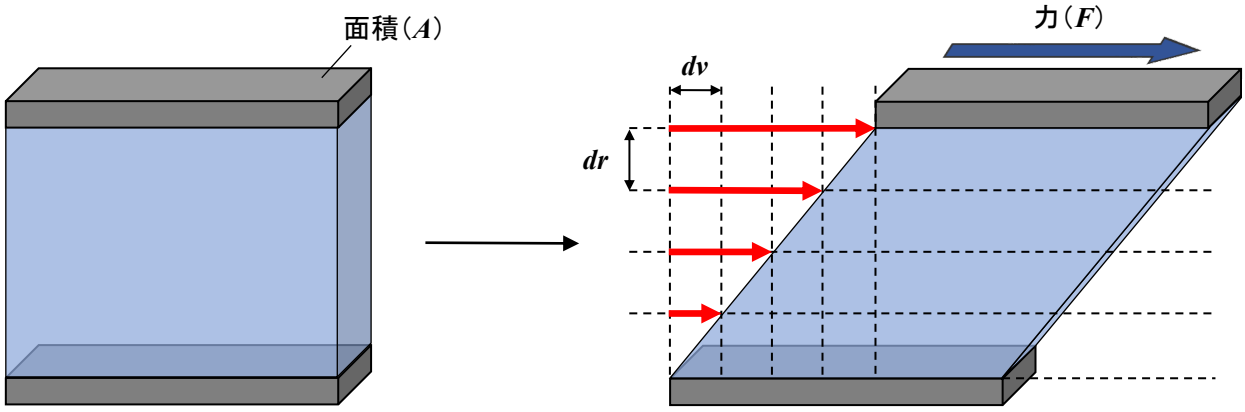
Ⅱ.半固形・液状材料

1　流動と変形（レオロジー）

レオロジーとは、物質の変形、流動を扱う分野であり、薬学領域においては、固体的の性質である弾性と液体的な性質である粘性の両方の性質を兼ね備えている半固形製剤（軟膏剤、坐剤、クリーム剤）の物性を評価する際に用いられている。

1）　ニュートンの粘性法則

面積（A）の平面な 2 枚の板で流体を挟み、上の平板に対して平行方向に一定の力（F）を加えると流体の上下で速度差が生まれる。流体を下図のように dr ごとに隔て、その速度差を dv としたときの速度勾配（dv/dr）を**せん断速度 D（ずり速度）**という。また、板の間に発生する単位面積当たりの内部摩擦力（F/A）を**せん断応力 S（ずり応力）**という。



理想的な流体は、**せん断応力 S**（Pa）と**せん断速度 D**（s^{-1}）が比例関係であり、以下の式で表される。

$$S = \eta \cdot D$$

この関係を、**ニュートン（Newton）の粘性法則**とよび、それに従う流動をニュートン流動という。また、S と D を関連づける比例定数 η を粘度といい、**流体に固有の定数**となる。

多くの高分子溶液や軟膏剤では、S と D が比例しない（**非ニュートン流動**）。

２）　粘度

粘度 η の単位として、Pa・s(**パスカル秒**)又は mPa・s(**ミリパスカル秒**)が用いられる。

一般に、**粘度は温度の上昇に伴い減少**する。**粘度**と**絶対温度**の関係を表す式として**アンドレード**(Andrade)式がある。

$\eta = A \cdot e^{\frac{Ea}{R \cdot T}}$　　A：定数　　E_a：活性化エネルギー

３）　動粘度

動粘度は、**絶対粘度 η を液体の密度 ρ で除したもの**であり、以下の式で示される。

$$\nu = \frac{\eta}{\rho}$$

ν の単位として m^2/s(**平方メートル毎秒**)及び mm^2/s(**平方ミリメートル毎秒**)が用いられる。

・粘度測定器

粘度計	適用	測定項目
＜毛細管粘度計＞ ウベローデ型粘度計 オストワルド型粘度計	ニュートン流体	動粘度 極限粘度
＜回転粘度計＞ 共軸二重円筒型回転粘度計 円錐−平板型回転粘度計	ニュートン流体 非ニュートン流体	粘度

動粘度「ミスドのドーナツ年パス券」

ミスドのドーナツ：密度×動粘度、年パス：粘度(Pa・s)

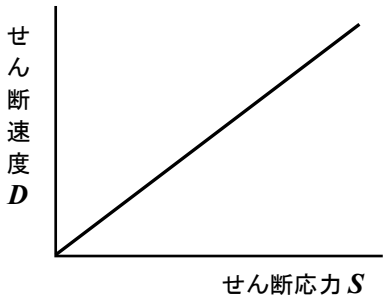
粘度計「おニューの羽毛(布団)に感動！」

お：オストワルド、ニュー：ニュートン流体、羽：ウベローデ粘度計、
毛に感：毛細管粘度計、動：動粘度

2　流動曲線（レオグラム）

1）　ニュートン流動

ニュートン流動では、**S と D が比例**する。**S が増加しても η は一定**である。また、**温度が増加すると流動率は増加（傾きが増加）**する。



$$D=\frac{1}{\eta}S$$

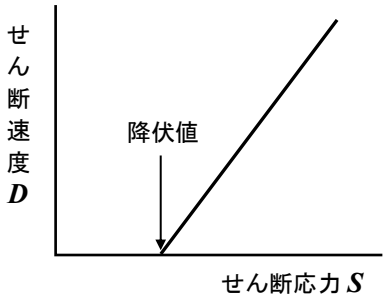
$\frac{1}{\eta}$ ：流動率

例）**水、エタノール、グリセリン**など

2）　非ニュートン流動

①　塑性流動（ビンガム流動）

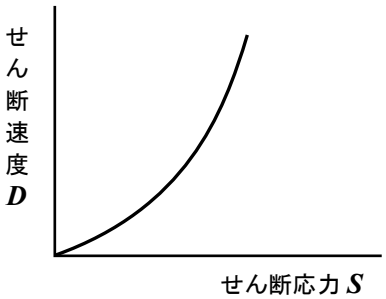
塑性流動では、**降伏値（流動し始めるのに必要なせん断応力）より大きな S では η が一定**である。また、温度が増加すると流動率は増加（傾きが増加）する。



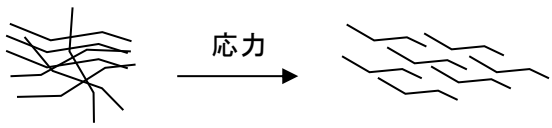
例）**軟膏剤、チンク油、クリーム剤**など

②　準粘性流動

準粘性流動では、**S が増加すると η は小さく**なる。



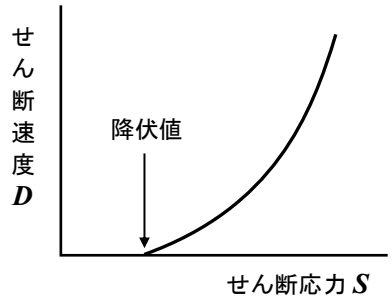
応力を加えると、絡まった状態がほどけて流動しやすくなる。



例）**1%高分子水溶液**（**メチルセルロース**、**アルギン酸ナトリウム**、**カルメロースナトリウム**）

③　準塑性（擬塑性）流動

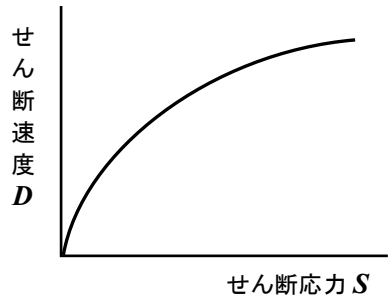
準塑性流動では、降伏値より大きな S で準粘性流動と同じ流動曲線となる。



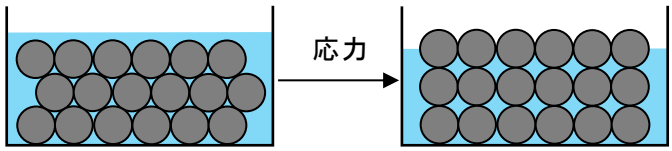
例）2～3%高分子水溶液 〔メチルセルロース／アルギン酸ナトリウム／カルメロースナトリウム〕

④　ダイラタント流動（ダイラタンシー）

ダイラタント流動では、S が増加すると η は大きくなる。



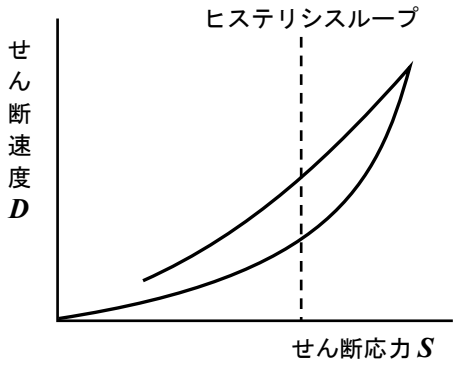
外力を加えると、粒同士の隙間が広がって流動に必要な溶媒が不足する。

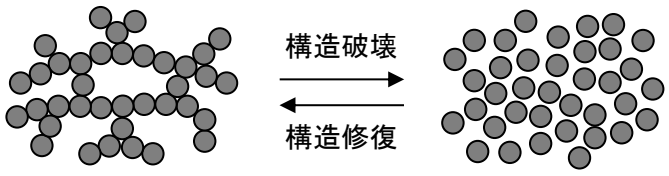


例）高濃度デンプン水性懸濁液（50%以上）

・チキソトロピー

せん断応力を増大させたのちに、減少させて等温放置したとき、η が徐々に回復する現象をチキソトロピーという。応力を強めていく場合（上昇曲線）と、応力を弱めていく（下降曲線）では、流動曲線は重ならない（ヒステリアシスループ）。準粘性流動や準塑性流動はチキソトロピーを引き起こす。





ゲル
（粘度：大）

ゾル
（粘度：小）

3　粘弾モデル

半固形製剤（軟膏、クリーム剤など）は、固体としての性質である弾性と液体としての性質である粘性を有している。このような性質を粘弾性といい、粘弾性を有する物質の変形現象は、弾性的性質を示すスプリングと粘性的性質を示すダッシュポットを組み合わせて表すことができる。

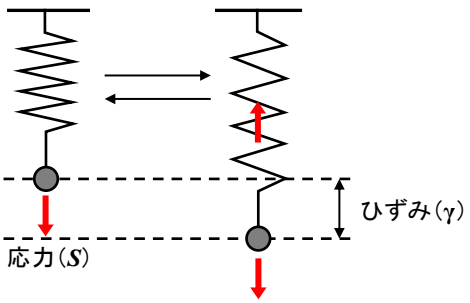
1）　固体の弾性

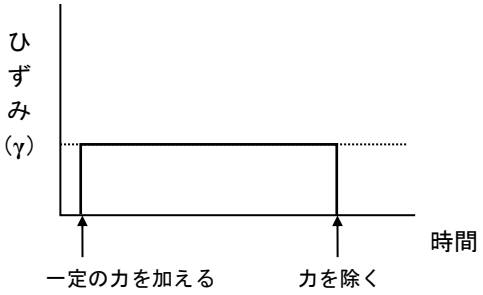
弾性とは、固体に応力を加えて変形したものが、応力を取り除くと元の状態に戻る性質のことである。理想的弾性体としてスプリングがあり、弾性の強さにはフックの法則が成立する。

＜フックの法則＞

応力 S とひずみ γ の間には比例関係が成立し、G はバネ定数といわれ、弾性率に該当する。

$S=G\cdot\gamma$　　γ（ひずみ）：もとの長さと伸びた状態の長さの差





一定の力を加えるとスプリングは**瞬時に伸びて**、応力とつり合うところで止まる。力を除くとスプリングは瞬時に戻る。

2）　液体の粘性

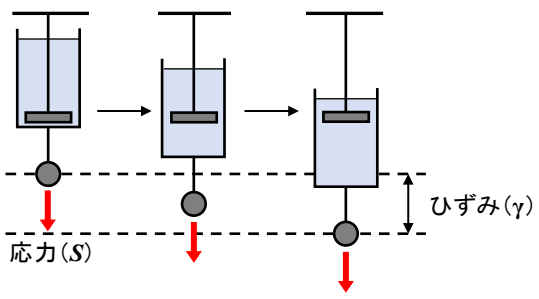
液体に一定の力を加えると、不可逆的な液体の流れが生じる（流動）。流動している液体を流体といい、流体中に存在する内部摩擦により、流速を一定にしようとする性質を粘性という。

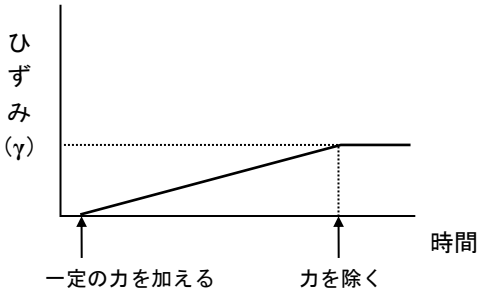
理想的粘性体としてダッシュポットがあり、粘性の強さにはニュートンの粘性法則が成立する。

＜ニュートンの粘性法則＞

せん断応力 S とせん断速度 D の間には比例関係が成立する。

$S=\eta\cdot D$　　η：粘度





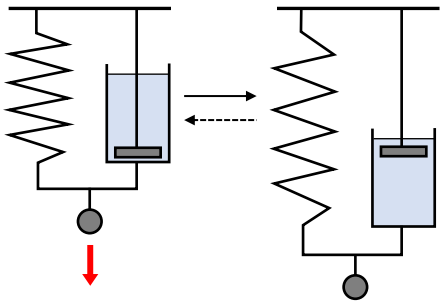
一定の力を加えるとダッシュポットは**徐々に一定速度で伸びて**、応力とつり合うところで止まる。力を除いてもダッシュポットは戻らない。

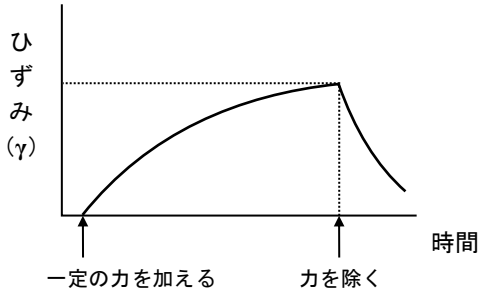
３）　粘弾性モデル

粘弾性モデルには、**フォークト(voigt)モデル**と**マックスウェル(Maxwell)モデル**がある。

（１）フォークト(voigt)モデル

voigt モデルは、スプリングとダッシュポットが**並列**に結合している。



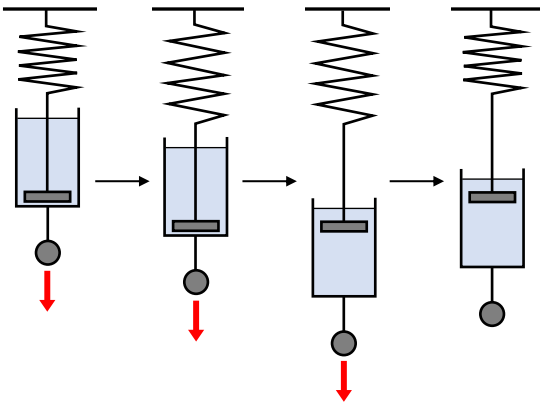


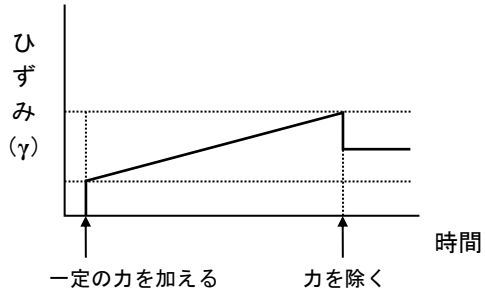
一定の力を加えると、**ひずみは時間と共に増加**する。この現象を**クリープ**といい、応力を除くとひずみは指数関数的に減少する。

（２）マックスウェル(Maxwell)モデル

Maxwell モデルは、スプリングとダッシュポットが**直列**に結合している。

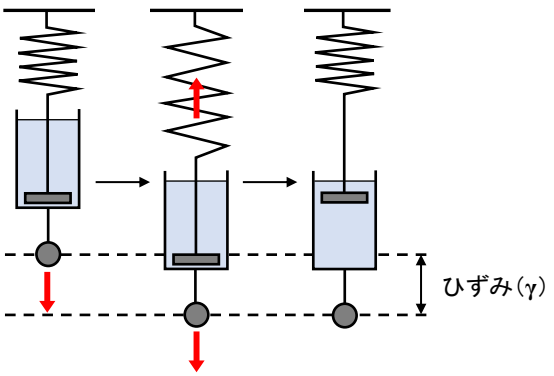
①　一定の応力を加えたときのひずみの変化

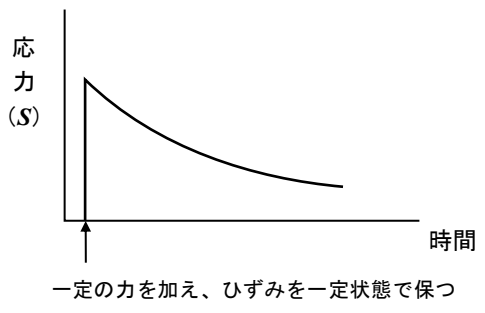




一定の力を加えると、まずスプリングが瞬時に伸び、その後ダッシュポットが伸びる。力を除くとスプリングは瞬時に戻るがダッシュポットは戻らない。

②　一定のひずみを保つときの応力の変化





一定のひずみを保つと、**応力は時間とともに減少**する。この現象を**応力緩和**という。

4　高分子の構造と高分子溶液の性質

高分子とは、一般に分子量 10,000 以上の物質のことである。高分子の構成単位をモノマー（単量体）といい、モノマーの重合反応によって高分子が合成される。高分子の性質は、高分子を構成する**モノマーの種類、比率、構造（直鎖状、分枝状など）による影響を受けて変化**する。

高分子の特徴

① **化学的安定性が高い**
② **同じ濃度の低分子溶液に比べ、粘度が高い**
③ **溶液中で拡散しにくい**
④ **半透膜を透過しない**
⑤ **分子量の不均一性により物性に変化を生じる**
⑥ **冷却すると非晶質に変化しやすい**

1）　高分子の分類

高分子は、天然高分子、合成高分子及び半合成高分子に分類される。

分類	特徴	例
天然高分子	生体内に存在するタンパク質、核酸及び多糖だけでなく自然界に存在する天然ゴムなどがある。一般に分子量や一次構造が**均一**である。	デンプン、アラビアゴム、セルロース、アルブミン、ゼラチン、DNA、RNA など
合成高分子	合成樹脂や合成繊維など人工的につくったもの。合成条件により、分子量、組成、構造、分岐度などが**不均一**である。	ポリ塩化ビニル、ポビドン、マクロゴールなど
半合成高分子	天然から得られる高分子から人工的に合成したもの。	メチルセルロース、カルメロース、ヒプロメロースなど

2）　高分子の平均分子量

高分子は低分子と異なり均一な分子量を有していないため、その分子量は平均分子量として表される。平均分子量には、数平均分子量 M_n と質量平均分子量 M_w があり、分子量が均一な系では $\boldsymbol{M_n = M_w}$ となるが、一般には $\boldsymbol{M_n < M_w}$ となることが多い。

① **数平均分子量**

$$M_n = \frac{\sum_i M_i \cdot N_i}{\sum_i N_i}$$

N_i：分子量 M_i の個数

② **質量平均分子量**

$$M_w = \frac{\sum_i M_i^2 \cdot N_i}{\sum_i M_i \cdot N_i}$$

例）図に示すような分子量分布をもつポリマーの集まりについて、数平均分子量 M_n と質量平均分子量 M_w をそれぞれ求めよ。

分子量（g/mol）	個数
100000	3
50000	10
10000	25

$$M_n = \frac{\sum_i M_i \cdot N_i}{\sum_i N_i} = \frac{10^5 \times 3 + (5 \times 10^4) \times 10 + 10^4 \times 25}{3 + 10 + 25} \fallingdotseq 27632$$

$$M_w = \frac{\sum_i M_i^2 \cdot N_i}{\sum_i M_i \cdot N_i} = \frac{10^5 \times 10^5 \times 3 + (5 \times 10^4) \times (5 \times 10^4) \times 10 + 10^4 \times 10^4 \times 25}{10^5 \times 3 + (5 \times 10^4) \times 10 + 10^4 \times 25} \fallingdotseq 54762$$

３）　高分子溶液の粘度と分子量

高分子は低分子に比べて溶媒中で大きく広がり、溶媒分子の流れを制限するため、同濃度でも粘度は大きくなる。さらに、高分子が高濃度になると、高分子鎖間の相互作用（分子鎖どうしの絡まり）により動きにくくなるため、粘度増加が大きくなる。高分子鎖間の相互作用は無限希釈することで排除することができ、そのときの粘度を**極限粘度[η]**という。

溶媒の粘度をη_0、溶液の粘度をηとすると、それらの比を**相対粘度($\eta_{相}$)**、溶媒の粘度に対する溶液と溶媒の粘度の差を**比粘度($\eta_{比}$)**という。また、単位濃度あたりの比粘度を**還元粘度($\eta_{還}$)**といい、還元粘度を濃度に対してプロットしたものに、**溶質濃度→0 となるように外挿した時の切片の値から極限粘度[η]**を求めることができる。

① **相対粘度($\eta_{相}$)**

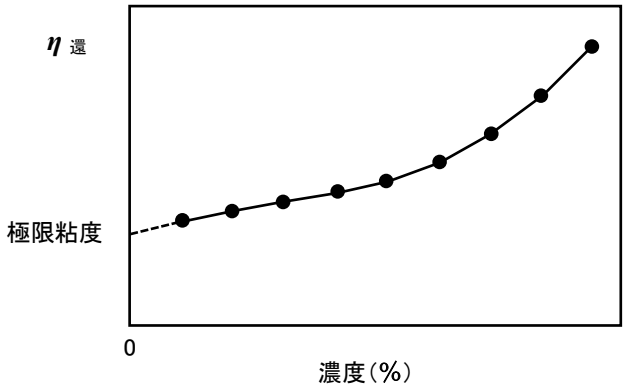
$$\eta_{相}=\frac{\eta}{\eta_0}$$

② **比粘度($\eta_{比}$)**

$$\eta_{比}=\frac{\eta-\eta_0}{\eta_0}=\eta_{相}-1$$

③ **還元粘度($\eta_{還}$)**

$$\eta_{還}=\frac{\eta_{比}}{C}$$



また、**極限粘度の値から高分子の平均分子量を求めることができる。**

＜Mark−Houwink（マークホウィンク）式＞

$[\eta]=K\cdot M^{a}$

K：高分子に固有の定数

M：高分子の平均分子量

a：溶媒に固有の定数

４）　溶媒中での高分子溶液の粘度変化

（１）親和性の高い溶媒による影響

高分子は、**親和性の高い溶媒（良溶媒）**が接触すると、高分子構造中に溶媒分子が入り込み広がることで**粘度が増加**する。

（２）pH による影響

高分子が pH の影響により溶液中でイオンに解離するとき、同符号の場合は静電反発力により広がった形をとるため、**粘度が増加**する。また、**等電点では、静電反発力が最も小さく、広がりが小さいため粘度は小さく**なる。