

УДК 541.64:532.13

ТЕРМООБРАТИМОЕ ПОВЫШЕНИЕ ВЯЗКОСТИ ПРИ НАГРЕВАНИИ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ БЛОК-СОПОЛИМЕРОВ ЭТИЛЕН- И ПРОПИЛЕНОКСИДА, НЕ СОПРОВОЖДАЮЩЕЕСЯ ОБРАЗОВАНИЕМ ГЕЛЯ

© 2022 г. Ю. М. Домнина^а, Е. С. Жаворонок^{а,*}, В. В. Суслов^а,
Д. В. Решетняк^{а,б}, С. А. Кедик^{а,б}

^аМИРЭА – Российский технологический университет
119571 Москва, пр. Вернадского, 86, Россия

^бАкционерное общество “Институт фармацевтических технологий”
121353 Москва, Сколковское ш., 21, офис 1, Россия

*e-mail: zhavoronok@mirea.ru

Поступила в редакцию 20.01.2022 г.

После доработки 15.02.2022 г.

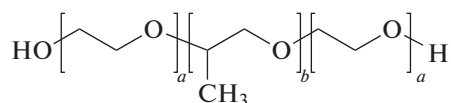
Принята к публикации 21.02.2022 г.

Методами реовискозиметрии и динамического рассеяния света исследованы водные растворы блок-сополимеров этилен- и пропиленоксида (полоксамеров) с молекулярной массой $(2.2–15.0) \times 10^3$ и относительным содержанием звеньев пропиленоксида 19.9–57.0 мол. %. Установлены температурные и концентрационные зависимости свойств растворов, а также описаны особенности их термообратимого поведения в широком диапазоне содержания полимера (4.7–47.2 об. %) и температур (15–75°C). Выделен новый, не описанный ранее для этих объектов тип термообратимого поведения, заключающийся в экстремальном изменении динамической вязкости с увеличением температуры. Это поведение проанализировано в рамках представлений о мицеллярной структуре растворов и связано с изменением гидродинамического размера мицелл полоксамеров. Количественно охарактеризовано влияние молекулярной массы, соотношения звеньев сомономеров и температуры на критические концентрации полоксамера, ограничивающие проявление нового типа термообратимого поведения растворов.

DOI: 10.31857/S2308112022200019

ВВЕДЕНИЕ

Полоксамеры или плуроники – хорошо известные неионогенные полимеры, представляющие собой блок-сополимеры этиленоксида с пропиленоксидом [1]:



Сочетание в полоксамерах блоков разной гидрофильности обуславливает их необычное поведение в водных растворах по сравнению с гомополимерами – полиэтиленоксидом и полипропиленоксидом [2]. К характерным проявлениям таких свойств относится термообратимое повышение вязкости указанных растворов при увеличении температуры. В связи с этим полоксамеры широко применяются в медицине, фармацевтике и в других областях в качестве поверхностно-активного агента, загустителя и т.д. [3].

Исследованию полоксамеров, в том числе в составе различных композиций, посвящено множество работ [4–7]. Отмечено, что при растворении полоксамера в холодной воде ($5 \pm 2^\circ\text{C}$) наблюдается гидратация гидрофильных этиленоксидных (ЭО) звеньев, в то время как более гидрофобные пропиленоксидные (ПО) фрагменты локализуются внутри макромолекулярного клубка [8]. При достаточной концентрации в водных растворах макромолекулы полоксамеров объединяются в мицеллы, внутри которых сосредоточены пропиленоксидные звенья, а снаружи – более гидрофильные этиленоксидные. При повышении температуры раствора происходит перестройка конформации фрагментов молекул, составляющих мицеллу, она расширяется и получает возможность контактировать с соседними мицеллами. Результатом этого является образование нетекучего геля, как это описано авторами работ [9–11].

Таблица 1. Основные характеристики полоксамеров

Полоксамер	Физическая форма	Молекулярная масса $M \times 10^{-3}$	Температура плавления, °С [16]	Соотношение звеньев этиленоксида и пропиленоксида	
				$a : b$	$N_{ЭО} : N_{ПО}$, мол. %
Kolliphor™ P 124	Жидкость	2.2	16	12 : 20	43 : 57
Kolliphor™ P 237	Твердое вещество	7.7	49	61 : 40	66 : 34
Kolliphor™ P 188	Твердое вещество	8.4	52	76 : 30	76 : 24
Kolliphor™ P 407	Твердое вещество	12.8	56	100 : 69	65 : 35
Kolliphor™ P 338	Твердое вещество	15.0	57	141 : 44	80 : 20

Примечание. a и b – индексы в структурной формуле вещества.

Определяющими факторами гелеобразования можно считать молекулярную массу полоксамера, соотношение звеньев сомономеров в нем, а также концентрацию раствора [12]. В ряде работ [13, 14] указано, что гель образуется только при концентрации выше критической концентрации мицеллообразования, тогда как при более низких концентрациях раствор остается текучим и термообратимое повышение вязкости с температурой отсутствует. Однако в ходе разработки составов назального спрея, содержащего налтрексона гидрохлорид [15] при концентрации полоксамера ниже ККМ мы впервые обнаружили необычное поведение его растворов, характеризующееся термообратимым повышением вязкости без образования геля. В связи с этим целью настоящей работы – подробное исследование термического поведения полоксамеров при концентрациях равных и ниже ККМ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Основными объектами исследования служили полоксамеры Kolliphor™ (“Geismar”, США) различной молекулярной массы и с разным соотношением сомономерных звеньев (табл. 1).

Растворы готовили в воде очищенной по общей методике: навеску полоксамера смешивали с половиной расчетного количества воды, предварительно охлажденной до $5 \pm 2^\circ\text{C}$ и термостатировали при этой температуре не менее 12 ч. По истечении данного времени раствор нагревали до комнатной температуры ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) и выдерживали при ней в течение 30 мин. Затем вносили оставшуюся часть воды, перемешивали до получения оптически прозрачного гомогенного раствора и выдерживали 30 мин при той же температуре для удаления пузырьков воздуха.

Динамическую вязкость водных растворов полоксамеров измеряли на ротационном вискозиметре Брукфильда с рабочим узлом в виде коаксиальных цилиндров, снабженным термостатируемой ячейкой. Эксперимент проводили при скоростях сдвига $10\text{--}120\text{ с}^{-1}$ при постоянной тем-

пературе в диапазоне $15\text{--}75^\circ\text{C}$ в широком интервале концентраций растворов $4.7\text{--}47.2$ об. %.

Размер частиц в водных растворах полоксамеров оценивали методом динамического рассеяния света на анализаторе частиц “Delsa Nano C” (“Beckman Coulter”, США) при постоянной температуре 25 , 35 или 50°C .

Уравнение регрессии рассчитывали в соответствии со стандартной методикой [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование водных растворов полоксамеров показало, что в условиях эксперимента образцы проявляют ньютоновское поведение (рис. 1). Это позволяет в дальнейшем характеризовать растворы единственным значением динамической (ньютоновской) вязкости.

Систематические исследования концентрационных (рис. 2) и температурных (рис. 3) зависимостей динамической вязкости растворов полоксамеров позволили выделить различные типы их термообратимого поведения. Концентрационные зависимости (рис. 3) имеют вид, обычный для растворов полимеров, однако взаимное расположение кривых показывает, что ожидаемого уменьшения вязкости раствора с повышением температуры не происходит. В двойных логарифмических координатах (рис. 2, вставка) указанные зависимости линеаризуются, причем тангенс угла наклона полученных прямых, соответствующий скейлинговому показателю степени δ в выражении $\eta \sim \varphi^\delta$ [18], изменяется в диапазоне от 1.56 до 3.70 с повышением температуры от 15 до 60°C . Таким образом, в исследуемых системах возможны взаимодействия по типу ассоциации, вероятность которых в общем возрастает с повышением температуры.

В то же время температурные кривые (рис. 3) в исследованной области концентраций можно разделить на три основных типа. При сравнительно низких содержаниях полоксамера растворы проявляют обычное для растворов полимеров по-

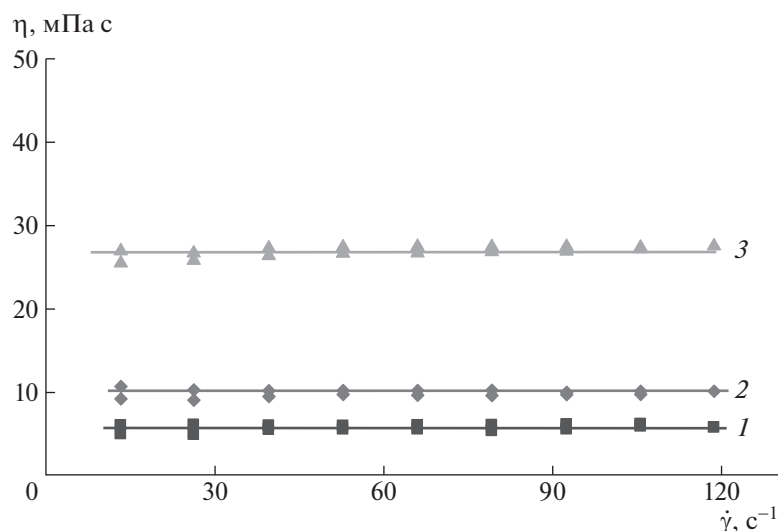


Рис. 1. Типичные вязкостно-скоростные кривые для растворов полоксамеров на примере Kolliphor™ P 407 с концентрацией 4.7 (1), 10.4 (2) и 14.2 об. % (3). Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.

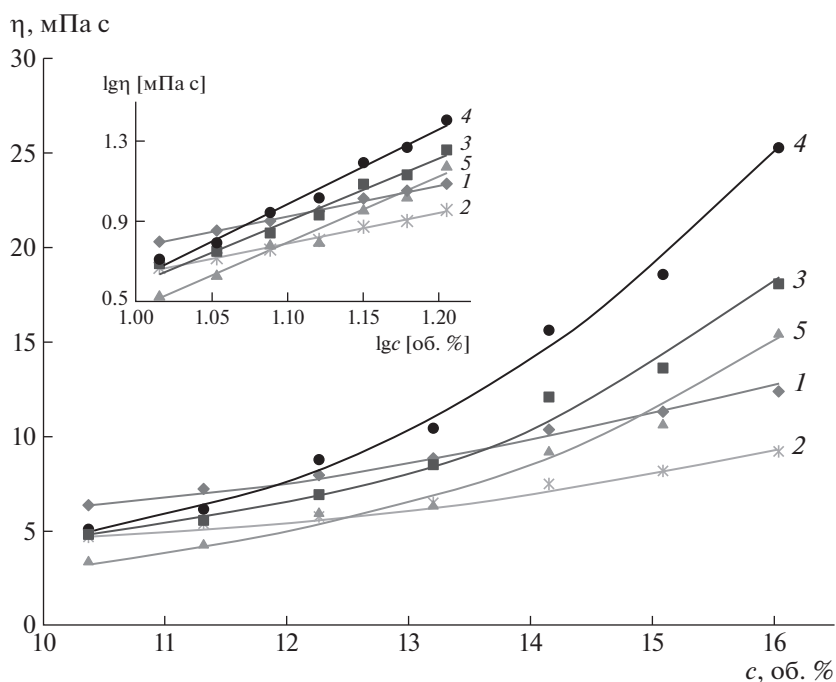


Рис. 2. Типичные концентрационные зависимости динамической вязкости полоксамеров на примере Kolliphor P237 при температуре 15 (1), 25 (2), 35 (3), 45 (4) и 60°C (5). На вставке приведены двойные логарифмические анаморфозы этих зависимостей.

ведение — уменьшение вязкости с увеличением температуры (рис. 3, кривая 1). Однако при более высоких концентрациях, начиная с некоторой температуры, вязкость заметно возрастает, причем зависимость представляет собой кривую с максимумом (рис. 3, кривые 2–6). Такой тип термообратимого поведения растворов полоксамеров не был описан в известной нам литературе и

является новым. Наконец, при наибольших исследованных концентрациях повышение вязкости растворов при увеличении температуры заканчивается образованием геля — в этих случаях температурная зависимость вязкости круто возрастает и стремится к бесконечной величине η (рис. 3, кривая 7). Зависимости последнего типа характерны для описанных в литературе термооб-

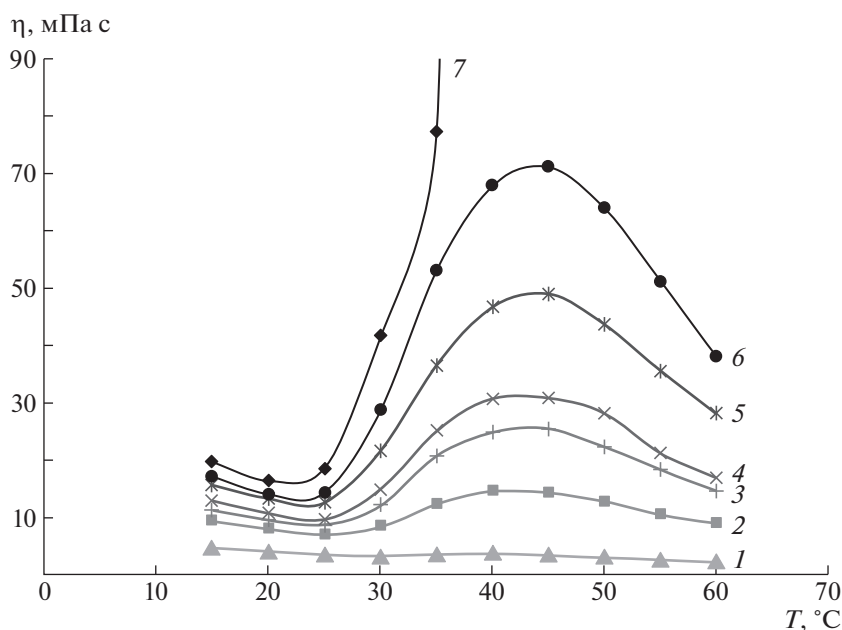


Рис. 3. Типичные температурные зависимости динамической вязкости полоксамеров на примере Kolliphor P338 при его концентрации 5.7 (1), 9.4 (2), 10.4 (3), 11.3 (4), 12.3 (5), 13.2 (6) и 14.2 об. % (7).

ратимых растворов полоксамеров, способных к образованию нетекучего геля. Следует отметить, что значения температур, соответствующих максимумам и минимумам на кривых 2–6 (рис. 3), имеют общую тенденцию понижаться с повышением концентрации раствора.

Обобщение и интерпретацию полученных данных мы проводили на основании опубликованных сведений о надмолекулярной структуре молекул полоксамеров в водных растворах. Как было отмечено, эти блок-сополимеры проявляют свойства неионогенных поверхностно-активных веществ и выше некоторой концентрации способны образовывать мицеллоподобные упорядоченные структуры. Указанная концентрация – критическая концентрация мицеллообразования

представляет собой пороговое значение, ниже которого молекулы полоксамера не образуют мицелл, а раствор представляет собой сравнительно бесструктурную систему, близкую к истинному раствору. Выше ККМ в растворах полоксамеров содержатся мицеллы, находящиеся в равновесии с неструктурированными макромолекулами. Таким образом, ККМ – важная характеристика исследуемых растворов, которая может быть определена из концентрационных зависимостей динамической вязкости методом касательных (рис. 4) (обработку методом касательных проводили в соответствии с работой [19] с погрешностью 5–7%). Данные о ККМ, полученные при 25°C, представлены в табл. 2. Для сравнения там же представлены некоторые значения ККМ, опубликованные в литературе [20–23].

Таблица 2. Значения ККМ и ККПГ для водных растворов полоксамеров при разной температуре

Полоксамер	ККМ, об. % (при 25°C)	ККПГ, об. %
Kolliphor™ P 124	33.0	Отсутствует
Kolliphor™ P 237	11.8	15.8 (45°C)
Kolliphor™ P 188	17.4	25.5 (65°C)
Kolliphor™ P 407	17.9 [22]	14.2 (40°C)
	10.4	
Kolliphor™ P 338	0.3 [24]	13.3 (40°C)
	11.7	

Следует отметить, что полученные результаты не всегда соответствуют известным из литературы данным. Разброс значений ККМ отмечается не только в работах разных авторов [25–27], но даже в работах одних и тех же исследователей [28, 29]. Это может быть связано с различием методов и условий (прежде всего температуры) определения ККМ, но также не исключено изменение механизмов мицеллообразования и гелеобразования [30, 31]. Интересно, что полученные значения ККМ в большинстве случаев ниже концентрации 16 об.%, соответствующей порогу перколяции твердых сфер [32, 33], что указывает на возможность взаимодействия сформировавшихся мицелл между собой, вероятность которого повы-

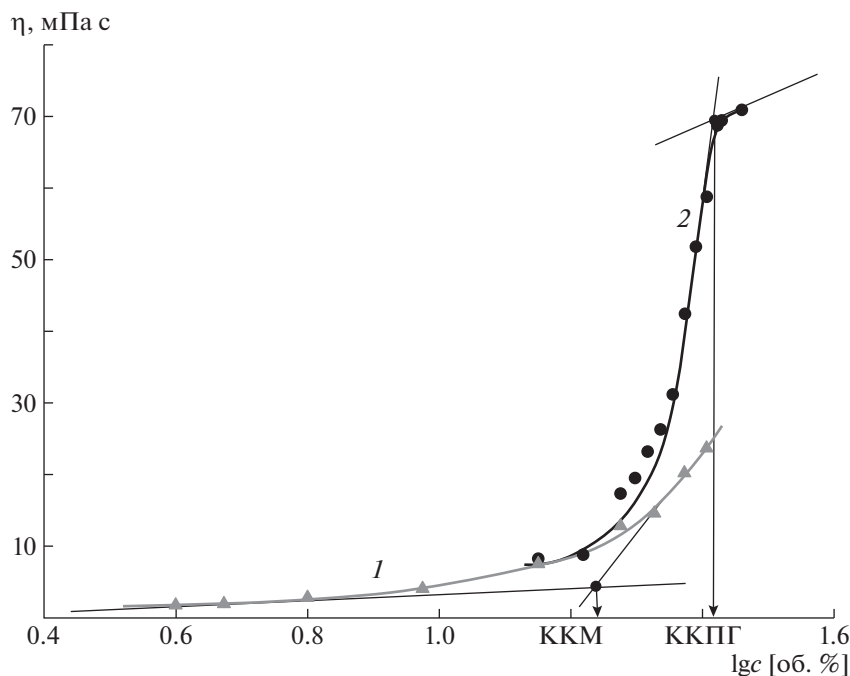


Рис. 4. Пример определения критической концентрации мицеллообразования (1) и критической концентрации предгелеобразования (2) по концентрационной зависимости вязкости. Представлены данные для водного раствора поллоксамера Kolliphor P188 при 25 (1) и 65°C (2).

шается с дальнейшим ростом концентрации поллоксамера.

Для исследованных образцов ККМ корректно можно определить лишь в области температур, близких к комнатной — там, где реализуется обычный механизм течения (уменьшение значений вязкости при увеличении значений температуры). При повышении температуры для большинства составов вязкость начинает возрастать и образование мицелл перестает быть основным процессом, отвечающим за этот эффект. В результате формируется загущенная, но текучая структура, для которой возможно измерить вязкость. Мы предлагаем называть ее предгелем, а критическую концентрацию, до достижения которой можно наблюдать максимум динамической вязкости на температурных зависимостях, критической концентрацией предгелеобразования (ККПГ). Определение ККПГ (рис. 4, кривая 2) проводится аналогично определению ККМ (рис. 4, кривая 1), а полученные результаты сведены в табл. 2. Необходимо отметить, что для каждой марки поллоксамера образование предгеля (достижение максимума вязкости) наблюдается при разных температурах, значения которых также представлены в табл. 2.

Полученные данные позволяют утверждать, что на значения ККМ и ККПГ влияют молекулярно-массовые характеристики поллоксамеров (средняя молекулярная масса и соотношение зве-

ньев сомономеров), а также температура эксперимента. При 25°C зависимость ККМ от средне-массовой молекулярной массы поллоксамеров M_w и относительного содержания полиоксипропиленовых звеньев $N_{\text{ПО}}$ можно приближенно выразить уравнением:

$$\text{ККМ}(M_w, N_{\text{ПО}}) = 21.67 - 1.19M_w + 0.23N_{\text{ПО}}, \quad (1)$$

коэффициент детерминации $R^2 = 0.96$. Для ККПГ аналогичное уравнение выглядит так:

$$\text{ККПГ}(M_w, N_{\text{ПО}}, T) = -12.3 + 0.18N_{\text{ПО}} + 0.53T, \quad (2)$$

коэффициент детерминации $R^2 = 0.94$. Кроме того, определенная корреляция наблюдается между критическими концентрациями (ККМ и ККПГ) и произведением молекулярной массы на относительное содержание звеньев одного из сомономеров пропиленоксида $N_{\text{ПО}} \cdot M_w$ (рис. 5). Видно, что значения ККМ и ККПГ растворов уменьшаются с увеличением молекулярной массы поллоксамера и содержания в нем оксипропиленовых звеньев.

Представление о мицеллярной структуре растворов поллоксамеров позволяет предположить, что их нетипичное поведение в области концентраций между ККМ и ККПГ связано с расширением мицелл при повышении температуры. Для проверки этого предположения были проведены дополнительные исследования растворов методом динамического светорассеяния (рис. 6).

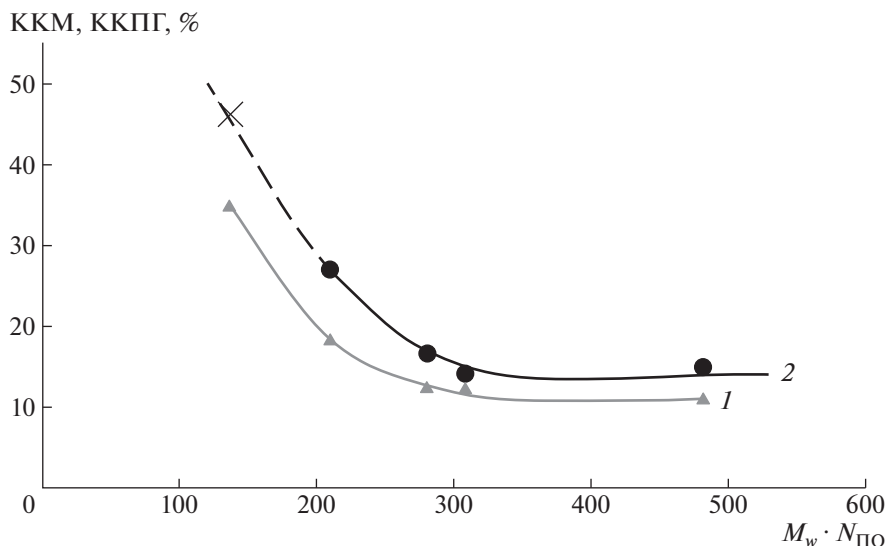


Рис. 5. Типичные зависимости ККМ при 25°C (1) и ККПГ (2) от произведения молекулярной массы и концентрации оксипропиленовых звеньев.

В водных растворах полуксамеров были зафиксированы центры светорассеяния, которые мы интерпретировали как мицеллы макромолекул полуксамера. На примере полуксамера Kolliphor™ P 407 (рис. 6) видно, что при повышении температуры от 25 до 35°C средний размер наблюдаемых частиц увеличивается практически на порядок – от 10 до 100 нм, а при дальнейшем росте температуры до 50°C наблюдается его уменьшение до 30 нм. Таким образом, изменение температуры сильно влияет на гидродинамический размер мицелл.

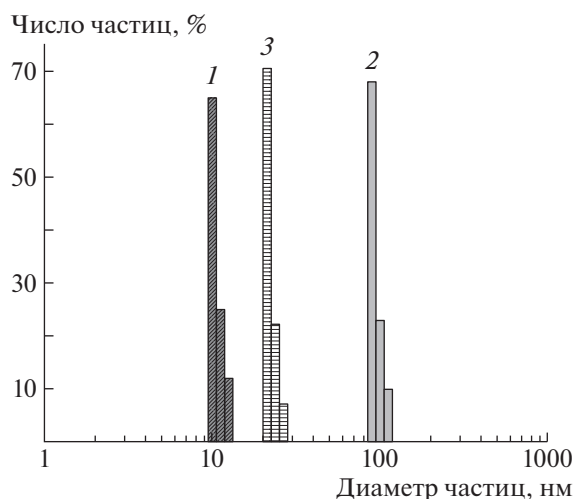


Рис. 6. Типичное распределение числа частиц по размерам для водных растворов полуксамеров на примере Kolliphor™ P 407 с концентрацией 11.8 об. % при 25 (1), 35 (2) и 50°C (3).

Сопоставление и анализ полученных результатов вискозиметрии и светорассеяния позволяют предложить схему, объясняющую поведение водных растворов полуксамеров в области концентраций от ККМ до ККПГ (рис. 7). Первый и третий случаи, когда концентрация полуксамера находится ниже ККМ или выше ККПГ описаны в работах [1, 34]. Как уже было отмечено выше, при низкой концентрации полуксамера в водном растворе ($c < \text{ККМ}$) макромолекулы не образуют мицелл, а раствор представляет собой сравнительно бесструктурную систему, близкую к истинному раствору. В связи с этим температурная зависимость динамической вязкости от температуры такого раствора соответствует классической закономерности аррениусовского типа [35]. При высоких концентрациях полуксамера в растворе ($c > \text{ККПГ}$), заведомо превышающей порог перколяции твердых сфер, макромолекулы образуют достаточное количество мицелл, которые при повышении температуры увеличиваются в объеме и вступают в контакт между собой. Следствием такого взаимодействия является образование достаточно плотной физической сетки мицелл, которая обеспечивает образование нетекучего геля, как это было отмечено в работах [14, 36]. В промежуточной области концентраций полуксамера ($\text{ККМ} < c < \text{ККПГ}$) выше порога перколяции мицеллы также образуются, но их концентрация, по-видимому, недостаточна для образования физической сетки. Тем не менее, на начальном этапе, по-видимому, за счет конформационных перестроек макромолекул в мицеллах, происходит увеличение гидродинамического объема этих структур и возрастает вероятность их взаимодействия. При достижении определенной температу-

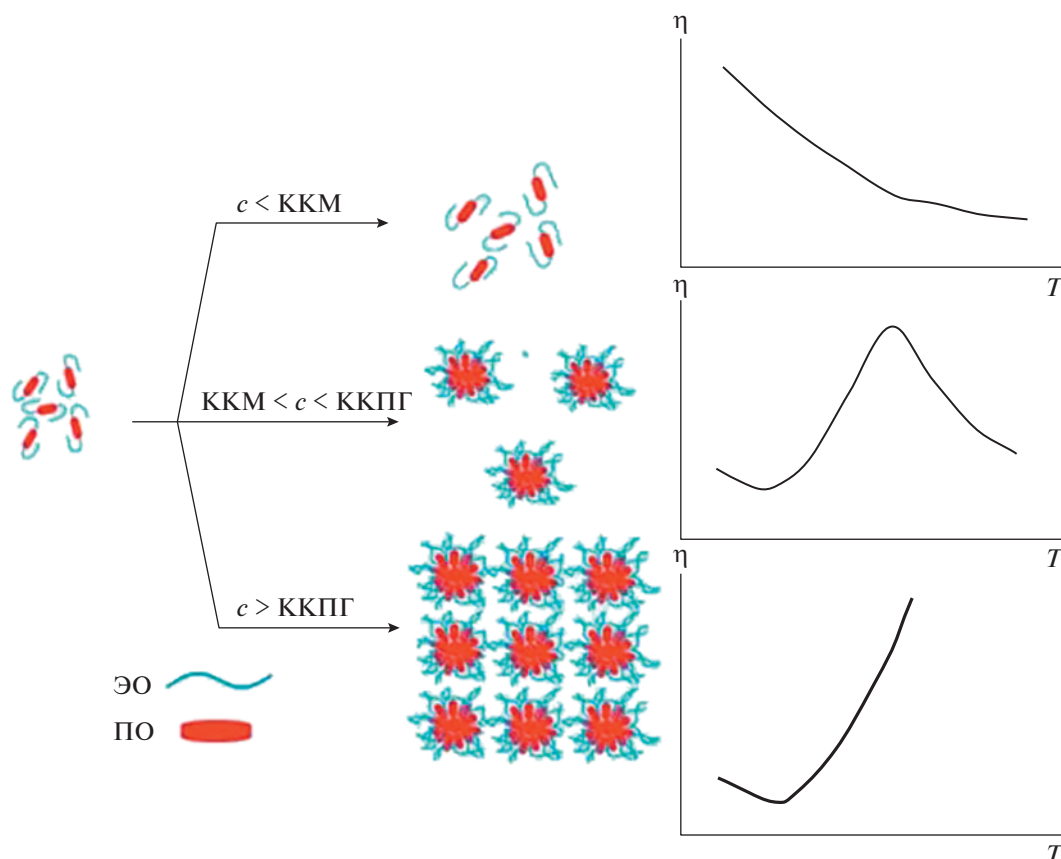


Рис. 7. Предполагаемая надмолекулярная структура водных растворов полкоксамеров. Пояснения в тексте.

ры такая структурированная система, которая не образуют плотной сетки, но и не может дальше расширяться, снова подчиняться обычному аррениусовскому характеру — значения вязкости уменьшаются с увеличением температуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования получены концентрационные и температурные зависимости динамической вязкости, а также определен размер частиц в водных растворах полкоксамеров с молекулярной массой $(2.2-15.0) \times 10^3$ и относительным содержанием звеньев пропиленоксида 19.9–57.0 мол. %. Установлено, что растворы проявляют ньютоновское поведение при сдвиговом течении. Выделены три типа термообратимого поведения растворов, переходы между которыми характеризуются двумя критическими концентрациями — ККМ и введенной нами критической концентрацией предгелеобразования. В интервале между ними водные растворы полкоксамеров проявляют новый, не описанный ранее в литературе тип термообратимого поведения для этих объектов — экстремальную зависимость динамической вязкости от температуры с максимумом.

Такое поведение растворов объяснено на основе предположений об их мицеллярной структуре и связано с эффектом расширения мицелл полкоксамеров в растворах при нагревании.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования Российского технологического университета МИРЭА при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Russo E., Villa C. // *Pharmaceutics*. 2019. V. 11. № 12. P. 671.
2. Mortensen K. // *J. Phys., Condens. Matter*. 1996. V. 8. P. A103.
3. Djekic L., Krajisnik D., Martinovic M., Djordjevic D., Primorac M. // *Int. J. Pharm.* 2015. V. 490. № 1–2. P. 180.
4. Kabanov A.V., Batrakova E.V., Alakhov V.Y. // *J. Controlled Release*. 2002. V. 82. № 2–3. P. 189.
5. Rey-Rico A., Cucchiari M. // *Int. J. Molec. Sci.* 2018. V. 19. № 3. P. 775.
6. Zarrintaj P., Ramsey J.D., Samadi A., Atoufi Z., Yazdi M.K., Ganjali M.R., Amirabad L.M., Zangene E., Farokhi M.,

- Formela K., Saeb M., Mozafari M., Thomas S.* // Acta Biomater. 2020. V. 110. P. 37.
7. *Jalaal M., Cottrell G., Balmforth N., Stoeber B.* // J. Rheol. 2017. V. 61. № 1. P. 139.
8. *Adhikari U., Goliaei A., Tsereteli L., Berkowitz M.L.* // J. Phys. Chem. B. 2016. V. 120. № 26. P. 5823.
9. *de Francisco L.M.B., Rosseto H.C., de Toledo L.D.A.S., dos Santos R.S., de Souza Ferreira S.B., Bruschi M.L.* // J. Mol. Liq. 2019. V. 289. P. 111170.
10. *da Silva J.B., Cook M.T., Bruschi M.L.* // Carbohydr. Polym. 2020. V. 240. P. 116268.
11. *Devi D.R., Sandhya P., Hari B.N.V.* // J. Pharmaceut. Sci. Res. 2013. V. 5. № 8. P. 159.
12. *Cabana A., Ait-Kadi A., Juhász J.* // J. Colloid Interface Sci. 1997. V. 190. № 2. P. 307.
13. *Pereira G.G., Dimer F.A., Guterres S.S., Kechinski C.P., Granada J.E., Cardozo N.S.M.* // Quim. Nova. 2013. V. 36. № 8. P. 1121.
14. *Wanka G., Hoffmann H., Ulbricht W.* // Colloid Polym. Sci. 1990. V. 268. P. 101.
15. *Домнина Ю.М., Кедик С.А., Суслов В.В., Шняк Е.А.* // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. № 4. С. 73.
16. Пат. 2016135431 Россия. 2018.
17. *Гмурман В.Е.* Теория вероятностей и математическая статистика: учебник для вузов. М.: Юрайт, 2021.
18. *De Gennes P.* Scaling Concepts in Polymer Physics. London: Cornell Univ. Press, 1979.
19. *Лобко В.Н.* Математические методы в химии и химической технологии. Численные методы решения алгебраических задач и обработки функций: учебное пособие. Владимир: Изд-во Владимирского гос. ун-та, 2019.
20. *Alexandridis P., Hatton T.A.* // Colloids Surf. A. 1995. V. 96. № 1–2. P. 1.
21. *Lopes J.R., Loh W.* // Langmuir. 1998. V. 14. № 4. P. 750.
22. *Wanka G., Hoffmann H., Ulbricht W.* // Macromolecules. 1994. V. 27. № 15. P. 4145.
23. *Bohorquez M., Koch C., Trygstad T., Pandit N.* // J. Colloid Interface Sci. 1999. V. 216. № 1. P. 34.
24. *Gyulai G., Magyar A., Rohonczy J., Orosz J., Yamasaki M., Bősze S., Kiss É.* // Express Polym. Lett. 2016. V. 10. № 3. P. 216.
25. *Zhou A., Chu B.* // Macromolecules. 1988. V. 21. № 8. P. 2548.
26. *Linse P.* // Macromolecules. 1994. V. 27. № 10. P. 2685.
27. *Linse P.* // Macromolecules. 1994. V. 27. № 22. P. 6404.
28. *Batrakova E.V., Huai-Yun H., Alakhov V.Yu., Miller D.W., Kabanov A.V.* // Pharm. Res. 1998. V. 15. № 6. P. 850.
29. *Kabanov A.V., Nazarova I.R., Astafieva I.V., Batrakova E.V., Alakhov V.Yu., Yaroslavov A.V., Kabanov V.A.* // Macromolecules. 1995. V. 28. № 7. P. 2303.
30. *Holland R.J., Parker E.J., Guiney K., Zeld F.R.* // J. Phys. Chem. 1995. V. 99. № 31. P. 11981.
31. *Meguro K., Ueno M., Esumi K.* // Nonionic Surfactants Physical Chemistry. New York: Marcel Dekker, 1987.
32. *Иржак В.И.* // Коллоид. журн. 2021. Т. 83. № 1. С. 51.
33. *Эфрос А.Л.* Физика и геометрия беспорядка. М.: Наука, 1982.
34. *Prud'homme R.K., Wu G., Schnaider D.K.* // Langmuir. 1996. V. 12. P. 4651.
35. *Тагер А.А.* Физикохимия полимеров. М.: Научный мир, 2007.
36. *Rassing J., Attwood D.* // Int. J. Pharm. 1983. V. 13. № 1. P. 47.