

Характеристики температуры, способствующей гелеобразованию различных полоксамеров

T. Agnese¹, F. Bang¹, T. Cech¹,
M. Haberecht², F. Soergel³

¹ Application Lab Pharma Ingredients & Services Europe, BASF SE, Ludwigshafen, Germany, thorsten.cech@basf.com

² Technical Service Pharma Ingredients & Services Europe, BASF SE, Lampertheim, Germany

³ Material Characterization, Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe, Germany

Введение

Полоксамеры – это стандартные поверхностно-активные полимеры для жидких фармацевтических препаратов. При определенных условиях данные полимеры могут образовывать гель в водной рецептуре. Эти гелеобразующие свойства проявляются при определенной температуре и могут быть использованы в рецептурах с необычными свойствами (к примеру, увеличение вязкости при нанесении на кожу тела человека). Однако реологические характеристики этих систем относительно температурной точки начала гелеобразования имеют решающее значение. Для получения достоверных результатов измеряли колебания с параллельной пластины или конуса/измерение геометрии пластины [1, 2].

Цель данного исследования – определение реологических характеристик динамики гелеобразования водных растворов полоксамеров. Для этого были протестированы пять различных полоксамеров всех фармацевтических классов. Особый акцент был сделан на температурной точке начала гелеобразования и прочности полученного геля.

Материалы и методы

Материалы

Для исследования использовали полоксамер 124 (Kollisol™ P 124),

полоксамер 188 (Kolliphor™ P 188), полоксамер 237 (Kolliphor™ P 237), полоксамер 338 (Kolliphor™ P 338) и полоксамер 407 (Kolliphor™ P 407) производства BASF SE, Людвигсхафен, Германия.

Оборудование

НААКЕ MARS III (рис. 1) использовали для определения комплексной динамической вязкости образцов с помощью метода колебаний. Для исследования собрали измеряющий геометрию конус пластины со следующими характеристиками: конус C60/1 CSL, нижняя пластина TMP 60. Весь измерительный прибор был покрыт образцом кожура (POM) для уменьшения испарения воды во время нагревания и для обеспечения более однородного распределения температуры.

Методы

Приготовили растворы с каждым полоксамером с концентрацией полимера 10 и 20 %. В соответствии с обычной практикой использовали метод «холодного приготовления» [3]. Предварительно отмерили в мензурку воду, охлажденную до температуры 5 °С. Необходимое количество полоксамера вводили в течение 2 мин. Смесь перемешивали с помощью магнитной мешалки в течение 5 мин. Раствор оставили на 2 дня в холодильнике (5 °С) для обеспечения не только низкой вязкости, но также для однородного распределения.

После загрузки каждый образец уравнивали при температуре 5 °С в течение 3 мин (режим колебаний: CD-AS, амплитуда: 10 %, частота: 1 Гц). Для определения точки начала гелеобразования и прочности геля использовали диапазон температур (5 – 70 °С) при скорости нагрева 2 К/мин (режим колебаний: CD-AS, амплитуда: 1 %, частота: 1 Гц).



Рис. 1. HAAKE MARS (Modular Advanced Rheometer System) III

Результаты и обсуждение

Для достоверной реологической характеристики геля его структура не должна быть нарушена. Для этого важно точно отрегулировать и проконтролировать параметр сдвигового напряжения, что при этом исключает применение ротационных реометров для любого вида исследований: гелеобразования или характеристик геля. Тем не менее измерение колебаний может быть использовано в качестве реологического инструмента, чтобы четко определить и воспроизвести результаты измерений. Если комплексная динамическая вязкость представлена на графике в зависимости от температуры, то характерное возникновение вязкости определяется температурной точкой начала гелеобразования тестируемой системы [1, 2, 4].

Для всех водных растворов полоксамеров (твердые при температуре окружающей среды) может быть определена дифференциаль-

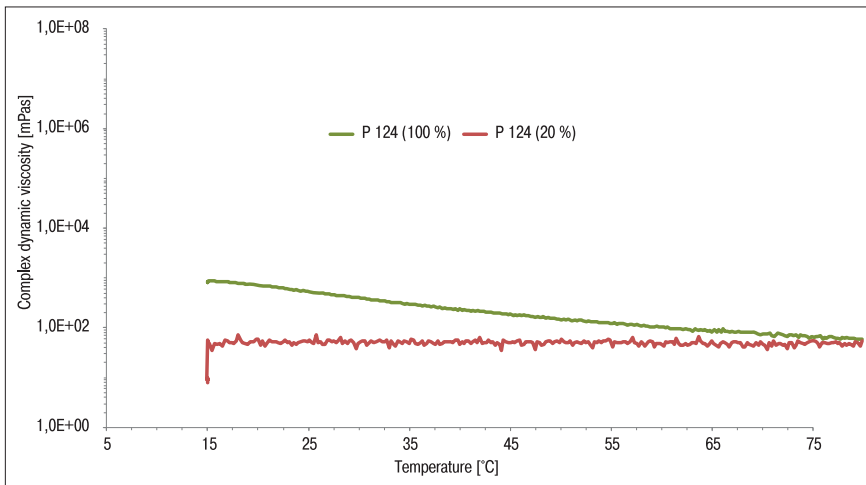


Рис. 2. Зависимость комплексной динамической вязкости полуксамера 124 от температуры

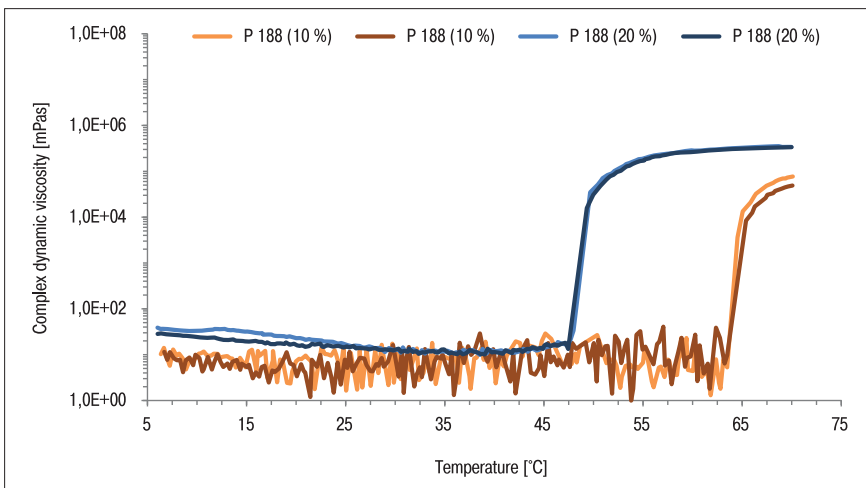


Рис. 3. Температура точки гелеобразования водного раствора полуксамера 188, визуализированная посредством зависимости комплексной динамической вязкости от температуры

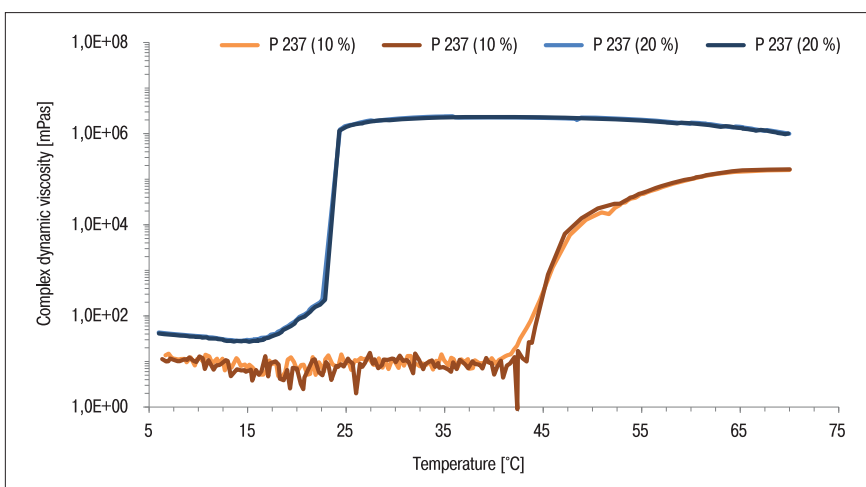


Рис. 4. Температура точки гелеобразования водного раствора полуксамера 237, визуализированная посредством зависимости комплексной динамической вязкости от температуры

ная точка начала гелеобразования, при этом жидкий полуксамер 124 не продемонстрировал каких-либо гелеобразующих свойств (рис. 2). Оценка безводных чистых полуксамеров продемонстрировала снижение температуры комплексной динамической вязкости в полном соответствии с уравнениями Аррениуса и Френкеля – Андраде. Так же как и водный раствор, полуксамер 124 не образовал гель в исследуемом диапазоне температур.

Как правило, растворы полуксамеров выглядят как низковязкие жидкости, особенно растворы, содержащие только 10 % полимера. Соответственно исключительно широкий диапазон вязкости – от 10 до >1 000 000 мПа – должен иметь аналогичные рабочие параметры в процессе измерения.

Растворы, содержащие 20 % полуксамеров 237 или 407, сформировали стойкий гель при комнатной температуре (рис. 4, 6). В целом реологические характеристики двух растворов полимеров были сходными в отношении как температуры точки начала гелеобразования, так и прочности образовавшегося геля. У полуксамера 338 (рис. 5) были схожие характеристики геля, но несколько более высокая температура точки начала гелеобразования его 20 % раствора (примерно на 5 К), в результате чего при комнатной температуре раствор был жидким. Обнаружено, что температура гелеобразования 10 % раствора полуксамера 338 была ниже по сравнению с температурой полуксамеров 237 и 407.

По сравнению с другими полимерами у полуксамера 188 выявлены различные реологические характеристики (рис. 3). Во-первых, температурная точка начала гелеобразования для испытанных концентраций обнаружена значительно раньше. Во-вторых, процесс образования геля оказался различным по форме кривой вязкости и был довольно прост для полуксамера 188. Другие полуксамеры имели два уровня образования геля, которые проявились на разном уровне в начале кривой вязкости. В-третьих, при комплексной динамической вязкости ниже 1 000 000 мПа сила формирования геля была значительно ниже.

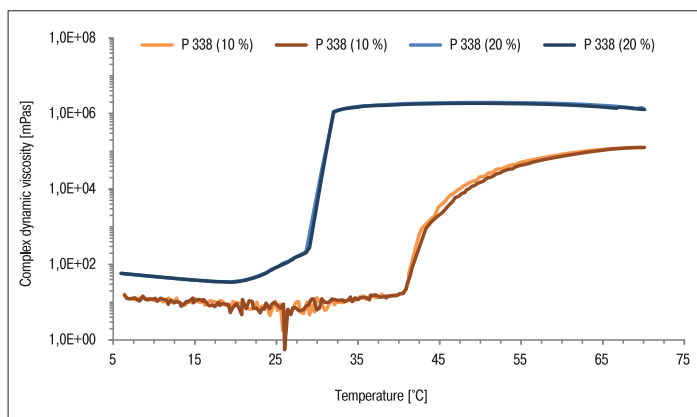


Рис. 5. Температура точки гелеобразования водного раствора полуксамера 338, визуализированная посредством зависимости комплексной динамической вязкости от температуры

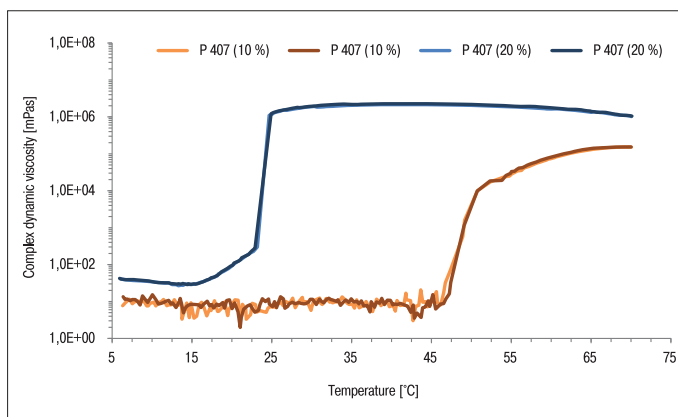


Рис. 6. Температура точки гелеобразования водного раствора полуксамера 407, визуализированная посредством зависимости комплексной динамической вязкости от температуры

Ссылки

- [1] Schramm, G.; A practical approach to rheology and rheometry; 2nd edition; 2004; Thermo Fisher Scientific; Karlsruhe, Germany.
- [2] Agnese, T.; Brandenstein, F.; Cech, T.; Herting, M. G.; Soergel, F.; Determination of the gel point of poloxamers using different rheological methods; 7th PBP World Meeting; March 8 – 11, 2010; Valetta, Malta.
- [3] Agnese, T.; Cech, T.; Herting, M. G.; Soergel, F.; Influence of preparation method on viscosity of different poloxamers; 7th PBP World Meeting; March 8 – 11, 2010; Valetta, Malta.
- [4] Agnese, T.; Cech, T.; Herting, M. G.; Soergel, F.; Investigating mixtures of poloxamer 188 and 407 regarding their gel point and rheological characteristics of the gel by means of oscillatory measurement; 3rd PharmSciFair; June 13 – 17, 2010; Prague, Czech Republic.
- [5] Agnese, T.; Cech, T.; Herting, M. G.; Soergel, F.; Investigating the influence of sodium chloride on the gel point of poloxamer formulations by means of oscillatory temperature sweeps; 3rd PharmSciFair; June 13 – 17, 2010; Prague, Czech Republic.
- [6] Dumortier, et al.; A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics; Pharm. Research, Vol. 23, No.12, 2006.

Полученные результаты демонстрируют, что температура гелеобразования зависит от полуксамера и его концентрации в воде. Тем не менее температурная точка начала гелеобразования изменяется при добавлении к рецептуре дополнительных компонентов (например, фармацевтически активных солей) [5, 6]. Учитывая это, в разработке рецептур рекомендовано проверять температуру точки начала гелеобразования конечного препарата, а не только геля образователя. Регулировать точку начала гелеобразования в готовой рецептуре можно либо путем повышения концентрации полуксамера, либо с помощью другого полуксамера.

Заключение

При помощи колебательного теста могут быть определены различные температурные точки начала гелеобразования для всех твердых полуксамеров. При этом полуксамер 124 (который является жидким при температуре окружающей среды) не образовал гель ни в водном растворе, ни в чистом виде.

В колебательном тесте температурный переход в гель выглядит как резкое изменение измеренной комплексной динамической вязкости (I^*). Таким образом, температурная точка начала гелеобразования четко зависит от концентрации полуксамера в водном растворе: чем выше концентрация полуксамера, тем ниже температура точки гелеобразования. Обратная зависимость установлена для прочности образовавшегося геля: прочность геля была

более высокой для более высоких концентраций полуксамера.

В целом можно сказать, что все твердые полуксамеры способны образовывать гель в водном растворе. Температура гелеобразования и прочность образованного геля зависят от типа полуксамера, а также его концентрации в водном растворе. ■

Материал был представлен на 9-м Европейском Симпозиуме по фармацевтической технологии; 20 – 22 сентября 2012 года; Дубровник, Хорватия.

BASF
The Chemical Company

Контактная информация:

Представительство «БАСФ» в России и СНГ

РФ, 119017, г. Москва, Кадашевская наб., 14/3.
Тел.: +7 (495) 231-71-09,
факс: +7 (495) 231-71-08.
irina.potanina@basf.com
www.pharma-ingredients.basf.com
www.basf.ru

Дистрибьютор на территории Украины ООО «ТК Аврора»

Украина, 04112, г. Киев, ул. Дегтяревская, 62
Тел.: +380 (44) 594-87-77,
факс: +380 (44) 594-88-77.
sales@tc-aurora.com
www.excipients.com.ua

