



Rheometers

半固形製剤のレオロジー特性評価

著者

Annika Hodapp, Thermo Fisher Scientific

キーワード

医薬品、クリーム、ジェルFDA、EMA、NMPA、レオロジー特性評価、流動挙動、振動試験、回転試験、振幅スイープ、周波数スイープ、粘弾性、降伏応力、せん断回復、粘度

はじめに

医薬品の安全性と有効性は世界的に非常に重要です。このことは、外用薬を含むあらゆる種類の医薬品に当てはまります。外用薬は、皮膚または他の体外表面に投与され、特定の組織の状態を治療する半固形製剤です。外用薬の剤形は、貼付剤、軟こう剤、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤など多岐にわたります。新しい半固形ジェネリック医薬品を発売する場合、その有効成分（種類と濃度）が既に承認されている先発品（参考収載品）と同じであることだけでなく、同等の物理的・構造的特性があることを証明する必要があります。これには、とりわけ微細構造と物理的特性の特性評価の検証が必要です。このため、さまざまな組織や政府機関が対応する勧告を発表しています（FDA、EMA、NMPA）^{1,2}。これらの推奨事項には、単純な一点粘度測定をはるかに超える包括的なレオロジー特性評価も含まれています。どの機関であっても、これらの推奨事項には常に、広範囲のせん断速度にわたる完全な流動曲線の測定、降伏応力の測定、および粘弾性特性の測定が含まれます。さらなるレオロジー手法も、2つの配合物の比較を実証するのに役立つ可能性があります。これらには、チキソトロピーに関する測定だけでなく、クリープおよびリカバリーの測定も含まれます。全ての試験を標準化された方法で実施し、測定者に依存しない一貫した品質の結果を得ることが最善です。本報告書では、2種類の半固形製剤の包括的なレオロジー特性評価を示しています。実施した試験には、新しいジェネリック半固形医薬品の登録に推奨される方法が含まれています。

材料および測定方法

本報告のために測定したサンプルは、それぞれ同じ有効成分および同じ有効成分濃度（軟膏またはゲル100 g中に0.15 gのヘパリンナトリウムを含む）の市販の医薬品軟膏または医薬品ゲルです。

全てのレオロジー測定は、Thermo Scientific™ HAAKE™ MARS™ iQ Air回転式レオメーター（ペルチェ温度制御ユニット付き）を用い、温度20 °Cで測定しました。ゲルには35 mm 2°コーンプレート測定ジオメトリーを使用しました。軟膏は、壁のスリップを避けるため、直径35 mm、ギャップ高さ0.5 mmのサンドブラスト加工の平行プレートジオメトリーを使用しました。



2つの半固体医薬製剤の包括的なレオロジー特性を評価するために、以下に説明する試験を実施しました。これには、新しくジェネリック半固体医薬品を登録するためにさまざまな機関が推奨する全てのレオロジー試験が含まれます。

同じサンプル充填で複数の検査を実行できるようにするには、最も破壊性の低い測定方法から始めることをお勧めします。ただし、この手順では、測定プロセス全体を通じてサンプルが測定ジオメトリーの外周で乾燥しないようにする必要があります。たとえば、この目的のために溶媒トラップを備えたサンプルカバーを使用することなどがあります。

振幅スイープ

試料の強度と機械的安定性を測定するために、振幅スイープを行います。この振動測定では、せん断応力振幅 τ （制御応力、CSモード）または変形振幅 γ （制御変形、CDモード）を一定の振動周波数 f で徐々に増加させる測定です。

γ 歪、 G' 貯蔵弾性率（サンプルの弾性特性）、 G'' 損失弾性率（サンプルの粘性特性）、または $|G^*|$ 複素弾性率（粘性成分と弾性成分で構成）は次のように評価されます。小さなせん断応力（または変形）の範囲では、複素弾性率はサンプルの硬さまたは剛性の尺度です。

通常、振幅スイープは対数プロットで表示されます。振動振幅が増加すると、最初は G' 、 G'' 、 $|G^*|$ がいわゆる線形粘弾性範囲（LVR）内で一定の値になります。しかし、LVRを超えると、振幅が大きくなるにつれて、 G' 、 G'' 、 $|G^*|$ の値が減少します。せん断応力の関数として表示すると、LVRの幅は微細構造（ネットワーク）の安定性の尺度として使用できます。

周波数スイープ

LVR内の周波数スイープは、サンプルの構造を変化させたり乱したりすることなく、特定のプロセスやアプリケーションの速度に対応する異なる周波数（または時間スケール）で、サンプルの弾性特性や粘性特性を調べられます。周波数スイープはCSまたはCDモードでも実施できます。この試験では、振幅スイープと同じ量（例えば、 G' 、 G'' ）が記録され評価されます。周波数応答は試料の構造特性に関する情報を提供します。弾性率値（特に貯蔵弾性率 G' ）が低い周波数依存性しか持たず、x軸にほぼ平行な場合、試料は強固に相互接続されたネットワーク構造を持っています。周波数依存性が高い場合、相互結合性は低くなり、エマルジョンまたは分散液のような構造が存在します。測定した周波数範囲で G' と G'' が交差しており、低周波数側で G'' が支配的であれば粘弾性液体となります。これは、固形分を含まない濃縮ポリマー溶液の場合によく起こります。周波数応答も両対数スケール表示します。

クリープリカバリー

クリープリカバリーの測定は、2つの連続した部分で構成されます。最初の部分は、一定のせん断応力を段階的に加えて保持するクリープ試験です。サンプルはこれに反応して変形し、これは直接またはコンプライアンス J ($J(t) = \gamma(t)/\tau$ [1/Pa]) の形で検出されます。この静的測定方法は、サンプルの粘弾性挙動だけでなく、そのゼロせん断粘度 η_0 を決定するためにも使用できます。このための前提条件は、一方では線形粘弾性範囲内のせん断応力を適用すること、もう一方では線形に増加する変形が生じるくらい十分に長い測定期間であることです。懸濁液やエマルジョンなどの分散系の場合、 η_0 は長期安定性の指標として役立ちます。

2番目の測定部分は回復をみるものです。加えられた応力が除去され（ $\tau = 0$ Pa）、サンプルは再生できます。部分的に弾性特性を持つサンプルの場合、瞬間的な反動とそれに続くクリープ段階の終了時に到達した値に対するより緩やかな減少情報が観察できます。サンプルが平衡状態に戻る（変形がそれ以上減少しない）特徴的な時間は遅延時間 λ と呼ばれます。

降伏応力の決定

降伏応力は、試料の弾性変形を克服し、安定した流動を生成するのに必要な最小せん断応力として定義されます。降伏応力は、特に分散系の場合、製品の保存性に重要な役割を果たします。降伏応力値は、試験方法とその測定設定に大きく依存します。ここでの降伏応力は、せん断応力ランプ（時間の経過に伴うせん断応力の線形増加）によって決定しました。せん断応力が増加すると、最初は変形が弱く一定に増加するだけです。加えられたせん断応力が降伏応力を下回っている限り、ほぼ弾性変形のみが生じ、これは応力に対する変形の両対数プロットで表示された時、約1の傾きに反映されます。加えられたせん断応力が降伏応力に近づいた場合にのみ、サンプル構造が破壊され、変形が大幅に増加します。いわゆる接線を使用して、降伏応力を決定できます。ここで、降伏応力は、傾きの大幅な変化の前で、変形曲線の2つの直線領域に適用される2つの接線の交点における応力値に対応します。ここでは、降伏応力は2つの領域間の移行部の応力として定義されます。あるいは、降伏応力は、同じ試験で記録された粘度曲線の最大値から求められます。せん断応力が直線的に増加する場合、粘度曲線も最初は増加し、純粋な弾性変形から離れるときに最大値に達します。この最大値、すなわちせん断応力値は、降伏応力として定義されます。曲線の最大値は通常、測定曲線の直線領域よりも明確に識別できるため、この方法は測定データの直接的かつ自動的な評価に適しています。接線で決定される降伏応力は、最大粘度から決定される降伏応力よりも常に高くなります。したがって、異なるサンプルを検査する際に比較可能性を確保するには、常に同じ評価方法を維持することが重要です。

粘度カーブ

半固形医薬製剤は通常、強力な減粘特性を備えた非ニュートン材料です。したがって、可能な限り広いせん断速度範囲にわたって粘度を決定することが重要です。低せん断速度の範囲は主に、保存可能な期間と静止状態でのサンプルの特性を推定するために使用されます。高せん断速度は塗布荷重をシミュレートするので、製品を広げて擦り込むときの挙動を決定するために使用されます。通常、粘度曲線は、数十年にわたって段階的に増加するせん断速度（制御速度、CRモード）で測定されます（例： $10^{-1} \sim 10^3$ 1/sですが、この範囲は特定のサンプルでの壁滑り効果の発生によって制限される場合もあります）。1ステップあたりの測定時間は、平衡状態が確立されるのに十分な長さでなければなりません。レオメーターソフトウェアは、平衡状態に達したことを検出し、それに応じてステップ時間を調整できます。データ取得は対数スケールで行われるため、低せん断速度の範囲がより重視されます。

結果と考察

図1は、周波数 $f = 1$ HzでのCS振幅スイープの結果を示しています。軟膏とゲルは粘弾性挙動を示し、図1には示されていませんが、LVR ($G' > G''$) での弾性特性が支配的です。 $|G^*|$ のプラトー値が高いため、軟膏はゲルよりも硬い質感を持っています。低振幅での値は軟膏: 3630 Pa、ゲル: 248 Paです。さらに、軟膏の微細構造は、LVRが広い範囲のため、ゲルの微細構造よりも安定しています。そして値は軟膏: 最大105 Pa、ゲル: 最大11 Paです。

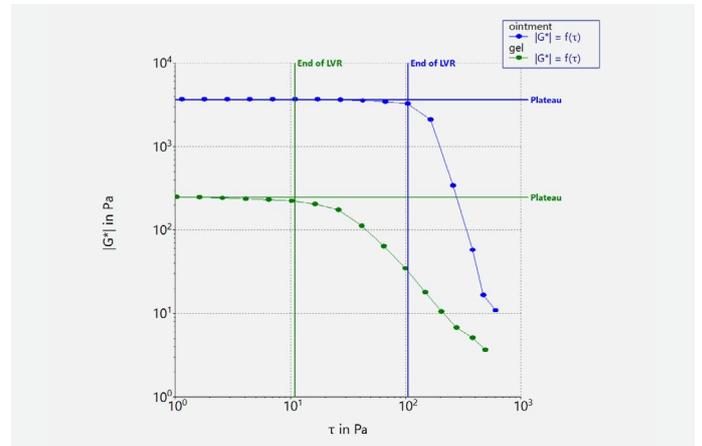


図1. 線形粘弾性範囲の終わりを自動決定するせん断応力振幅スイープ ($f = 1$ Hz)

図2は、軟膏とジェルの周波数スイープを示しています。このテストではCSモードも選択され、1 Paのせん断応力振幅を適用しました。これは両方のサンプルのLVR内です。複素粘度 $|\eta^*|$ 両対数プロットでは、軟膏とゲルの値は周波数の増加とともに減少します。さらに全測定範囲で G' が G'' よりも高くなっています。軟膏の G' は、周波数依存性が非常に弱いゲルの G' よりも強く、周波数依存性があります。軟膏はよりエマルジョン状であり、ゲル中にはより高い相互接続性が存在すると結論付けられます。軟膏の場合、 G' と G'' は低い周波数の範囲で収束し続けます。これは長期安定性が低下していることを示している可能性があります。ゲルの場合、最低周波数でも G' は G'' よりも10倍高く、これは長期安定性が高いことを示している可能性があります。

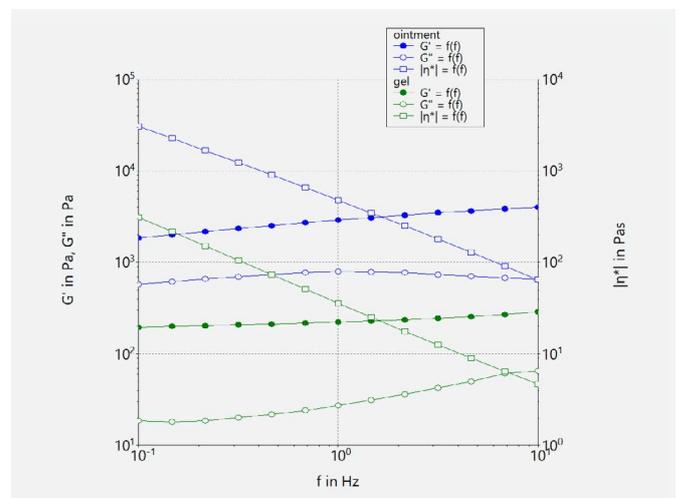


図2. 応力制御モードでの周波数スイープ ($\tau = 1$ Pa)

図3は、両方のサンプルで実行されたクリープリカバリーテストの結果を示しています。クリープでは、10 Pa (軟膏) 1 Pa (ゲル) の一定のせん断応力を300秒間加えました。これはどちらのサンプルでもLVR内です。変形 γ は時間 t の関数として示されます。ゼロせん断粘度 η_0 は、クリープ部分の変形挙動の最終的な傾きから抽出されたせん断速度を使用して計算しました。軟膏 ($\eta_0 = 3.007 \cdot 10^5$ Pas) の方がゲル ($\eta_0 = 1.064 \cdot 10^5$ Pas) よりも高くなります。この結果は、振動測定ですでに観察された軟膏のものより高い硬度を裏付けています。

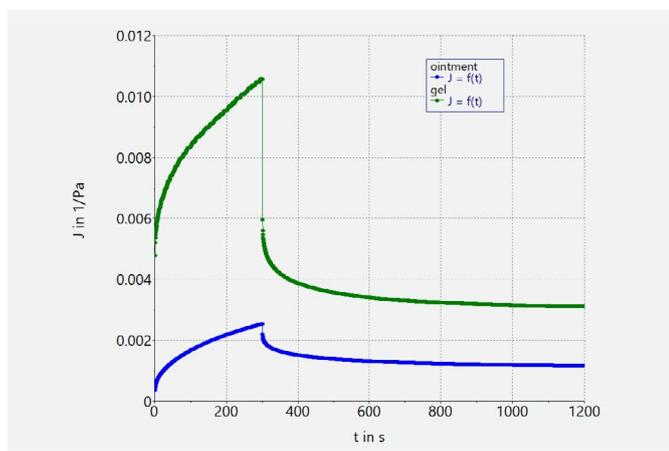


図3. クリープおよび回復の測定: $\tau = 10$ Pa (軟膏) / 1 Pa (ゲル) で300秒間のクリープ試験と、 $\tau = 0$ Paで900秒間の回復

図4は、降伏応力を決定するためのせん断応力ランプは時間の経過とともに直線的に増加します(両対数プロットで表示) 接線を使用して降伏応力を評価すると、軟膏の降伏応力 ($\tau_0 = 152$ Pa) はゲルの降伏応力 ($\tau_0 = 29$ Pa) よりも高くなります。ただし、それに伴う変形は軟膏 (10%) よりもゲル (20%) の方が大きくなります。粘度曲線の最大値に達したときのせん断応力値として降伏応力を評価すると、予想通り、対応する値は接線による評価よりも低くなります(軟膏: $\tau_0 = 99$ Pa, ゲル: $\tau_0 = 14$ Pa)。

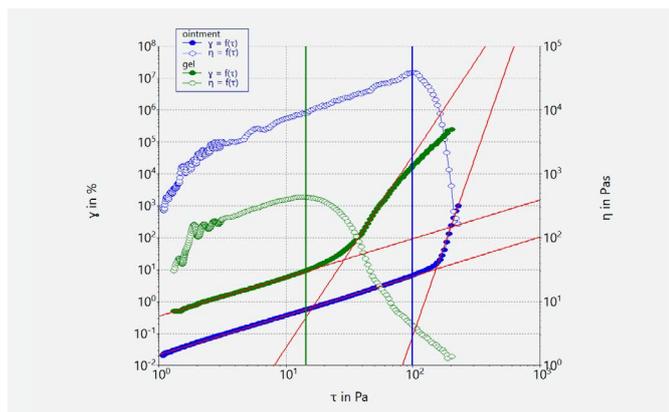


図4. $\gamma(\tau)$ での接線または粘度曲線 $\eta(\tau)$ の最大値の評価を使用して降伏応力を決定するせん断応力ランプ

図5は、2つのサンプルの定常状態の粘度曲線を示しています。どちらの製剤もせん断速度範囲全体にわたって減粘挙動を示し、軟膏の方が全体的に粘度が高くなります。低いせん断速度での高い粘度は、安定性を高め、製品を特定の皮膚領域に簡単かつ正確に塗布できるため、通常は望ましい動作です。一方、より高いせん断速度での粘度が低いと、消費者が製品を広げたりこすったりしやすくなり、皮膚からの吸収が速くなります。せん断速度が高くなると、粘度が低下し、曲線は収束します。たとえば、粉碎速度が0.2 m/s、厚さが200 μm であると仮定すると、せん断速度は 10^3 s^{-1} になります。これらの条件下では、両方の製品の粘度は非常に似ており、皮膚に塗布したときの広がりに対する抵抗力は同等になります。

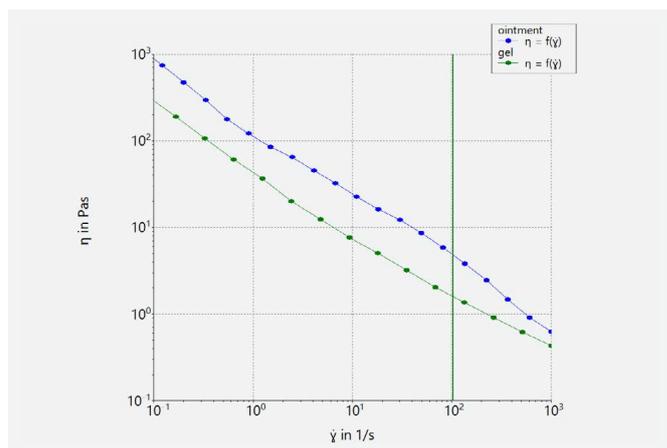


図5. $\dot{\gamma} = 10^2 \text{ s}^{-1}$ での粘度の測定を含む粘度曲線
両方の製品の粘度は非常に似ています(軟膏 $\eta = 5.0$ Pas, ゲル $\eta = 2.0$ Pas)。

まとめ

提示された測定結果は、半固体配合物の完全なレオロジー特性評価がHAAKE MARS iQ Air回転式レオメーターを使用して実行できることを示しています。本試験はEMAおよびFDAの推奨に従っており、その結果、軟膏とゲルの間に大きな違いがあることが明らかになりました。軟膏はゲルよりも粘度が高く、より硬く、強力です。軟膏とゲルについて得られた全てのパラメーターを表1で比較します。

表1. 軟膏とゲルについて得られたパラメーターの比較

	軟膏	ゲル
End LVE range τ (AS) / Pa	105	11
Plateau modulus $ G^* $ (AS) / Pa	3630	248
η_0 (creep recovery) / Pas	$3.007 \cdot 10^5$	$1.064 \cdot 10^5$
Yield point (determined from $\gamma(\tau)$) / Pa	152	29
Yield point (determined from $\eta(\tau)$) / Pa	99	14
$\eta(\dot{\gamma} = 10^3 \text{ 1/s})$ / Pas	5.0	1.7

参考文献

1. U.S. Food & Drug Administration, 'Draft Guidance on Acyclovir'. Silver Spring, MD, USA, 2014. Accessed: Jan. 25, 2023. [Online]. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Acyclovir_topical%20cream_RLD%2021478_RV12-16.pdf
2. European Medicines Agency, 'Draft guideline on quality and equivalence of topical products'. EMA Amsterdam, The Netherlands, 2018. Accessed: Jan. 25, 2023. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-equivalence-topical-products_en.pdf

 thermofisher.com/rheometers

研究用にもみ使用できます。診断用には使用いただけません。

©2024 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.

All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified.

実際の価格は、弊社販売代理店までお問い合わせください。

価格、製品の仕様、外観、記載内容は予告なしに変更する場合がありますのであらかじめご了承ください。

標準販売条件はこちらをご覧ください。 thermofisher.com/jp-tc **MC076-A2403OB**

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

分析機器に関するお問い合わせはこちら

 TEL : 0120-753-670 FAX : 0120-753-671

 Analyze.jp@thermofisher.com

thermofisher.com

thermo scientific