

泊洛沙姆 407 水溶液的流变学性质

胡洁^{1,2}, 陈大为¹, 全东琴^{2*}

(1. 沈阳药科大学中药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 本文对泊洛沙姆 407 (商品名为普朗尼克 F127) 进行了流变学性质的考察。通过剪切速率触变性实验、温度敏感性实验和多次升温后表观黏度复原性实验得到了泊洛沙姆 407 各项流变学参数。结果表明, 随着泊洛沙姆 407 水溶液浓度的提高, 其由牛顿流体转变为假塑性流体, 触变性和胶凝温度均逐渐降低 (15.25%泊洛沙姆 407 可在体温下形成凝胶)。本文为泊洛沙姆 407 作为凝胶剂基质的应用提供了可参考的流变学数据。

关键词: 泊洛沙姆 407; 流变学; 温度敏感

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 02-0227-05

Rheological properties of poloxamer 407 aqueous solutions

HU Jie^{1,2}, CHEN Da-wei¹, QUAN Dong-qin^{2*}

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;

2. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: Rheological properties of poloxamer 407 (brand named Pluronic F127) were examined by changing shear rate, temperature and the recovery properties of apparent viscosity after heating for several times. The results indicated that poloxamer 407 aqueous solution showed a Newtonian behavior at a low concentration while it might be a pseudoplastic fluid when the concentration reached a certain point. The thixotropy and the sol-gel transition temperature decreased with increasing the concentration (it could be an *in situ* gel at body temperature when the concentration of poloxamer 407 up to 15.25%). The results that obtained from the rheological data would be useful in the application of poloxamer 407 such as *in situ* gel preparation.

Key words: poloxamer 407; rheology; thermosensitive

泊洛沙姆 (poloxamer) 是聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物的非专利名, 其商品名为普朗尼克 (Pluronic)。美国药典 28 版共收录了 5 种不同规格的泊洛沙姆, 分别为: poloxamer 124、poloxamer 188、poloxamer 237、poloxamer 338、poloxamer 407。泊洛沙姆作为一种无毒、无刺激性的药用辅料已被广泛应用于口服、注射和局部用药物制剂中。泊洛沙姆 407 (poloxamer 407, Pluronic F127) 是其家族中最具潜力的成员之一。泊洛沙姆 407 为无臭, 无味, 白色, 可自由流动的球状颗粒, 其相对分子质量为 9 840~14 600, 包括 70%

的聚氧乙烯和 30%的聚氧丙烯, 熔点 52~57 °C, 在水、乙醇 (95%)、异丙醇中易溶。近年来, 泊洛沙姆 407 在药剂学中应用日益广泛, 可归纳为以下几方面: ① 泊洛沙姆 407 可作为空间稳定剂应用于固体脂质纳米粒^[1]。② 用泊洛沙姆 407 处理的聚合物微球能抑制免疫球蛋白 IgG 的调理作用和血浆蛋白的吸附, 可避免微球被白细胞或单核细胞吞噬, 降低炎症反应, 并延长微球在血液中的停留时间, 提高疗效^[2]。③ 泊洛沙姆 407 可作为原位凝胶的基质。Qi 等^[3]将泊洛沙姆 407 与 F68 合用或单独使用, 作为原位凝胶的基质。Barichello 等^[4]将泊洛沙姆 407 与多种不饱和脂肪酸合用, 制备了直肠给药的凝胶制剂。而将泊洛沙姆 407 作为凝胶基质的应用尤为科研工作者的关注, 因此

收稿日期: 2010-09-03

*通讯作者 Tel: 86-10-66931636, Fax: 86-10-68211656,

E-mail: qdqwbz@163.com

对泊洛沙姆 407 的物理化学性质的基础性研究具有重要的意义。

流变学一方面通过剪切速率研究材料的触变性,即测定表观黏度随剪切速率的变化,另一方面通过剪切时间研究材料的触变性即测定表观黏度随剪切时间的变化等,绘制曲线,分析确定材料的性质。了解泊洛沙姆 407 的流变性质,不仅为泊洛沙姆 407 凝胶制剂的制备生产提供了参考数据,而且对含泊洛沙姆 407 产品的研发和质量控制也十分有益。早在 1984 年,Miller 等^[5]已对泊洛沙姆的流变学性质进行了研究,考察了不同浓度 poloxamer 238、poloxamer 335、poloxamer 403、poloxamer 407 在 5 °C、15 °C、25 °C 或 35 °C 的表观黏度值变化,指出泊洛沙姆的表观黏度与聚氧乙烯/聚氧丙烯的比例相关,增加其比例,有利于提高表观黏度值。1994 年,Tung^[6]又对泊洛沙姆 407 水溶液的流变学性质进行了探讨,指出在一定浓度范围内,非牛顿指数 (n) 与稠度系数 (k) 随着温度的升高分别呈现递减和递增的趋势,即温度的提高引起触变性的增强、黏度的变大。泊洛沙姆 407 低温下为牛顿流体,高温下转化为非牛顿流体。

至今为止国内尚未见对此较为系统的研究报道。本文考察了 0.10%~40.00% 的泊洛沙姆 407 水溶液的多项流变学参数,并以此为指标,对泊洛沙姆 407 的流变学基本性质进行了较为全面的探讨。

材料与方法

仪器 同轴圆筒形流变仪 (DV-III, 美国 Brookfield 公司); 恒温水浴箱 (TC-502, 美国 Brookfield 公司); Rheocale V3.0 Bld46 工作站 (美国 Brookfield 公司)。

药品与试剂 泊洛沙姆 407 (德国 BASF 公司), 纯化水 (自制)。

样品的制备 精密称定不同质量的泊洛沙姆 407 分别溶解于一定量的纯化水中,制得浓度为 0.10%、0.50%、1.00%、2.00%、5.00%、10.00%、15.25%、16.00%、16.69%、18.00%、20.00%、25.00%、30.00% 和 40.00% (wt%) 的系列样品溶液。将样品置于 4 °C 冰箱中冷藏,直至泊洛沙姆 407 完全溶解,成澄清透明溶液。

泊洛沙姆 407 水溶液的剪切速率触变性实验

表观黏度-剪切速率曲线测定 采用同轴圆筒形流变仪配以 SC4-14/SC4-21 号转子和小样品适配器,让样品在选定温度下充分稳定后,对系列样品进行

不同温度下表观黏度-剪切速率曲线的测定。曲线测定时,程序设定如下:转数从 40 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 到 120 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,在每一转数下恒定旋转 10 s 后,测定其表观黏度值 ($n=3$)。

测定样品在形成稳定凝胶后的滞后圈 采用同轴圆筒形流变仪配以 SC4-14 转子和小样品适配器,让样品在选定温度下充分稳定。程序设定如下:转数从 40 \rightarrow 125 \rightarrow 40 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,在每一转数下恒定旋转 10 s 后,测定其表观黏度值 ($n=3$)。

泊洛沙姆 407 水溶液的温度敏感性实验 采用同轴圆筒形流变仪配以 SC4-14 转子和小样品适配器,对系列样品在同一转数、旋转时间下进行表观黏度-温度曲线的测定。曲线测定时,程序设定如下:在不同的升温区间内,恒温 10 min 后,固定转数为 60 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,旋转 10 s,测定表观黏度值。由此测定在不同温度下的表观黏度,得到表观黏度-温度曲线。

泊洛沙姆 407 水溶液多次升温后表观黏度复原性实验 测定样品经多次升温后其表观黏度随温度变化的曲线。将选定样品进行一次表观黏度-温度曲线测定后,置于 4 °C 冰箱内至完全溶胶化,再次测定其表观黏度-温度曲线。重复以上步骤得多次升温表观黏度-温度曲线。

结果

本文对不同浓度泊洛沙姆 407 水溶液的流变学性质进行了考察,其浓度范围为 0.10%~40.00%,此范围基本满足了各种制剂用泊洛沙姆 407 所需浓度。浓度为 30.00% 以上的泊洛沙姆 407 在 4 °C 冰箱中仍形成凝胶,实验中主要对 25.00% 以下的泊洛沙姆 407 进行考察。

1 触变性实验结果

1.1 低浓度泊洛沙姆 407 水溶液的触变性 测定了 0.10%、0.50%、1.00%、5.00% 和 10.00% 在 25 °C、37 °C 和 45 °C 的表观黏度-剪切速率曲线。结果表明表观黏度均不随剪切速率而变化 (图 1)。说明当浓度低于 10.00% 时,均为牛顿流体,且基本不具备温敏性。

1.2 高浓度泊洛沙姆 407 水溶液的触变性 根据预试验的结果,选取具有代表性的 15.25%、16.00%、16.69%、18.00% 和 20.00% 的样品进行表观黏度-剪切速率测定,分别设定温度为 25 °C 和 37 °C, 24 °C 和 37 °C, 23 °C 和 33 °C, 22 °C 和 33 °C, 30 °C。低温时,其表观黏度均不随剪切速率的变化而变化,说明在此

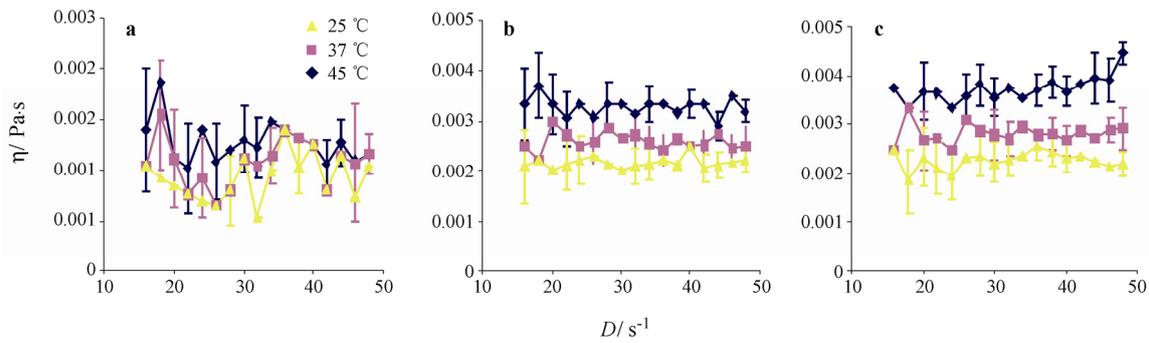


Figure 1 Apparent viscosity (η) of poloxamer 407 aqueous solution (0.10% a; 5.00% b; 10.00% c) with indicated temperature as a function of stress rate (D). Temperature: (▲) 25 °C; (■) 37 °C; (◆) 45 °C. ($n = 3$)

温度下样品为牛顿流体 (图 2A)。在高温下, 样品已经形成了凝胶, 其表观黏度随着剪切速率的提高而降低, 在此温度下样品为假塑性流体 (图 2B)。依据 Ostwald-Dewaele 方程的对数形式^[7]:

$$\ln \eta = \ln k + (n - 1) \ln D$$

其中 n 值为非牛顿指数, k 为稠度系数。计算在不同的剪切速率 (D, s^{-1}) 下的表观黏度 ($\eta, Pa \cdot s$), 得出 $\ln \eta - \ln D$ 曲线, 线性相关系数 (R) 均大于 0.99, 通过拟合直线的斜率和截距分别求得试样溶液的稠度系数 k 和黏性指数 n (表 1)。 n 皆小于 1, 表明所考察的溶液均为非牛顿流体, 具有剪切稀化的流变性质, 当 n 越小时其非牛顿流体的性质越显著。观察其具体数值, 可以看出其稠度系数随着浓度的增大而变大, 非牛顿指数也随着浓度的增大而变大。由此可以得出泊洛沙姆 407 在高温形成凝胶后, 随着浓度的增大其样品黏度变大, 非牛顿性质降低。

Table 1 Parameters of rheology and correlation coefficient at indicated concentration from studying on effect of stress rate on apparent viscosity. $n = 3, \bar{x} \pm s$

Concentration /%	Non-Newtonian index (n)	Consistency coefficient (k)	Correlation coefficient (R)
15.25	-0.0065 ± 0.0001	100.38 ± 2.41	0.9997
16.00	0.0513 ± 0.0011	116.61 ± 2.15	1.0000
16.69	0.1136 ± 0.0017	143.91 ± 1.89	1.0000
18.00	0.1206 ± 0.0009	173.96 ± 1.56	1.0000
20.00	0.1234 ± 0.0019	235.97 ± 3.67	0.9998

1.3 滞后圈曲线测定结果 在高浓度泊洛沙姆 407 水溶液的触变性实验的基础上, 进一步对 15.25%, 16.00%, 16.69% 和 20.00% 的样品溶液进行滞后圈测定。在 4 种不同浓度条件下, 随着剪切速率的递增和递减, 样品的表观黏度变化趋势如图 3 所示。由表 2 可知, 在 15.25% 浓度下, 经过剪切作用, 样品的表观

黏度明显降低, 其剪切速率-表观黏度曲线形成较明显的滞后圈, 表明低浓度时样品具有较显著的触变性。随着浓度的升高, 经过相同的剪切作用, 样品的表观黏度降幅趋减, 剪切速率-表观黏度曲线也没有明显的滞后圈, 说明随着浓度的升高, 样品的触变性减弱。

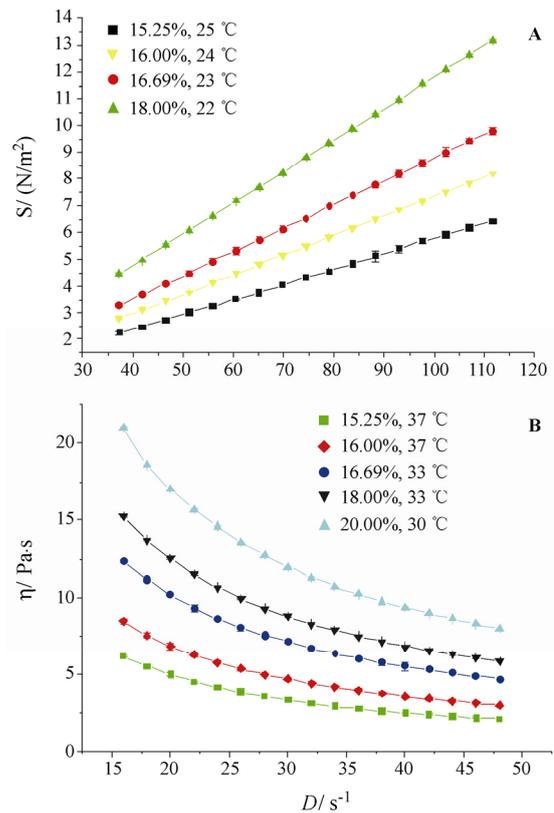


Figure 2 Apparent viscosity (η) of poloxamer 407 aqueous solution with indicated concentration as a function of stress rate (D). A: Effect of stress rate on apparent viscosity at low temperature. (■) 15.25%, 25 °C; (▼) 16.00%, 24 °C; (●) 16.69%, 23 °C; (▲) 18.00%, 22 °C. ($n = 3$); B: Effect of stress rate on apparent viscosity at high temperature. (■) 15.25% 37 °C; (◆) 16.00%, 37 °C; (●) 16.69%, 33 °C; (▼) 18.00%, 33 °C; (▲) 20.00%, 30 °C. ($n = 3$)

Table 2 Parameters of rheology and correlation coefficient at indicated concentration from studying on hysteresis of poloxamer 407 aqueous solution. $n = 3, \bar{x} \pm s$

Concentration/%	$T/^\circ\text{C}$	Stress rate	Non-Newtonian index (n)	Consistency coefficient (k)	Correlation coefficient (R)
15.25	37	↑	$0.019\ 3 \pm 0.000\ 3$	89.75 ± 1.23	0.999 8
	37	↓	$0.112\ 6 \pm 0.001\ 3$	81.55 ± 1.54	0.999 6
16.00	37	↑	$0.051\ 3 \pm 0.001\ 1$	116.61 ± 2.15	1.000 0
	37	↓	$0.077\ 4 \pm 0.000\ 9$	104.36 ± 1.56	1.000 0
16.69	33	↑	$0.107\ 2 \pm 0.001\ 9$	147.22 ± 2.45	1.000 0
	33	↓	$0.118\ 1 \pm 0.002\ 1$	141.40 ± 2.13	1.000 0
20.00	30	↑	$0.112\ 5 \pm 0.000\ 9$	247.60 ± 1.84	1.000 0
	30	↓	$0.113\ 6 \pm 0.001\ 1$	245.87 ± 1.89	1.000 0

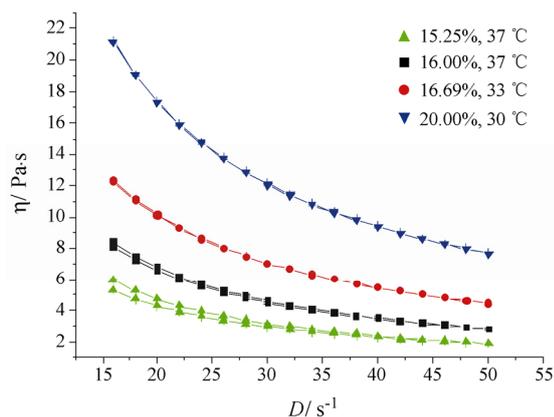


Figure 3 Hysteresis of poloxamer 407 aqueous solution. Concentration of poloxamer 407 aqueous solution: (▲) 15.25%, 37 °C; (■) 16.00%, 37 °C; (●) 16.69%, 33 °C; (▼) 20.00%, 30 °C. ($n = 3$)

2 温度敏感性曲线的测定结果

在对系列样品进行表观黏度-温度曲线测试的过程中, 浓度为 10.00% 以下的样品基本不具备温敏性, 在整个升温区间内其黏度值变化很小, 均保持低黏度。但浓度为 15.25%、16.00%、16.69%、18.00%、20.00% 和 25.00% 的样品均具有显著的温敏特性 (图 4), 浓度为 30.00% 的样品在 4 °C 冰箱中冷藏黏度仍较大, 由于流变仪条件限制无法进行实验。结果证明, 黏度随温度的升高而升高, 相变温度随着浓度的增加而降低。其黏度最高值随着浓度的增加而急剧上升, 如 15.25% 的样品最高黏度值为 4.08 Pa·s, 16.69% 和 20.00% 的最高黏度分别为 9.02 和 15.21 Pa·s。值得一提的是, 对于 15.25% 的泊洛沙姆 407 样品, 在 30 °C 以下黏度都保持在 0.20 Pa·s 以下; 而在 31 °C~36 °C 时, 黏度急剧上升; 到 37 °C 时, 已形成稳定凝胶, 黏度值为 3.95 Pa·s。此浓度样品在室外较高温度下仍保持溶胶状态, 在体温下能形成凝胶, 故较适合作为原位凝胶的材料。

3 泊洛沙姆 407 水溶液多次升温后表观黏度复原性结果

对 16.69% 的样品进行多次升温, 测定其表观黏

度-温度曲线, 可以看出, 升温后材料的表观黏度恢复性良好, 推断升温对材料的性质影响并不大, 当给以足够低的温度和充分的平衡时间后, 材料的表观黏度是可以恢复的 (图 5)。

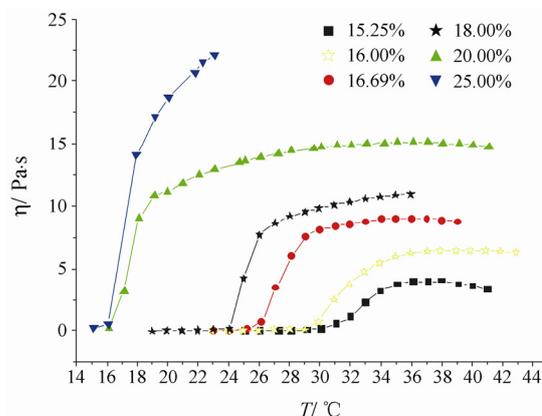


Figure 4 Apparent viscosity (η) of poloxamer 407 aqueous solution with indicated concentration as a function of temperature (T). Concentration of poloxamer 407 aqueous solution: (■) 15.25%; (☆) 16.00%; (●) 16.69%; (★) 18.00%; (▲) 20.00%; (▼) 25.00%. Stress rate: $24\ \text{s}^{-1}$; Constant temperature time: 10 min

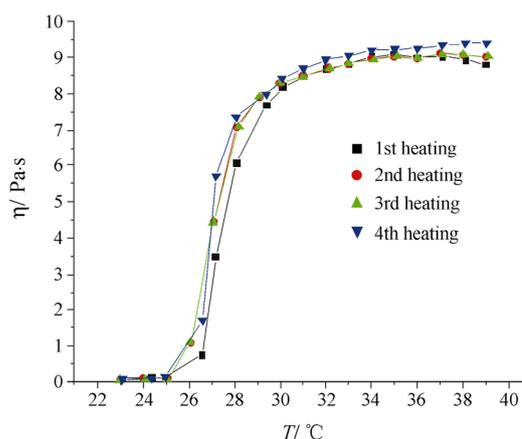


Figure 5 Apparent viscosity (η) of 16.69% poloxamer 407 aqueous solution with indicated times of heating as a function of temperature (T). The times of heating: (■) 1st heating; (●) 2nd heating; (▲) 3rd heating; (▼) 4th heating. Stress rate: $24\ \text{s}^{-1}$; Constant temperature time: 10 min

讨论

在对 10.00% 以下低浓度的泊洛沙姆 407 水溶液进行剪切速率触变性实验时发现: 浓度在 0.10%~10.00%, 样品的黏度增加较慢。在 37 °C、浓度 0.10% 时黏度约为 1×10^{-3} Pa·s, 10.00% 时黏度约为 3×10^{-3} Pa·s。泊洛沙姆 407 的浓度增加了 100 倍, 其黏度值却只增加了 3 倍。证明在 10.00% 以下浓度时, 样品的黏度并不随泊洛沙姆 407 加入量同比增加, 浓度对泊洛沙姆 407 黏度的影响较小。此时黏度并不是影响泊洛沙姆 407 在制剂中作用的主要因素。当浓度提高到 10.00% 以上时, 在温度敏感性实验中发现: 最高黏度值却随着浓度的增加急剧变大, 如图 4 所示。Edsman 等^[8]也指出此时胶凝温度随着泊洛沙姆 407 溶液浓度的增加而降低。当浓度为 15.25% 的泊洛沙姆 407 虽然满足了 30 °C 以下低黏度溶液状态 (30 °C, 0.21 Pa·s), 体温下显示凝胶状态 (37 °C, 3.95 Pa·s), 但其缓释效果并不理想^[9]。所以 15.25% 的泊洛沙姆 407 虽从胶凝温度上考虑满足了温度敏感型凝胶的条件, 但由于浓度较低, 释放较快, 一般可通过添加泊洛沙姆 188^[9]、角叉胶^[10]、透明质酸^[11]等辅料延缓其释放。另一方面, 随着泊洛沙姆 407 的浓度增加, 胶束的形成数量增加, 这使药物扩散的水性通道延长, 曲折度变大, 其扩散速度逐渐减小, 释放变慢^[9], 但此时低温条件下的黏度亦显著增加 (20.00%, 25 °C, 13.68 Pa·s), 因此对泊洛沙姆 407 成为理想的原位凝胶基质的研究还值得深入探讨。

在温度敏感性实验中发现: 浓度为 10.00% 以上的泊洛沙姆 407 水溶液, 黏度随温度的升高而增大, 但是在形成凝胶、黏度稳定后, 又随着温度的升高而降低, Spancake 等^[12]也发现了此现象。这可能与过高温导致凝胶结构的变化有关, 但具体原因仍需进一步讨论。而对于 10.00% 以下的低浓度样品却与其截然相反, 高温下的黏度要小于低温下的黏度, 可能是因为样品在极稀浓度时, 分子之间为几乎无相互作用的牛顿流体。根据 Arrhenius 公式两边取自然对数得^[13]:

$$\ln \eta = \ln A + \frac{E}{RT}$$

E 为流动活化能, 主要依赖于高分子的分子结构和分子量大小, T 为温度, R 为气体常数, A 为频率因子与物质本身性质有关。可以看出温度与黏度成反比, 温度越高时黏度越低。在低浓度时黏度的温度依赖性符合其规律。

本文通过对不同浓度泊洛沙姆 407 水溶液各项

流变学参数的测定, 为泊洛沙姆 407 作为凝胶基质等的研究提供了依据。

References

- [1] Moghimi SM, Hunter AC. Poloxamers and poloxamines in nanoparticle engineering and experimental medicine [J]. Trends Biotechnol, 2000, 18: 412-420.
- [2] Jackson JK, Springate CM, Hunter WL, et al. Neutrophil activation by plasma opsonized polymeric microspheres: inhibitory effect of Pluronic F127 [J]. Biomaterials, 2000, 21: 1483-1491.
- [3] Qi HY, Chen WW, Huang CY, et al. Development of a poloxamer analogs/carbopol-based *in situ* gelling and mucoadhesive ophthalmic delivery system for puerarin [J]. Int J Pharm, 2007, 337: 178-187.
- [4] Barichello JM, Morishita M, Takayama K, et al. Enhanced rectal absorption of insulin-loaded Pluronic® F127 gels containing unsaturated fatty acids [J]. Int J Pharm, 1999, 183: 125-132.
- [5] Miller SC, Drabik BR. Rheological properties of poloxamer vehicles [J]. Int J Pharm, 1984, 18: 269-276.
- [6] Tung IC. Rheological behavior of poloxamer 407 aqueous solutions during sol-gel and dehydration processes [J]. Int J Pharm, 1994, 107: 85-90.
- [7] Channam MT, Esmail MN. Rheological properties of carboxymethyl cellulose [J]. Appl Polym Sci, 1997, 64: 289-301.
- [8] Edsman K, Carlfors J, Petersson R, et al. Rheological evaluation of poloxamer as an *in situ* gel for ophthalmic use [J]. Eur J Pharm Sci, 1998, 6: 105-112.
- [9] Wei G, Lu WY, Zheng JM, et al. Diffusion behaviors of drugs in thermosensitive *in situ* gels [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2004, 39: 232-235.
- [10] Liu Y, Zhu YY, Lu WY, et al. Effect of carrageenan on poloxamer-based *in situ* gel for vaginal use: improved *in vitro* and *in vivo* sustained-release properties [J]. Eur J Pharm Sci, 2009, 37: 306-312.
- [11] Mayol L, Quaglia F, Borzacchiello A, et al. A novel poloxamers/hyaluronic acid *in situ* forming hydrogel for drug delivery: rheological, mucoadhesive and *in vitro* release properties [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 70: 199-206.
- [12] Spancake CW, Kildsig DO, Mitra AK. Thermorheologic properties of aqueous solutions and gels of Tetronic 1508 [J]. Pharm Res, 1991, 8: 349-349.
- [13] Shi TJ, Wu DF. The Effect of Temperature upon Viscosity [M]// Yang J, Cheng SZ. The Basic Rheology of Polymer (高分子流变学基础). Beijing: Chemical Industry Press, 2009: 69.