

附件：流变学指导原则公示稿（第一次）

1 流变学指导原则

2 一、概述

3 流变学是为表示物质变形和流动现象而提出的概念。变形是指对某一物体施
4 加外力时其内部各部分的形状和体积发生变化的过程，对物体施加外力则物体内
5 部存在一种与外力相对抗的内力而使物体保持原状，此时在单位面积上存在的内
6 力称应力，物体在外力作用下产生变形称应变，当解除外力后物体能够恢复到原
7 来状态的性质称为弹性，若这种变形为可逆性变形则称为弹性变形，若为非可逆
8 性变形则称为塑性变形。流动是液体的主要性质，流体在外力作用下质点间相对
9 运动而产生的阻力称为黏性，流动的难易与物质本身的黏性性质有关，流动被视
10 为一种非可逆性变形过程。

11 二、牛顿流体黏度测定

12 1. 牛顿流体概念

13 流体由许多极薄的液层组成，为使液层能维持一定的速度流动，必须施加一个
14 与阻力相等的反向力，在单位液层面积(S)上沿切线方向所施加的这种力(F)
15 称为剪切应力 σ 或 τ (单位 Pa, N/m²)，本指导原则统一用 σ 。流体以一定速度
16 流动，并能带动下液层流动，由于各层的速度不同便形成速度梯度，垂直方向上
17 单位长度内各流体层面流动速度上的差异称剪切速率 $\dot{\gamma}$ 或 D (s⁻¹)，本指导原则统
18 一用 $\dot{\gamma}$ 。剪切应力与剪切速率成正比称为牛顿黏性定律，将遵循牛顿黏性定律的
19 流体称为牛顿流体。

$$20 \quad \sigma = \eta \cdot \dot{\gamma} \quad 1)$$

21 式中 η 为绝对黏度或黏度系数，单位：Pa·s

22 一般来说，低分子溶液或高分子的稀溶液都遵循牛顿定律，属于牛顿流体。

23 2. 黏度测定法

24 在测定温度恒定时，牛顿流体的黏度值为一恒定值，不随剪切速率的变化而
25 变化。牛顿流体黏度的测定用黏度计，包括平氏毛细管黏度计、乌氏毛细管黏度
26 计和旋转黏度计三种，具体测定方法可参照黏度测定法（通则 0633）。

三、非牛顿流体流动测定

1. 非牛顿流体概念

流体黏度值随剪切速率的变化而变化，不是一个常数，称为非牛顿流体。描述非牛顿流体的公式用下式 Herschel-Bulkley 方程表示。

$$\sigma = k \cdot \dot{\gamma}^n + \sigma_0 \quad (2)$$

式中， σ 为剪切应力 (Pa)

k 为稠度系数

n 为流动指数

$\dot{\gamma}$ 为剪切速率 (s^{-1})

σ_0 为屈服应力 (Pa)

一般来说，高分子溶液、胶体、乳剂、混悬剂等均属于非牛顿流体。

2. 非牛顿流体分类和特征

以剪切应力对剪切速率作流动曲线，非牛顿流体可分为三种类型：假塑性流体、Bingham 塑性流体、胀性流体。图 1 中的非牛顿流体类型均可用 2) 式表示。

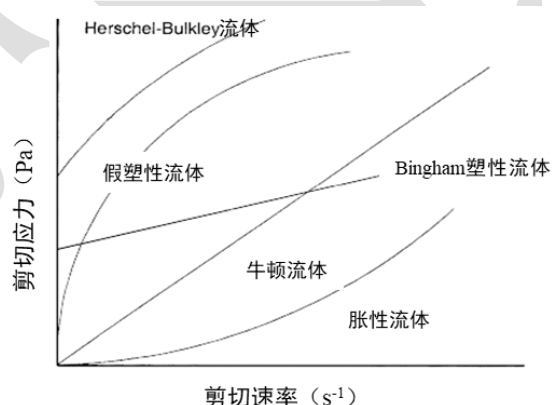


图 1 牛顿流体和非牛顿流体流动曲线

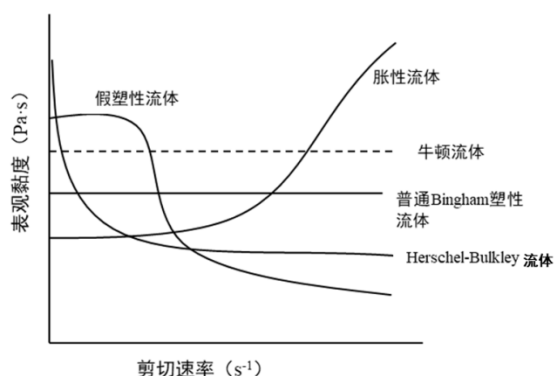


图 2 牛顿流体和非牛顿流体黏度曲线

(1) 假塑性流体 假塑性流体主要特征是当流动很慢时, 表观黏度保持为常数, 随剪切速率或剪切应力的增大, 表观黏度逐渐减小, 无屈服应力。流动曲线、黏度曲线分别为图 1 和图 2 假塑性流体, 大多数高分子溶液均属于假塑性流体。随着剪切速率的增大, 表观黏度减小称剪切变稀流动, 流动曲线为凸向剪切应力轴的方向, 在 2) 式中流动指数 $0 < n < 1$ 。

(2) Bingham 塑性流体 Bingham 塑性流体主要特征是存在屈服应力 σ_0 , 只有当外界施加在物体上的剪切应力超过屈服应力后才开始流动。这里有两类情形需要说明: ①普通 Bingham 塑性流体。这一类塑性流体在外界应力超过屈服应力开始流动后, 流动行为遵循牛顿黏性定律, 即黏度与剪切速率无关, 流动指数 n 等于 1, k 即为表观黏度 η_a , 此时流动方程为 $\sigma = \eta_a \dot{\gamma} + \sigma_0$ 。②Herschel-Bulkley 流体, 这一类塑性流体在外界应力超过屈服应力开始流动后, 流动行为不遵循牛顿黏性定律, 流动规律遵从 2) 式。

(3) 胀性流体 胀性流体的表观黏度随着剪切速率的增大而增大, 黏度曲线如图 2 胀性流体。流动曲线为凸向剪切速率轴的方向, 也称剪切增稠流动, 在 2) 式中流动指数 $1 < n < \infty$ 。

非牛顿流体的黏度随剪切速率或剪切应力的变化而变化, 若测定单点剪切速率下的黏度值, 黏度值表示的是某一特定温度、特定剪切速率下的表观黏度大小。若测定一定范围的剪切速率对应的表观黏度, 并以剪切速率为横坐标, 表观黏度为纵坐标绘制黏度曲线, 较单点测试值更能全面反映非牛顿流体特性。图 3 描述了典型的胶体水溶液样品的表观黏度与剪切速率的关系, 表观黏度从低剪切速率下的高值到高剪切速率下的低值, 随着剪切速率的不同而发生变化。在低剪切速率和高剪切速率下, 曲线的渐近线分别对应零剪切黏度 η_0 和无限剪切黏度 η_∞ , 中等剪切速率下表现为剪切稀化行为的特征。

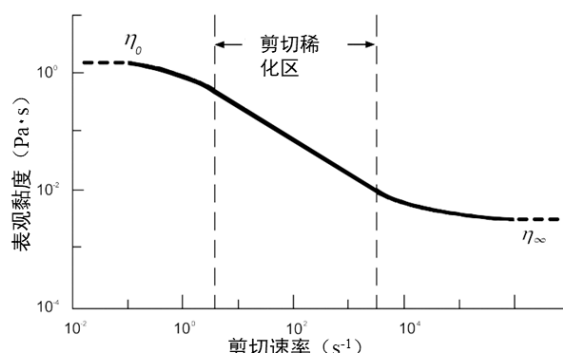


图 3 典型胶体水溶液的表现黏度对剪切速率的对数曲线

3. 非牛顿流体流动曲线测定

非牛顿流体的流动曲线的测定可用旋转流变仪，以剪切应力对剪切速率作图，或增加表现黏度对剪切速率作图。在样品测定时需考虑的一个因素是壁滑移现象：样品和接触的转子表面会形成薄的、黏性较低的流体层，由于黏附作用通常认为接触转子界面层的样品运动速度与转子运动速度相同，两者无相对运动，但当样品在某一应力下开始随转子运动时，紧贴转子的那层样品相对转子会产生相对滑动速度，称这种现象为壁滑移。为降低测定过程壁滑移的干扰，可将转子更换为具有更粗糙表面的转子。

四、黏弹性测定

1. 黏弹性

黏性是指流体抵抗在外力作用下产生相对运动的性质，弹性是指物体在外力作用下发生变形，当外力解除后物体能恢复原来状态的性质，黏弹性是指物体具有黏性与弹性的双重特性，具有黏弹性质的物体称为黏弹体。制剂中具有黏弹特性的为软膏剂、乳膏剂、凝胶剂等半固体制剂。用于量化半固体黏弹性特性的数学模型有：胡克模型、黏壶模型和黏弹性模型。

弹性样品通常被类比为弹簧。弹性样品受力之后，样品中的应力与应变（单位形变量）成线性关系遵循胡克定律，称胡克模型。

$$\sigma = G \cdot \gamma \quad (3)$$

σ 为施加单位面积上的剪切应力 (Pa)

G 为剪切模量 (Pa)

γ 为剪切应变（位移/厚度，无单位）

黏性样品通常被类比为黏壶（充满牛顿流体的活塞）。黏性样品对施加的剪

切应力所产生的形变反应满足式 1)，遵循牛顿黏性定律，称黏壶模型。

黏弹体的力学性质不像完全的弹性体仅用应力与应变的关系表示，研究黏弹性引入开尔文-沃格特模型(Kelvin-Voigt model)和麦克斯韦模型(Maxwell model)。开尔文-沃格特模型由胡克模型和阻尼模型并联描述，施加到黏弹性样品的总剪切应力是黏性和弹性的剪切应力总和，由下式表示

$$\sigma = \eta \dot{\gamma} + G\gamma \quad 4)$$

麦克斯韦模型由胡克模型和黏壶模型串联描述，由下式表示

$$\sigma = \eta \dot{\gamma} - \eta \dot{\sigma} / G \quad 5)$$

式中 $\dot{\sigma} = \frac{d\sigma}{dt}$ 为应力对时间的导数

模量检测用旋转流变仪时，振荡模式下仪器对样品施加的为一个标准正弦应变变形。对于胡克弹性体，当受到正弦变化的应变 $\gamma(t) = \gamma_0 \sin(\omega t)$ 时 (ω : 旋转流变仪旋转时角位移对时间的变化率称角频率，单位为 rad/s。 γ_0 为最大应变，无单位)，其应力响应也是正弦变化的 $\sigma(t) = G \cdot \gamma_0 \sin(\omega t)$ ，应力与应变之间有着相同的频率和相位角，响应是瞬时的。

对于黏性样品，当受到正弦变化的应变 $\gamma(t) = \gamma_0 \sin(\omega t)$ 时，其应变速率 $\dot{\gamma}(t) = \gamma_0 \omega \cos(\omega t) = \gamma_0 \omega \sin(\omega t + \pi/2)$ ，应力响应 $\sigma(t) = \eta \cdot \dot{\gamma} = \eta \cdot \gamma_0 \omega \sin(\omega t + \pi/2)$ ，应力与应变虽有着相同的频率响应，但应力相位角比应变领先了 $\pi/2$ ，即应变滞后于应力。

对于黏弹性样品应力响应 $\sigma(t) = \sigma_0 \sin(\omega t + \delta)$ ，具有相位差 δ (称为损耗角， $0^\circ \leq \delta \leq 90^\circ$)，应力包含两个部分：和应变同相位的弹性部分以及领先应变 $\pi/2$ 的黏性部分。当外力撤去时，弹性部分的能量可以恢复如同胡克弹性体，其大小用储能模量 G' 度量，又称弹性模量，黏性部分的能量则通过其它形式被耗散掉如同牛顿流体，其大小用损耗模量 G'' 度量，又称黏性模量。 δ 是损耗角，其正切值 $\tan \delta$ 表示黏性模量对弹性模量的比值。

2. 黏弹性参数测定

黏弹性样品测定首先进行振荡幅度扫描来确定样品线性黏弹区，所谓线性黏弹区是指施加的应力能产生成比例的应变：即应力增大一倍，应变也相应增大一倍，模量参数 G' 和 G'' 为恒定常数。样品的振荡幅度扫描试验通常选用 10 rad/s 作为默认频率，振荡幅度扫描使用控制应变或控制应力模式，振荡幅度从低到高 (应变 0.01~100% 或应力范围 1~1000 Pa) 增加，结果以对数坐标作图呈现。

图 4 为控制应力模式下的凡士林/矿物油软膏幅度扫描曲线，图中线性黏弹区的终点大约在 4Pa，黏弹模量交点在 130Pa。线性黏弹区之前，样品的弹性模量和黏性模量不变，样品内部结构发生的是可逆变化，超过线性黏弹区终点后，样品内部结构出现不可逆的破坏，随着应力或应变继续增大，黏弹模量下降，出现黏弹模量交点。

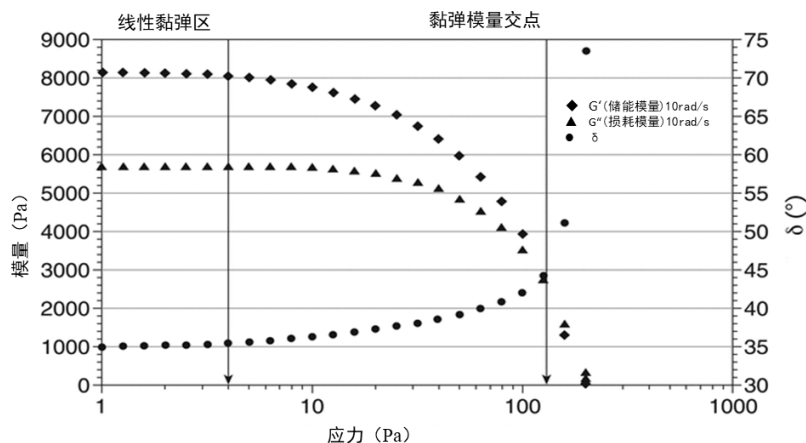


图 4 凡士林/矿物油软膏在 10rad/s 角频率下的幅度扫描

振幅扫描确定线性黏弹区后，选取线性黏弹区内一个固定应变或应力值（不宜过小低于仪器的测试能力，也不宜过大超过线性黏弹区范围）进行黏弹性样品频率扫描测定评价样品黏弹性储能模量 G' 与损耗模量 G'' 随频率变化的趋势。频率范围根据测试目的进行选择，常用范围 0.1~100rad/s。图 5 为凡士林/矿物油软膏振荡频率扫描曲线。

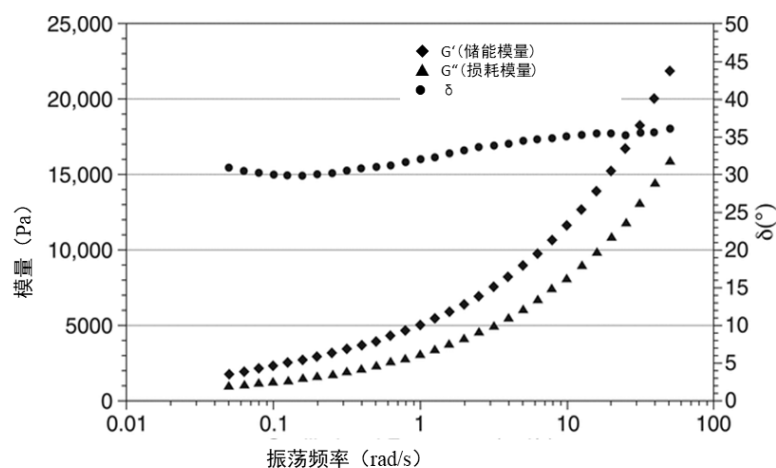


图 5 凡士林/矿物油软膏在 1Pa 压力下的振荡频率扫描

五、屈服应力测定

1. 屈服应力定义

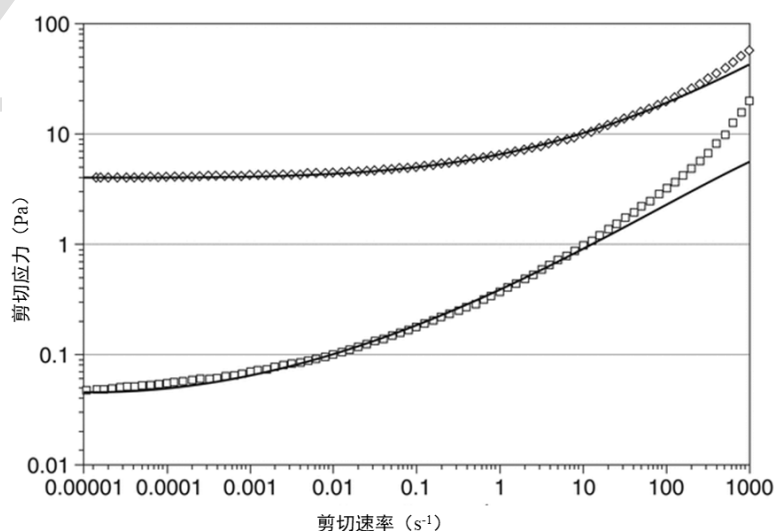
138 施力情况下，半固体黏弹性性质发生变化的应力称为屈服应力。在屈服应力
139 之下，物体响应主要由弹性变形决定，在屈服应力之上，物体响应主要由黏性流
140 动决定，物体开始流动时的最小应力为屈服应力。

141 2. 屈服应力的测定法

142 本指导原则介绍以下三种用旋转流变仪检测外用半固体制剂屈服应力的方
143 法，以下三种方法测试屈服应力适用的样品类型需要根据样品的性质选择，且不
144 同的方法测试得到的屈服应力与其测试条件相关，因此建议同一样品测定屈服应
145 力时固定具体测定方法。

146 方法 1 剪切速率扫描

147 以剪切速率为自变量，具有屈服应力的样品在剪切应力与剪切速率的对数图
148 上显示一个平台，屈服应力对应于低剪切速率下的渐近值，通过数学模型拟合曲
149 线（Bingham, Casson 或 Herschel-Bulkley 等模型）获取屈服应力。图 6 为卡波
150 姆水凝胶的剪切速率扫描曲线，剪切速率范围从 $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 到 1000 s^{-1} ，对数数据
151 采集，每数量级采集 5 个数据点，Herschel-Bulkley 方程（实线）拟合曲线得到
152 屈服应力。



153 图 6 两种卡波姆水凝胶的剪切应力与剪切速率对数图

156 方法 2 恒定剪切速率扫描

157 设置一个恒定低剪切速率，转子在样品上以恒定的速率转动，在转动的初期
158 样品仅发生弹性形变，此阶段样品表现为弹性体，应力与应变表现为线性相关。
159 当应力增加到某一点后，样品结构达到弹性极限产生局部破坏，曲线开始弯曲，

表现为黏弹性体。当达到曲线最高点时，样品结构完全破坏，最终剪切应力在最高处平稳或回落，剪切应力的最高点即为屈服点，对应的剪切应力为屈服应力。用可控制速度的仪器如旋转流变仪等进行测定，设定一个恒定低剪切速率，记录剪切应力随时间变化。图 7 为水凝胶样品在 0.001rad/s 剪切速率下，剪切应力随时间的变化趋势。

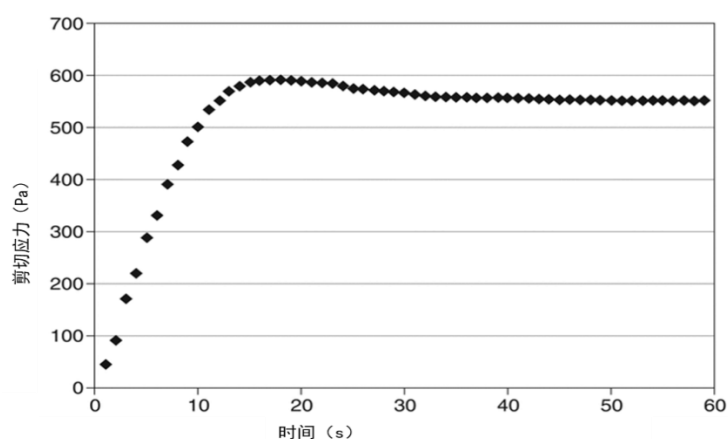


图 7 水凝胶样品恒定剪切速率扫描（速率 0.001rad/s）

方法 3 振荡幅度扫描

采用旋转流变仪振荡模式扫描测定屈服应力：固定频率下，通过改变应力或应变进行振荡幅度扫描，图 4 为凡士林/矿物油软膏的幅度扫描曲线，将线性黏弹区终点视为屈服点，屈服点对应的应力为屈服应力。线性黏弹区终点判定为模量曲线双切线交点，或恒定模量下降规定幅度点，样品评估时建议固定一种判定方法。

起草单位：中国食品药品检定研究院药用辅料和包装材料检定所

复核单位：华东理工大学、广东省药品检验所、黑龙江省药品检验研究院、大连理工大学

联系方式：010-67095130

流变学指导原则起草说明

一、制定的目的意义

流变学是研究物质变形和流动的科学，是为了表示物体的变形现象而提出的概念。在药学领域，出于质量源于设计的理念以及仿制药质量和疗效一致性评价的要求，皮肤局部外用半固体制剂的流变学表征日益得到重视，在药品处方工艺开发、质量控制、贮存稳定性、使用时感官特性和患者顺应性等方面得到越来越多的应用。

目前流变学研究已成为皮肤外用制剂及透皮贴剂药学研究中必不可少的部分，其重要性日渐凸显。国家药典委员会相关专业委员会经过多次讨论，拟增订流变学指导原则，旨在为药学流变学检测方法开发提供指导，推动流变学在药品开发领域中广泛应用，促进药品检验技术水平不断提高。

二、主要内容

本指导原则主要内容可分为以下部分：1.概述，2.牛顿流体黏度测定，3.非牛顿流体流动测定，4.粘弹性测定，5.屈服应力测定。