

ポロキサマーブレンドのゲル温度とゲル特性に対する塩化ナトリウム濃度の影響

著者

T. Agnese, T. Cech, M. G. Herting, BASF SE, Ludwigshafen, Germany

F. Soergel, Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe, Germany

キーワード

ゾル/ゲル転移、ゲル化点、ゲル強度、分子量、塩分濃度

はじめに

さまざまな液体医薬用途では、人体の温度で明確なゲル形成が要求されます。188や407のようなポロキサマーは、この特徴的な挙動を示しますが、ゾル/ゲル転移温度とゲル強度は、さまざまなパラメーター（水系中のポロキサマー濃度など）に影響されます (1)。有効成分などの添加剤もゲルシステムに影響を与えることが文献に記載されています (2)。これにより、非常に複雑なゲル系が得られる可能性があります。レオロジーの観点から、その特性評価には振動タイプの温度変化を測定する必要があります (1, 3, 5, 6)。

本研究の目的は、モデル物質として異なる量の塩化ナトリウム (NaCl) を含むポロキサマー混合物の水溶液のレオロジー特性評価です。特に、ゲル化温度と形成されたゲルの強度に焦点を当てました。

材料と方法

材料

調査には、いずれもBASF SE社のポロキサマー188 (Lutrol™ F68) とポロキサマー407 (Lutrol F127)、およびMerck社のNaClを使用しました。

配合

混合物を含むポロキサマー188および407のさまざまな水溶液を、さまざまなNaCl濃度と組み合わせて調製しました (表1)。一般的な慣例により「冷水」調整を行いました (4)。

ポロキサマーをマグネチックスターラーを使って攪拌し、低粘度と均一な分布の両方を確保するため、溶液は冷蔵状態 (5 °C) で2日間放置しました。その後、NaClを粉末として直接添加しました。

表1. 個々に配合された水溶液中に存在するポロキサマーの量 (w/w) のそれぞれの組成表

	ポロキサマー 188	ポロキサマー 407	NaCl
1-A		20.0 %	
1-B		20.0 %	0.5 %
1-C		20.0 %	1.0 %
1-D		20.0 %	2.0 %
2-E	5.0 %	10.0 %	
2-Es	5.0 %	10.0 %	4.0 %
2-F	10.0 %	10.0 %	
2-Fs	10.0 %	10.0 %	4.0 %
3-G	10.0 %	20.0 %	
3-Gs	10.0 %	20.0 %	4.0 %
3-H	20.0 %	10.0 %	
3-Hs	20.0 %	10.0 %	4.0 %

装置

レオロジー調査を実行するために、60 mm平行プレートの測定ジオメトリーとThermo Scientific™ HAAKE™レオメーターを使用して振動試験を行い、複素粘度を測定しました。

方法

サンプルをセットした後、各サンプルを15 °Cで平衡に達するまで3分間放置しました。ゲル化点の調査には、温度範囲15～80 °Cを2 K/minの昇温速度で測定しました。振動試験では、歪1.0%、周波数1.0 Hzの設定で測定を行いました。

結果と考察

動的な温度依存により、全ての配合物について明確なゲル化点温度 (GPT) を決定できました。最初の実験では、20%のポロキサマー407を含む水溶液中で、低いNaCl濃度 (0.5、1.0、2.0%) を調整しました。

添加剤NaClは、形成されたゲルの強度にほとんど影響を与えずに、GPTを著しく低下させることがわかりました (図1)。しかし、GPTの減少は明らかに溶液中のNaCl濃度 (2.0%NaClで約6 K) に依存していました。各測定を繰り返したところ、非常に再現性良くデータが得られました。

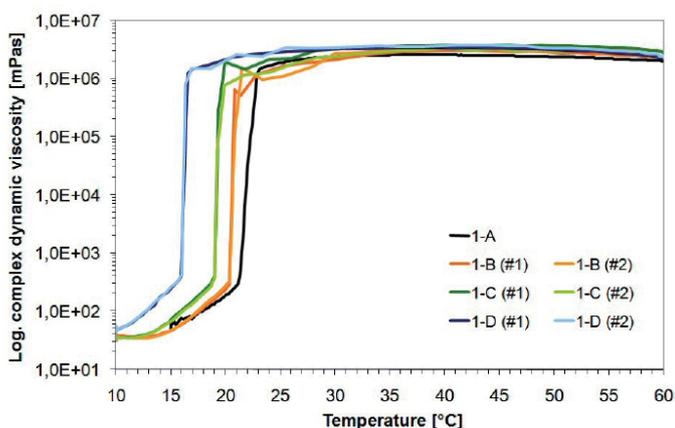


図1. 20%ポロキサマー407を含む水溶液中の温度とNaCl濃度 (0.0、0.5、1.0、および2.0%) に対する複素粘度およびゲル形成

さらなる研究の目標は、溶液中のより高い塩濃度と、剤形が通常適用される温度範囲でのGPTの両方を達成することでした。

以前の研究では、ポロキサマー188がポロキサマー407よりも明らかに高いGPTを示すことが示されていました (1)。したがって、より高いGPTを調整するために、ポロキサマー407と188の混合物を使用しました (2)。ポロキサマー407をポロキサマー188に部分的に置き換えることによって達成されたGPTの増加は、以下より見ることができます (表2)。

表2. 188および407の20%ポリマーを含むポロキサマー水溶液のゲル化点温度 (GPT)

配合		
ポロキサマー 188	ポロキサマー 407	GPT [°C]
0.0 %	20.0 %	22
2.5 %	17.5 %	29
5.0 %	15.0 %	34
10.0 %	10.0 %	44
15.0 %	5.0 %	46
20.0 %	0.0 %	47

NaClによるGPTの低下を、NaCl 濃度0.0%と4.0%を比較して調査しました (図2)。2つのポロキサマーの混合物にNaClを添加すると、GPTが低下しました。しかし、ポロキサマー188の存在量により、GPTがより高い温度値にシフトしました。したがって、GPTを調整するには、両方のポリマーの混合物を推奨します。

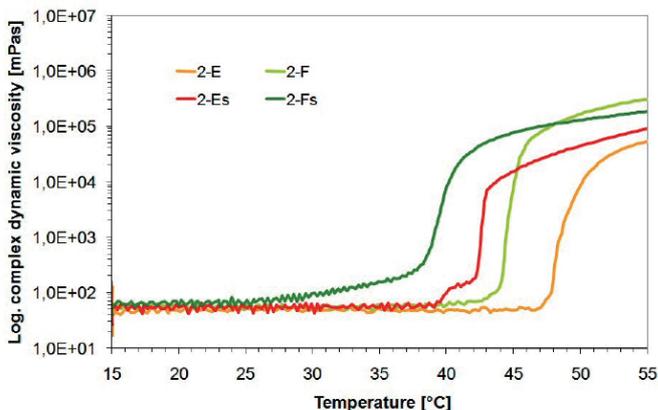


図2. 温度に対する複素粘度およびゲル形成 (ポロキサマー濃度15%および20%)

ゾル/ゲル転移の形状およびゲル強度 (粘度レベルで表される) は、ポロキサマー濃度に依存していました。20%ポロキサマー407を含む溶液は、非常に鋭いゾル/ゲル転移を示し、ゲル強度はすぐに高レベルに達しました (図1)。ポロキサマー407を10%のみ含む溶液では、高いゲル強度に達するまでにさらに時間がかかりました (図2、図3)。

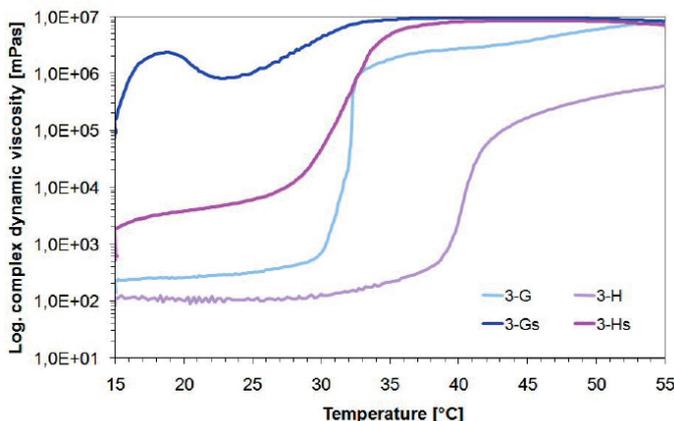


図3. 温度に対する複素粘度およびゲル形成 (ポロキサマー濃度30%)

ポロキサマー濃度30%を使用すると、直ちに得られたゲルは非常に複雑になることがわかりました (図3)。ポロキサマー407の濃度が増加すると、GPTは明らかに減少しましたが、周辺温度でのゾル粘度も増加しました。

このデータは、2つのポロキサマー188と407の適切に選択された組み合わせにより、周辺温度での初期粘度とGPTの両方を変更できることを示唆しています。

まとめ

ポロキサマーを含む水溶液にNaClを添加すると、ゲル化点温度 (GPT) が著しく低下しました。ポロキサマー407のみを含む溶液の場合、条件を下回るGPTが容易に実現できます。ゲル化点温度を適用可能な範囲である約37 °Cに変更するには、測定した両方のグレード (Lutrol F68およびLutrol F127) のポロキサマー混合物を使用する必要がありました。溶液のゾル粘度は、2つのポロキサマーグレードの適切な比率を選択することによって変更できます。

参考文献

1. T. Cech, M.G. Herting, F. Soergel, et al.; Comparison of rotational and oscillatory temperature sweeps for determination of the gel properties of poloxamers; Thermo Fisher Scientific Application note V250
2. Dumortier, et al.; A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics; Pharm. Research, Vol. 23, No.12, 2006
3. G. Schramm; A practical approach to rheology and rheometry; 2nd edition; 2004; Thermo Fisher Scientific; Karlsruhe, Germany
4. T. Agnese, T. Cech, M.G. Herting, F. Soergel; Influence of preparation method on viscosity of different poloxamers; Thermo Fisher Scientific Application note V249
5. T. Agnese, T. Cech, M.G. Herting, F. Brandenstein, F. Soergel; Comparison of rotational and oscillatory temperature sweeps for determination of the gel properties of poloxamers; Thermo Fisher Scientific Application note V250
6. T. Agnese, T. Cech, M.G. Herting, F. Soergel; Determination of sol/gel transition temperature and gel properties of poloxamer blends with oscillatory measurements; Thermo Fisher Scientific Application note V252

詳細はこちらをご覧ください thermofisher.com/rheometers

研究用에만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.

Lutrol is a trademark of BASF group.

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 **MC088-A2408OB**

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

お問い合わせはこちら thermofisher.com/contact

thermo scientific