れるが、平衡に達した時の読みを採用した。

粒子径の測定 空気透過法 (Pechukas 法) 及び沈降法 (Palo-Travis 法) によつたが、第1報¹⁾、第2報²⁾で報告したので省略する。

顕微鏡写真 粒子の floccule を考慮にいれて、プレバラート作成直後及び 10 分後に撮影した。

三共株式会社品川工場

UDC 615.779-012.2 : 541.18

155. 栗田悦郎, 上田省吾: 懸濁剤の研究 (第4報*)

粘性について その 2

Etsuo Awada and Shogo Ueda: Studies on the Pharmaceutical Suspension. IV. On the Consistency. (2).

(Shinagawa Plant, Sankyo Co., Ltd.)

Measurement of viscosity was carried out in a large and wide range of rate of shear on a suspension of five kinds of granules, including the four mentioned in the preceding paper and barium sulfate. All were found to be a Bingham body and showed a simple plastic flow as long as the amount of the granules added was small but exhibited hysteresis loop in the viscosity curve as the amount of granules increased, and the thixotropic coefficient, M , increased with the increase of yield value and plastic viscosity. In the present series of experiments, barium sulfate alone showed exceptional characteristics and both the yield value and plastic viscosity tended to decrease when the amount added was small.

(Received February 26, 1957)

前報では rate of shear の比較的小さくて狭い範囲における懸濁剤の粘性挙動について報告した。すなわち NaCMC 水溶液に医薬品粒子を加えると、粘性の異常性が現われ、粒子添加量の増加により粘性の速度勾配依存性が增大すること、その場合粒子の種類により差が認められること、またプロカインペニンリン G (以下 PP と略)、クロラムフェニコール (以下 CM と略)、クロラムフェニコールパルミテート (以下 CMP と略) では floccule を形成し、そのため thixotropy が現われるのではないかと推定した。本報では上記懸濁剤の flow の型と粒子添加量との関係を求めることを主目的とし、rate of shear の可成り大きくて広い範囲における実験結果について述べる。

Fig. 1. Hysteresis Loop

flow の型から種々の解析が可能なのは、現在では Newtonian flow および Bingham body であつて、主として Green^{1),4)} および Weltmann^{2),3)} がペイントについて行つている。その場合 Green らは連続的に回転速度を変え得る回転円筒型の粘度計を用いて、一定条件で回転速度を上昇して行くとき、Fig. 1 のごとく各回転速度に対する歪力曲線 (up curve) は減少過程のもの (down curve) と一致せず、hysteresis loop を形成することから、thixotropic な Bingham body に属する懸濁液の解析を行つている。また製剤の分野においては、軟膏基剤に粒子を加えた場合のレオロジー的な性質についての報告^{5),6)} も若干ある。しかしこれらの報告では粒子添加量の範囲が狭い。

著者らは実験装置の都合上、Na-CMC 3%水溶液に前報で用いたと同一の PP, CM, CMP, タルクおよび新たに硫酸バリウムを 40 乃至 60%ま

* 本報告は日本薬学会例会 (1957 年 1 月) で発表。

1) H. Green: Ind. Eng. Chem., Anal. ed. **14**, 576(1942).

2) H. Green, R. N. Weltmann: Ibid. **15**, 201(1943).

での可成り広い範囲にわたって加え、模型的な懸濁液を作り、Green 式の外筒回転粘度計を用い、 $30 \pm 0.2^\circ$ の恒温で、回転数 25~200 rpm で測定を行つた。その結果から yield value (f_1, f_2), plastic viscosity (U_1, U_2) および Green の thixotropic coefficient (M)⁴⁾ を求め粒子添加量との関係を調べた。

粘性流動について flow の変化の程度は粒子の種類により異っているが、大体の傾向は Kostenbauder⁵⁾ や Axon⁶⁾ が軟膏について行つた実験と近似している。Fig. 2 に見られるように、いずれも粒子添加量が少ない間は up curve と down curve が一致して普通の plastic flow を示しているが、添加量が多くなると両 curve が一致なくなり、hysteresis loop を形成して来る。この loop の面積は thixotropy の程度を表わす目安となる。hysteresis loop が現われる原因は、粒子の添加量が多くなると shear により破壊された構造が再生するに要する時間が、観測にかかる適当な長さとなるためと考えられる。また down curve はいずれもある回転数以下

Fig. 2. Consistency Curve of Suspensions

3) H. Green, R. N. Weltmann: Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **18**, 167(1946).

4) H. Green: "Industrial Rheology and Rheological Structures" (1949).

5) H. B. Kostenbauder, A. N. Martin: J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. **43**, 401(1954).

6) A. Axon: J. Pharm. Pharmacol. **8**, 762(1956).

7) 栗田, 三木: 高峰研 7, 143(1955).

8) 栗田, 三木, 上田: 薬剤 16, No. 2, 28(1956).

上では直線性を示し, これら懸濁液がいずれも Bingham body に属していることがわかり, Green の non-Newtonian flow に対する取扱い方⁴⁾を採用し得る. また PP, CM, CMP は前報で報告したように, floccule を形成して割合に強い内部構造を持つために hysteresis loop が認められるのであろうが, 硫酸バリウムについては Fig. 7 の顕微鏡写真に見られるように floccule の生成もなく, hysteresis loop の原因は不明である. さらに 100 rpm までの curve が 200 rpm までの curve と一致しないものがあるが, これは 100 rpm の rate of shear により破壊された構造の再生する時間が測定時間に比して長く, 元に戻らないためと考えられる.

粒子添加による yield value の変化 yield value f_1, f_2 は (1) 式で求めた⁴⁾.

$$\left. \begin{array}{l} \text{first yield value } f_1 = f'_1 \times C \\ \text{second yield value } f_2 = f'_2 \times C \end{array} \right\} (1)$$

但し f'_1, f'_2 : 100 rpm および 200 rpm までの粘性曲線の down curve 直線部分の延長と torque 軸との交点.

$$C = \frac{\frac{1}{R_b^2} - \frac{1}{R_c^2}}{4\pi h \times \ln \frac{R_c}{R_b}} = 1.6 \times 10^{-2} \quad \text{機械定数}$$

R_b : bob 半径 R_c : cup 半径 h : bob 高さ

(1) 式を用いて Fig. 2 に示すデータから求めた yield value と粒子添加量との関係を Fig. 3 に示す. 一般に粒子を添加して行くと yield value も著しく増加して来るが, 硫酸バリウムは他の四者と異り, 粒子添加量の少ない間は yield value は添加量の増加にしたがい減少する. CMP では粒子添加量と yield value の対数間に直線関係が認められる. また f_1 と f_2 の curve はすべて同様な傾向を示す.

Fig. 3. Relationship between Yield Value (f_1, f_2) and Volume Concentration of Suspensions

粒子添加による plastic viscosity の変化 plastic viscosity は (2) 式で求めた⁴⁾.

$$\left. \begin{aligned} \text{first plastic viscosity } U_1 &= \frac{(a-f_1')}{100} 9.55 \times 2.3 \times 10^3 \quad \text{dyne-sec/cm}^2 \\ \text{second plastic viscosity } U_2 &= \frac{(b-f_2')}{200} 9.55 \times 2.3 \times 10^3 \quad \text{dyne-sec/cm}^2 \end{aligned} \right\} (2)$$

但し a, b: 100 rpm および 200 rpm における torque.

(2) 式を用いて Fig. 2 に示すデータから求めた plastic viscosity と粒子添加量との関係を Fig. 4 に示す。硫酸バリウムは粒子の添加量が少ないところでは添加量増加につれ plastic viscosity が減少する傾向があるが、他の四者では粒子添加量が増大するにつれ、plastic viscosity は初めはゆるやかに、添加量が多くなると急激に増大して来る。ただし Axon⁶⁾ が軟膏についてベントナイトの添加量 3% 以下の実験で述べているような直線関係は著者らの広い範囲の実験では認められなかった。

Fig. 4. Relationship between Plastic Viscosity (U_1 , U_2) and Volume Concentration of Suspensions

粒子添加による thixotropic coefficient の変化 Green の thixotropic coefficient M は (3) 式で求めた⁴⁾。

$$M = \frac{2(U_1 - U_2)}{\ln \left(\frac{\omega_1^2}{\omega_2^2} \right)} \quad (3) \quad \text{但し } \omega_1, \omega_2: \text{回転数}$$

Fig. 5.
Relationship between Thixotropic Coefficient M and Volume Concentration of Suspensions

Fig. 2 の粘性曲線のうち hysteresis loop を示すものについて M を求め、粒子添加量との関係を示したのが Fig. 5 である。Fig. 5 に見られるように粒子の添加量が増大すると thixotropy は著しくなる。

以上まとめると Na-CMC 水溶液に医薬品粒子を添加した懸濁液は Bingham body であり、粒子添加量が少ない間は単純な plastic flow であるが、添加量が増加するにつれて粘性曲線に hysteresis loop を生じ、yield value, plastic viscosity の増大と共に thixotropic coefficient M も増大する。この場合硫酸バリウムのみが例外的な性質を示し、添加量が少ないところでは yield value, plastic viscosity の低下を示す。これら懸濁液が thixotropy を示すのはタルクを除き PP, CM, CMP では floccule を形成するためと考えられる。しかし硫酸バリウムは floccule の生成が認められないのに hysteresis loop が現われたが、その原因は不明である。

終りに発表を許可された篠藤工場長、千秋、藤田、山岸工場次長に厚く感謝すると共に、御校閲を戴いた東京大学野上 寿教授に感謝する。

実験の部

試料の調製 前報と同一の Na-CMC 及び PP, CM, CMP, タルクの結晶と新たに硫酸バリウム (日局) を用いた。硫酸バリウムの粒度分布は第1報²⁾, 第2報³⁾に従って求め、Fig. 6 に示す。また Fig. 7 の顕微鏡写真は前報と同様にして撮した。以上5種の医薬品粒子を Na-CMC 3%水溶液に懸濁させたが、試料調製後 aging により粘性の変化が認められるため、実験は調製後2時間目に行つた。

Fig. 6.
Particle Size Distribution-Cumulative Curve
Mean volume surface diameter* (d_3) 1.50 μ
by Fisher sub-sieve sizer

Zero min. after preparation. ($\times 400$)

10 mins. after preparation. ($\times 400$)

Fig. 7. Microphotographs of BaSO₄

粘性の測定 Green 型外筒回転粘度計を用い、 $30 \pm 0.2^\circ$ で測定を行つた。粘度計の bob は直径 (R_b) 26 mm, 高さ (h) 50 mm, cup は内径 (R_c) 30 mm, 深さ 51 mm, スプリングは torque $K=642.2$ dyne $\cdot$ cm/degree 及び 2390 dyne $\cdot$ cm/degree のうち懸濁液の粘性により適当なものを用いた。測定はまず 30 秒ごとに 25 rpm ずつ cup の回転数を増加して、その時のスプリングの受ける torque を読み up curve を求め、100 rpm に達してから今度は逆に回転数を減少させて元に戻し down curve を求めた。次に 1 分後再び回転数を増加させ、今度は 200 rpm まで上昇してから元に戻した。試料調製から 3 回の実験の繰返しの平均を Fig. 3 に示した。